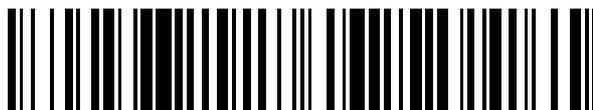


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 441 644**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 47/32** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.1998 E 05075394 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 1588700**

54 Título: **Polímeros biofuncionales preparados en un fluido supercrítico**

30 Prioridad:

**10.05.1997 GB 9709561**

**19.01.1998 GB 9800936**

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

**05.02.2014**

73 Titular/es:

**CRITICAL PHARMACEUTICALS LIMITED (100.0%)  
BioCity Nottingham Pennyfoot Street  
Nottingham NG1 1 GF, GB**

72 Inventor/es:

**HOWDLE, STEPHEN MELVYN y  
POPOV, VLADIMIR**

74 Agente/Representante:

**POLO FLORES, Carlos**

**ES 2 441 644 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

Polímeros biofuncionales preparados en un fluido supercrítico

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición de un polímero biofuncional que comprende un material biofuncional adaptado para su uso en un lugar biológico o en asociación con el mismo, tal como el cuerpo humano o de un animal o materia viva cultivada o sin cultivar. Más particularmente, la presente invención se refiere al procedimiento en el que el material biofuncional está adaptado para la liberación del material biofuncional en el cuerpo humano o del animal o en la materia viva y/o está adaptado para su inserción en estructuras de un huésped humano o animal.

15 El uso de fluidos supercríticos en la producción de polímeros como agente entumecedor, espumante o de purificación es conocido a partir de varias fuentes. El fluido supercrítico actúa aumentando la movilidad de la resina, mejorando de esta manera el mezclado y el procesado, para reducir la temperatura de transición vítrea del polímero mediante hinchamiento, y permitiendo el procesado a temperaturas más bajas, y actúa como disolvente de las impurezas (incluyendo el monómero que no ha reaccionado y los disolventes convencionales residuales) que se pueden extraer durante el procesado para obtener productos de pureza elevada. Además, se puede utilizar el fluido para airear el polímero mediante transición a un estado gaseoso no crítico, a partir del que se puede obtener un material poroso. El fluido supercrítico ha encontrado aplicaciones en la incorporación de colorantes y de otros materiales inorgánicos que son insolubles en el fluido supercrítico, por ejemplo carbonatos y óxidos inorgánicos, a polímeros que tienen una buena dispersión para mejorar la calidad, en particular la dispersión en productos como pinturas para recubrimiento mediante aerosolizado y similares.

25 Los polímeros también se han usado en aplicaciones biomédicas para desarrollar materiales cuya biocompatibilidad se puede modificar para promover respuestas tisulares favorables a la vez que también se producen materiales que tienen propiedades mecánicas y de superficie aceptables. Los materiales compuestos biofuncionales, por ejemplo, hidroxiapatita cálcica dispersada en diversos polímeros, están bien establecidos para aplicaciones ortopédicas, dentales y de otro tipo. Estos materiales se preparan con cargas muy elevadas de sólidos inorgánicos biofuncionales, hasta del 80%, en forma de polvo, y se forma un compuesto mediante mezclado vigoroso del material pulverizado en el sólido o polímero fundido, o mediante polimerización de los monómeros en presencia de polvos inorgánicos suspendidos. En ambos casos el material queda atrapado en el interior de la matriz del polímero. Se selecciona el tamaño de las partículas para obtener una mayor fuerza mecánica (aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ ) o un acabado pulido de la superficie (aproximadamente 1-8  $\mu\text{m}$ ). Sin embargo, estos procedimientos para la preparación están sujetos a un mezclado insuficiente e incontrolado del material, que da lugar a la formación de grandes agregados, en los que el compuesto tiende a fracturarse y puede no ser adecuado para su procesado comercial.

40 Además, se ha encontrado que estos procedimientos tienen una aplicación limitada en la incorporación a los polímeros de materiales que están limitados por restricciones de solubilidad y por la sensibilidad a las condiciones del procedimiento.

45 Por lo tanto, es necesario un procedimiento para la preparación de polímeros biofuncionales que tengan las propiedades deseadas para su procesado comercial y para su uso en el cuerpo humano o de un animal o con materia viva, o en asociación con el mismo, en forma de agente de liberación de material biofuncional o como agente protector o de barrera frente a la toxicidad, o como implante en el interior de una estructura de un huésped humano o animal como hueso o cartílago, estructuras dentales y tisulares en cuyo interior se implantan quirúrgicamente para aplicaciones óseas ortopédicas y de implantes, protésicas, relleno dental o aplicaciones de restauración y similares.

50 Además, son necesarios polímeros biofuncionales que tengan las propiedades mecánicas deseadas tanto para su procesado comercial como para su implante en una estructura de un huésped humano o animal como hueso o cartílago, estructuras dentales y tisulares en cuyo interior se implantan quirúrgicamente para aplicaciones ortopédicas óseas y de implantes, protésicas, de relleno dental o aplicaciones de restauración y similares.

55 Los documentos US 5.340.614, WO 91/09079 y US 4.598.006 se refieren a un procedimiento mejorado para obtener material bioactivo en un polímero biodegradable usando fluidos supercríticos (FSC) para conferir porosidad durante el procesado del polímero. En todos los casos se aprecia que la reducción de las condiciones desde condiciones supercríticas, a las mismas o cerca de las mismas, después de hinchar el polímero, permite que el fluido supercrítico difunda fuera del polímero.

En el documento US 5.340.614 se describe un procedimiento que comprende la disolución de un aditivo en un disolvente

que actúa como vehículo (líquido, por ejemplo agua o etanol). Después se usa un fluido supercrítico (FSC) para permitir la penetración de la solución de vehículo líquido/aditivo en el interior del polímero.

En el documento WO 91/09079 se describe el uso de un FSC para introducir porosidad en polímeros biodegradables. Si debe haber un material bioactivo, es necesario un disolvente que actúa como vehículo que tiene características determinadas para disolver el compuesto bioactivo e impregnarlo.

En el documento US 4.598.006 se describe el procedimiento para impregnar un polímero termoplástico con un material de impregnación en un agente entumecedor volátil en condiciones supercríticas o cerca de las mismas, hinchar el polímero y reducir las condiciones de modo que el agente entumecedor difunde hacia el exterior. El procedimiento precisa la disolución del aditivo en el FSC. La publicación PCT n.º 98/15348 se publicó el 16 de abril de 1998 y lleva por título "Proceso de microencapsulación usando fluidos supercríticos.

Sorprendentemente los autores han encontrado ahora que las propiedades de los fluidos supercríticos se pueden emplear para obtener ventajas adicionales en la preparación de polímeros biofuncionales para mejorar el procesado y la calidad de los mismos, en un procedimiento que es notablemente independiente de las limitaciones de solubilidad y de la sensibilidad de los materiales biofuncionales.

Por lo tanto, en un primer aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1.

En una realización del primer aspecto de la invención, el procedimiento es un procedimiento para la preparación de una composición que comprende un sustrato de un polímero biofuncional y un sustrato de un material biofuncional adaptado para su uso en el cuerpo humano o de un animal, en materia viva cultivada o sin cultivar, o en asociación con el mismo, en el que el sustrato de material biofuncional es sustancialmente insoluble en el sustrato de polímero y/o en un fluido supercrítico, en el que el procedimiento comprende poner en contacto una mezcla de los sustratos o de sus precursores con un fluido supercrítico en condiciones supercríticas y condiciones de viscosidad reducida para plastificar e hinchar el polímero y con agitación para distribuir el sustrato de material biofuncional en todo el polímero, y liberar el fluido en condiciones subcríticas, en el que los sustratos están adaptados para ser aislados en forma de una mezcla sólida que comprende el sustrato de material biofuncional en una forma química sustancialmente invariable, y en una forma física sustancialmente invariable.

En un segundo aspecto de la invención se proporciona un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2.

En una realización del segundo aspecto de la invención, el procedimiento es un procedimiento para la preparación de una composición que comprende un sustrato de un polímero biofuncional y un sustrato de un material biofuncional adaptado para su uso en el cuerpo humano o de un animal, en materia viva cultivada o sin cultivar, o en asociación con el mismo, en el que el sustrato de material biofuncional es sustancialmente insoluble en el sustrato de polímero y/o en un fluido supercrítico, en el que el procedimiento comprende poner en contacto una mezcla de los sustratos y de sus precursores con un fluido supercrítico en condiciones supercríticas, y en condiciones de viscosidad reducida y de mezclado físico para plastificar e hinchar el polímero y distribuir el sustrato de material biofuncional en todo el polímero, y liberar el fluido en condiciones subcríticas, en el que los sustratos están adaptados para ser aislados en forma de una mezcla sólida que comprende el sustrato de material biofuncional en una forma química sustancialmente invariable y en una forma física sustancialmente invariable.

La referencia en la presente memoria a los precursores de sustratos de polímeros y/o materiales se relaciona con componentes de los mismos que se pueden combinar en el procedimiento de la invención, junto con el fluido supercrítico en las condiciones definidas del procedimiento, el que los precursores reaccionan para formar los sustratos *in situ*. Por ejemplo, se puede hacer reaccionar simultáneamente componentes precursores funcionales o no funcionales del material biofuncional y se pueden mezclar según el procedimiento de la invención.

La referencia en la presente memoria a una mezcla sólida se relaciona con cualquier morfología deseada. Por ejemplo, el sustrato de material biofuncional puede estar encapsulado por el sustrato de polímero biofuncional en forma de recubrimiento, de manera similar a una morfología particulada, o se puede distribuir por todo el sustrato de polímero biofuncional de manera similar a una morfología (co)continua.

En algunos casos la transición desde partículas recubiertas o encapsuladas a mezclas distribuidas es simplemente una gradación de orden de magnitud, en la que las partículas, gránulos, monolitos y similares pueden comprender de manera eficaz diversas partículas de materiales biofuncionales recubiertos independientemente o encapsulados por una fase continua de polímero. Esto se denomina de manera conveniente morfología particulada.

Sorprendentemente se ha encontrado que según la presente invención se proporciona un procedimiento que puede ser adecuado para la preparación de una composición que comprende cualquier sustrato de polímero biofuncional y de material, independientemente de la naturaleza química o física de los mismos, en el que se encuentra que los requisitos clásicos de procesado como compatibilidad de las solubilidades, extrusión de la fusión, mezclado mecánico y similares para obtener una mezcla adecuada no son esenciales para el procesado con éxito de la composición, evitando la intoxicación por disolventes y los residuos de monómeros.

El procedimiento se lleva a cabo en ausencia de vehículos o disolventes adicionales, y mediante la selección de un sustrato de material biofuncional que sea opcionalmente insoluble en el sustrato de polímero y en el fluido supercrítico.

Preferentemente, sin embargo, el procedimiento se realiza con el uso de un sustrato de material biofuncional que es sustancialmente insoluble en el sustrato de polímero y en el fluido supercrítico. Por medio de esto se encuentra que el material biofuncional en la forma que permite obtener la bioactividad necesaria o un rendimiento similar, para el procesado del mismo para formar la composición, mantendrá esa forma en la composición procesada.

Preferentemente, el procedimiento se realiza mediante la mezcla del sustrato del material de fase sólida en un polímero en fase líquida o sólida y un fluido supercrítico en fase líquida, en el que la ausencia de tensión superficial que se asocia al material biofuncional en fase líquida permite una dispersión excelente.

Una característica particular del procedimiento de la presente invención es que se seleccionan condiciones de viscosidad reducida y de mezclado físico para proporcionar la plastificación, hinchamiento y distribución adecuados. Se seleccionarán las condiciones según los sustratos que se empleen, y se deberá monitorizar el estado de la mezcla polímero/material en el fluido supercrítico para detectar los estados adecuados de plastificación e hinchado.

Preferentemente las condiciones se controlan durante todo el procedimiento para garantizar la compatibilidad de densidades de los componentes fluido y polímero que, junto con un mezclado físico eficaz, da lugar al mezclado homogéneo del material biofuncional. En realizaciones del segundo aspecto de la invención, el mezclado puede ser mezclado físico, bombeo o bien impregnación o difusión por otro medio de fluido a través del sistema polímero/material.

Preferentemente se consigue el mezclado y la viscosidad reducida mediante agitación con dilución asociada por arrastre, por ejemplo con aireación o flujo gaseoso fluidizante, agitación o similar, según técnicas conocidas, más preferentemente según el procedimiento del documento US 5.548.004 (Ferro Corp.).

Es una ventaja particular del procedimiento de la presente invención que la consecución de este estado de mezcla del polímero evita la necesidad de proporcionar disolventes o fundentes de polímeros a fin de combinar los componentes para el mezclado de los mismos, y además evita la necesidad de extraer el vehículo o el disolvente que pueden ser una fuente de contaminación, toxicidad, desactivación o similar.

Los componentes de la composición del polímero se pueden combinar en cualquier orden deseado, antes de la aplicación de las condiciones supercríticas o durante la misma.

El fluido puede estar presente en cualquier cantidad eficaz en relación a la composición del polímero. Preferentemente los sustratos se sumergen o se ponen en contacto con el fluido en un procedimiento por lotes.

La transición desde las condiciones supercríticas a las condiciones subcríticas se puede conseguir *in situ*, despresurizando un vaso de presión en el que se realiza el procedimiento, y simultáneamente o interrumpiendo el mezclado de cualquier otra manera, de modo que se obtiene un bloque monolítico celular de polímero. De manera alternativa se puede descargar el contenido del vaso de presión en el que se realiza el procedimiento a un segundo vaso de presión a una presión menor, en el que se obtiene por medios conocidos un polvo poroso homogéneo de polímero como se ha definido previamente en esta solicitud.

El procedimiento se puede controlar a fin de determinar las dimensiones y la fracción de huecos de los microporos y de los macroporos.

De manera adecuada, se hace que el sistema no sea líquido antes o después de la liberación del fluido en la tercera etapa, a fin de retener la estructura porosa que induce el fluido.

En algunos casos puede ser deseable introducir un iniciador o acelerador para iniciar el curado (parcial) antes y/o después de liberar el fluido, y la iniciación puede ser simultánea a la introducción o puede estar retardada, activada por un aumento de temperatura. De manera alternativa, se puede emplear una etapa de deshidratación por aspersion en lugar de la etapa de curado antes de la liberación del fluido o simultáneamente a la misma. En este caso se puede emplear un postcurado. Esto puede tener ventajas en relación con la facilidad de la fabricación y la sencillez de los aparatos que se emplean.

Posteriormente se puede realizar el ulterior procesado del polímero, por ejemplo una extracción adicional con un fluido supercrítico como se conoce en la materia o con otros solventes de extracción, postpolimerización y reticulación, según sea necesario y según se conoce en la materia.

El procedimiento de la invención se puede realizar con el uso de cualquier técnica conocida que se emplea habitualmente en la preparación de polímeros.

El polímero se puede seleccionar entre cualquier polímero conocido que sea adecuado para su introducción en el cuerpo humano o de un animal o en materia viva, o para su asociación a los mismos, de manera no tóxica. Los materiales polímeros adecuados se seleccionan entre los polímeros biodegradables sintéticos según se describe en "Polymeric Biomaterials", ed. Severian Dimitriu, ISBN 0-8247-8969-5, Publ. Marcel Dekker, Nueva York, EE.UU., 1994, polímeros sintéticos no biodegradables; y polímeros naturales. Preferentemente el polímero se selecciona entre homopolímeros en bloque y copolímeros aleatorios, mezclas poliméricas y combinaciones de monómeros, que pueden ser de cadena lineal, (hiper) ramificados o reticulados.

Los polímeros pueden incluir lo siguiente, aunque no se limitan a ellos, que se proporcionan sólo como ilustración.

Los polímeros biodegradables sintéticos se pueden seleccionar entre:

Poliésteres que incluyen poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), copolímeros de ácido láctico y glicólico, copolímeros de ácido láctico y glicólico con poli(etilenglicol), poli(e-caprolactona), poli(3-hidroxitbutirato), poli(p-dioxanona), poli(fumarato de propileno);

Poli(ortoésteres) que incluyen polímeros de adición de polioles/acetales de diceteno según describe Heller en: ACS Symposium Series 567, 292-305, 1994;

Polianhídridos que incluyen poli(anhídrido sebácico) (PSA), poli(carboxibiscarboxifenoxifenoxihexano) (PCPP), poli[bis(p-carboxifenoxi)metano] (PCPM), copolímeros de SA, CPP y CPM, según describen Tamada y Langer en Journal of Biomaterials Science – Polymer Edition, 3, 315-353, 1992, y Domb, en el capítulo 8 del Handbook of Biodegradable Polymers, ed. Domb A.J. y Wiserman R.M., Harwood Academic Publishers;

Poli(aminoácidos);

Poli(pseudoaminoácidos) que incluyen los que describen James y Kohn en las páginas 389-403 de Controlled Drug Delivery Challenges and Strategies, American Chemical Society, Washington D.C.;

Polifosfacenos que incluyen derivados de poli[(dicloro)fosfaceno], poli(organo)fosfacenos], polímeros que describe Schacht en Biotechnology and Bioengineering, 52, 102-108, 1996; y

Azopolímeros

Que incluyen los que describe Lloyd en International Journal of Pharmaceutics, 106, 255-260, 1994.

Los polímeros sintéticos no biodegradables se pueden seleccionar entre:

Polímeros de vinilo que incluyen polietileno, poli(acetato de etileno-covinilo), polipropileno, poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) y copolímeros de alcohol vinílico

y acetato de vinilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), poli(acrilamidas), polimetacrilamidas, poli(acrilatos), poli(etilenglicol), poli(dimetilsiloxano), poliuretanos, policarbonatos, poliestireno y derivados.

Los polímeros naturales se pueden seleccionar entre hidratos de carbono, polipéptidos y proteínas que incluyen:

Almidón, celulosa y sus derivados incluyendo etilcelulosa, metilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; colágeno; gelatina; dextrano y derivados; alginatos; quitina; y quitosán.

- 5 Preferentemente se selecciona un polímero no biodegradable de polímeros como ésteres de uretanos o epoxi ésteres, bis-maleimidas, metacrilatos como metacrilato de metilo o de glicidilo, carbonato de trimetileno, carbonato de dimetileno y de trimetileno; polímeros sintéticos biodegradables como ácido glicólico, glicolida, ácido láctico, lactida, p-dioxanona, dioxepanona, oxalatos de alquileno y caprolactonas como gamma-caprolactona.
- 10 El polímero puede comprender cualquier componente polimérico adicional que tenga efecto potenciador o controlador del rendimiento, por ejemplo para determinar el grado y la naturaleza de la reticulación para mejorar la permeabilidad por los líquidos corporales o por agentes farmacéuticamente eficaces, propiedades de flexión y propiedades mecánicas generales.
- 15 En realizaciones del primer aspecto de la invención el material biofuncional se puede seleccionar entre cualquier material adaptado para realizar una función en un lugar biológico deseado que comprende o que se asocia de otra manera a materia viva, como se ha definido previamente en esta solicitud. Un material biofuncional puede ser bioactivo, bioinerte, biocida o similar.
- 20 Preferentemente un material biofuncional está adaptado para inducir el crecimiento, reforzar, complementar o mejorar una estructura deseada de un huésped humano, animal o de materia viva, o para combatir o proteger frente a amenazas a la estructura del huésped o al cuerpo humano o del animal en general. El material se puede seleccionar entre cualquier material inorgánico u orgánico que opcionalmente sea sustancialmente insoluble en un fluido supercrítico, en cualquiera o en ambos de sus estados no crítico y supercrítico.
- 25 Más específicamente el material biofuncional incluye, aunque no se limite a ellos, los siguientes ejemplos que se clasifican típicamente como fármacos (industria farmacéutica) y productos veterinarios; productos agroquímicos como agentes para el control del crecimiento de plagas y plantas; productos sanitarios para seres humanos y animales; productos para la promoción del crecimiento, estructurales o cosméticos para seres humanos y animales, incluyendo
- 30 productos diseñados para el crecimiento, la reparación o el modelado del esqueleto, de órganos, de estructura dental y similares; materiales biofuncionales absorbentes para venenos, toxinas y similares.

En procedimientos según el segundo aspecto de la invención, el sustrato de material biofuncional es un fármaco que está compuesto por un oligosacárido o un hidrato de carbono.

- 35 Los productos farmacéuticos y los productos veterinarios, es decir, los fármacos, se pueden definir como compuestos farmacológicamente activos que alteran los procedimientos fisiológicos con el objetivo de tratar, prevenir, curar, mitigar o diagnosticar una enfermedad.
- 40 En realizaciones de los procedimientos del primer aspecto de la invención, los fármacos pueden estar compuestos de moléculas inorgánicas u orgánicas, péptidos, proteínas, enzimas, oligosacáridos, hidratos de carbono, ácidos nucleicos y similares.
- Los fármacos pueden incluir, aunque no se limitan ellos, compuestos que actúan para tratar lo siguiente:
- 45 Infecciones, como fármacos antivíricos, antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios o antihelmínticos;
- El sistema cardiovascular, como fármacos inotrópicos positivos, diuréticos, antiarrítmicos, betabloqueantes, calcioantagonistas, simpaticomiméticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, fibrinolíticos o hipolipemiantes;
- 50 Fármacos para el sistema digestivo como antiácidos, antiespasmódicos, antiulcerosos, fármacos antidiarreicos, laxantes, para el sistema nervioso central, hipnóticos y ansiolíticos, antipsicóticos, antidepresivos, estimulantes del sistema nervioso central, supresores del apetito, fármacos usados para tratar las náuseas y los vómitos, analgésicos, antiepilépticos, fármacos usados en el parkinsonismo o fármacos usados en la dependencia de sustancias;
- 55 Fármacos para enfermedades malignas e inmunosupresores tales como fármacos citotóxicos, moduladores de la respuesta inmunitaria, hormonas sexuales y antagonistas de enfermedades malignas;
- Fármacos para el sistema respiratorio como broncodilatadores, corticoides, cromoglicato y tratamientos relacionados,

antihistamínicos, estimulantes respiratorios, tensioactivos pulmonares o descongestivos nasales sistémicos;

Fármacos para las enfermedades musculoesqueléticas y articulares como los fármacos usados en las enfermedades reumáticas o fármacos usados en los trastornos neuromusculares; y

5

Productos inmunológicos y vacunas.

Se pueden definir los productos agroquímicos y los productos para la protección de los cultivos como cualquier agente para el control del crecimiento de plagas o plantas, agentes para el control de las enfermedades de las plantas, agentes para la mejora del suelo y similares. Por ejemplo, los agentes para el control del crecimiento de las plagas incluyen insecticidas, acaricidas, raticidas, molusquicidas, fármacos frente a las babosas, vermícidias (nematodos, antihelmínticos), fumigantes del suelo, repelentes y atrayentes de plagas como feromonas, etc., agentes para la guerra química, y agentes para el control biológico como microorganismos, depredadores y productos naturales;

10

entre los agentes para el control del crecimiento de plantas se incluyen herbicidas, destructores de malezas, desfoliantes, desecantes, controladores de la caída y de la maduración de las frutas, compuestos enraizantes, inhibidores de la brotación, estimulantes y retardantes del crecimiento, controladores de hongos y líquenes y controladores o agentes genéticos para las plantas;

15

entre los agentes para el control de las enfermedades de las plantas incluyen se fungicidas, viricidas, conservantes de la madera y bactericidas; y

20

entre los agentes para la mejora del suelo se incluyen fertilizantes, aditivos con oligoelementos, estimulantes del control de la acción bacteriana y agentes para la consolidación del suelo.

25

Los productos para la promoción de la salud o del crecimiento de los seres humanos y de los animales se pueden definir como cualquiera de los que se indican más arriba y que tienen como objetivo la salud general, incluyendo vitaminas, nutrientes, corticoides y similares.

Los productos promotores del crecimiento, estructurales o cosméticos preferidos para seres humanos y animales, según se definen más arriba, incluyen la clase de los derivados de apatita, por ejemplo hidroxipatita cálcica que actúa como componente óseo o dental, silicona que actúa como componente para el modelado tisular, y análogos, precursores o derivados funcionales de los mismos, especies bioactivas como colágeno, biocristales y biocerámica, y componentes adaptados para su incorporación en forma de implantes de menisco, cartilago, tejido y similares y preferentemente para promover el crecimiento, modelar, mejorar o reforzar el colágeno, los fibroblastos y otros componentes naturales de estas estructuras del huésped.

30

35

Los materiales biofuncionales absorbentes para venenos, toxinas y similares se pueden definir como cualquier producto natural o sintético capaz de inmovilizar mediante absorción, interacción, reacción o de cualquiera otra manera, venenos o toxinas de origen natural o introducidos de manera artificial.

40

El material biofuncional puede estar en cualquier forma deseada adaptada para la función que se va a realizar, por ejemplo, en forma sólida, semisólida como en forma xitotropa o de gel, semilíquida o líquida como pasta de forma líquida, y puede ser miscible, inmiscible, soluble o insoluble en el polímero y en el fluido supercrítico. Puede ser conveniente adaptar la forma del material biofuncional para obtenerlo en la forma preferida para el procesado y que pueda realizar su función. El material está preferentemente en forma de partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula que se selecciona según la aplicación deseada. Preferentemente el tamaño de las partículas es de un orden similar o menor al de la forma de la composición, y opcionalmente de cualquier poro, preferentemente de  $10^{-9}$  m a  $10^{-2}$  m, por ejemplo del orden de nanómetros, micrómetros, milímetros o centímetros. Se puede obtener la liberación prolongada del sustrato del material mediante el uso de gránulos de monolitos relativamente mayores, en comparación con la liberación rápida que se obtiene con partículas relativamente menores, por ejemplo.

45

50

Un fluido como se ha definido previamente en esta solicitud puede comprender cualquier fluido conocido que se puede llevar a un estado supercrítico como se conoce habitualmente en la materia. Como se conoce en la materia, esos fluidos pueden ser sometidos a condiciones de temperatura y presión hasta un punto crítico en el que desaparece la línea de equilibrio entre las regiones líquida y de vapor. Los fluidos supercríticos se caracterizan por propiedades que son similares a las del gas y a las del líquido. En particular, las propiedades de densidad del fluido y de solubilidad son similares a las de los líquidos, mientras que la viscosidad, la tensión superficial y la velocidad de difusión en líquidos en cualquier medio son similares a las de gas, lo que da una penetración en el medio similar a la de un gas.

55

Entre los fluidos preferidos se incluyen dióxido de carbono, óxido de dinitrógeno, disulfuro de carbono, hidrocarburos alifáticos C<sub>2-10</sub> como etano, propano, butano, pentano, hexano, etileno, y derivados halogenados de los mismos, como por ejemplo tetrafluoruro o cloruro de carbono y monocloruro trifluoruro de carbono, y fluoroformo o cloroformo, 5 hidrocarburos aromáticos C<sub>6-10</sub> como benceno, tolueno y xileno, alcoholes C<sub>1-3</sub> como metanol y etanol, haluros de azufre como hexafluoruro de azufre, amoníaco, xenón, criptón y similares. Típicamente estos fluidos se pueden llevar a condiciones supercríticas a temperaturas entre 0-300°C y presiones de  $7 \times 10^5 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2} - 1 \times 10^8 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$ , preferentemente  $12 \times 10^5 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2} - 8 \times 10^7 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$  (7-1000 bar, preferentemente 12-800 bar). Se podrá apreciar que la elección de fluidos se puede hacer según sus propiedades, por ejemplo difusión y como disolvente. Preferentemente el fluido actúa como 10 disolvente para componentes residuales de una composición de polímeros como la que se ha descrito más arriba en esta solicitud pero no para el material biofuncional como se ha descrito en la presente solicitud. También se puede realizar la elección del fluido en relación a las condiciones críticas que facilitan la preparación comercial del polímero, como se ha descrito anteriormente en esta solicitud.

15 Preferentemente el fluido comprende dióxido de carbono, opcionalmente mezclado con otros fluidos como los que se han definido en esta solicitud o mezclado con disolventes convencionales, denominados "modificadores".

Los autores describen una composición que comprende un sustrato de polímero biofuncional y un sustrato de material biofuncional adaptada para su uso en el cuerpo de un ser humano o de un animal, o en materia viva cultivada o sin 20 cultivar, o en asociación a los mismos, en la que el sustrato de material biofuncional es, de forma opcional, sustancialmente insoluble en el sustrato de polímero y en un fluido supercrítico, de modo que la composición del polímero se obtiene mediante el mezclado de los sustratos en un fluido supercrítico y aislamiento de los mismos, en forma de mezcla sólida que comprende el sustrato de material biofuncional en forma química sustancialmente invariable y, opcionalmente, en forma física sustancialmente invariable en el sustrato de polímero biofuncional.

25 La composición del polímero puede estar en una forma deseada adecuada para los usos mencionados previamente en esta solicitud. Para su aplicación a materia viva, la composición del polímero se puede introducir en forma de aerosol seco o húmedo, polvo, grageas, gránulos, monolitos y similares, que comprenden el sustrato de material biofuncional en una manera que se puede liberar mediante disolución, evaporación o similar, por ejemplo en los usos agroquímicos, 30 insecticidas y similares previamente definidos en esta solicitud. Para su administración como composición biofuncional sanitaria, farmacéutica o similar al cuerpo humano o de un animal, la composición se puede formular de manera adecuada según prácticas convencionales.

35 Para su uso como productos farmacéuticos y veterinarios que se fabrican usando el procedimiento inventivo, las composiciones pueden comprender cremas, geles, jarabes, pastas, aerosoles, soluciones, suspensiones, polvos, micropartículas, gránulos, comprimidos, cápsulas, tabletas, grageas, supositorios, pesarios, matrices coloidales, monolitos y bolos y similares, para la administración por las vías de administración tópica, oral, rectal, parenteral, epicutánea, mucosa, intravenosa, intramuscular, intrarrespiratoria o similar.

40 Para su uso como agentes de barrera para seres humanos o animales o materia viva, la composición puede estar en una forma adecuada que comprende el sustrato de material biofuncional distribuido homogéneamente en la matriz del polímero, que puede estar moldeada o impregnada en un producto moldeado, para proporcionar el producto en forma de película, capa, recubrimiento o lámina de barrera adaptado para encerrar o rodear de otra manera el cuerpo o la materia que se va a proteger.

45 Para su uso como componente estructural, por ejemplo que comprende el polímero y un metal, un plástico, una malla de fibra de carbono o de vidrio, un lienzo delgado, una varilla o similares de origen sintético o natural opcional adicional para su uso médico o quirúrgico, la composición se puede adaptar para su inserción en seco o en húmedo en una estructura del huésped deseada, por ejemplo puede estar en forma de polvo, cápsula, gránulo o monolito adecuada para su 50 inserción en forma de monolito sólido en el hueso, como agentes de relleno o cemento para su inserción en húmedo en el interior de hueso o de dientes o como agregados sólidos o monolitos para implantes ortopédicos como tornillos, o de implantes dentales como coronas, etc.

55 Preferentemente una composición para la liberación escalonada de un sustrato material puede comprender uno o más sustratos de material biofuncional como se han definido previamente en esta solicitud en forma de una o más capas, que se obtienen repitiendo el procedimiento de la invención como se ha definido previamente en esta solicitud, o mediante recubrimiento de la composición por medios convencionales.

La composición de polímeros puede tener cualquier tamaño de partícula deseado en el intervalo de polvos

submicrónicos a monolitos del orden de centímetros de magnitud. Es una ventaja particular de la presente invención que la composición de polímeros se obtiene en la forma deseada en partículas de tamaño uniforme como polvo, gránulos y similares. Por lo tanto, si se desea obtener una distribución aleatoria o discreta de tamaño de las partículas, la composición de polímeros se puede moler o se puede mezclar a partir de lotes de diferente tamaño.

5

El tamaño de las partículas se puede controlar según técnicas conocidas mediante eliminación controlada del fluido supercrítico. Si se desea obtener una composición particulada, la mezcla del procedimiento se elimina de manera adecuada de la cámara de mezclado en condiciones supercríticas hacia un contenedor distinto que está en condiciones subcríticas a través de una tobera o de un orificio similar de una apertura deseada, y bajo una diferencia deseada de condiciones y de velocidad de eliminación, adaptada para proporcionar el tamaño de partículas adecuado. Para esta técnica se pueden emplear habitualmente aparatos y técnicas de deshidratación por aspersión. Es una característica de la mezcla sólida uniforme que se obtiene en la etapa de procesado y la distribución uniforme de fluido supercrítico adecuado en toda la mezcla que es responsable del tamaño uniforme de las partículas en el producto final de la composición del polímero. Los fluidos no newtonianos que dan una baja viscosidad que permite el flujo a través de tubos/orificios y dilución por arrastre son particularmente adecuados.

Si se desea obtener una composición de polímeros en forma de monolitos, el fluido supercrítico se elimina de manera adecuada usando técnicas conocidas para polímeros celulares. Por lo tanto, la mezcla de polímeros se retiene en un vaso de mezcla y se modifican las condiciones de supercríticas a subcríticas a una velocidad deseada para producir la extracción del fluido desde la mezcla de polímeros. Dependiendo de la naturaleza del polímero, es posible obtener el monolito en un estado celular poroso, que tiene poros y canales interconectores que se crean por la extracción del fluido supercrítico, simplemente seleccionando una consistencia del polímero que está adaptada para mantener su estado celular.

De manera alternativa se puede emplear una consistencia del polímero menos viscosa, en la que se puede conseguir un monolito sustancialmente no celular o no poroso mediante la relajación de la mezcla del polímero después de la extracción del fluido supercrítico.

Los monolitos se pueden formar en la forma deseada durante el procesado de los mismos, por ejemplo mediante extracción del fluido supercrítico desde un vaso de mezcla que tiene la forma deseada del monolito. De manera alternativa se puede extraer el monolito del vaso de mezcla y se puede cortar para obtener la forma deseada.

Es una característica particular de la invención que se pueden emplear las propiedades de densidad, porosidad y biodegradabilidad del polímero para obtener un efecto beneficioso en la liberación del sustrato de material biofuncional, en el cuerpo humano o de un animal o en materia viva, o asociados a los mismos, y/o como implantes estructurales en el cuerpo humano o de un animal o en materia viva, o asociados a los mismos, para que sean compatibles en términos de propiedades estructurales del lugar de implantación.

También se puede seleccionar la naturaleza y la forma de la composición según la carga deseada del polímero con un sustrato de material biofuncional. Se ha encontrado que el sustrato de material biofuncional se puede introducir hasta una carga máxima en la que ya no es eficaz la cohesión del polímero. De manera ventajosa se ha encontrado que se puede conseguir una mayor carga según el procedimiento de la presente invención que con procedimientos conocidos, en virtud de la morfología uniforme del polímero biofuncional y de los sustratos materiales, y se han obtenido cargas del sustrato de material biofuncional de hasta 0,01%-99,9%, y en ese mismo intervalo, por ejemplo, más del 50% p/p o más del 80% p/p.

Por lo tanto, la composición del polímero se puede caracterizar por la morfología que se obtiene, y que se puede determinar mediante análisis de una sección transversal del mismo.

Componentes adicionales que se pueden incorporar durante la fabricación de la composición del polímero, por ejemplo, iniciadores, aceleradores, endurecedores, estabilizadores, antioxidantes, promotores de la adhesión, agentes de relleno y similares, se pueden incorporar al polímero. Se pueden incorporar marcadores, etiquetas o similares para rastrear o detectar la administración o el consumo de la composición de acuerdo con técnicas conocidas.

Si se desea introducir un promotor de la adhesión en la composición del polímero, se puede usar el promotor para impregnar o recubrir partículas de material biofuncional antes de su introducción en la composición del polímero, por medio de mezclado simple, aerosolizado u otras etapas conocidas de recubrimiento, en presencia o ausencia de un fluido como se ha definido previamente en esta solicitud. Preferentemente el recubrimiento se realiza junto al mezclado con un fluido como se ha definido previamente, en el que se obtiene un excelente recubrimiento. Por ejemplo, se

disuelve el promotor de la adhesión en un fluido como se ha definido previamente y se pone en contacto la solución con partículas del material biofuncional como se ha definido previamente. De manera alternativa, se introduce el promotor de la adhesión en el autoclave durante la etapa de mezclado y/o polimerización, en la que se une a las partículas del material biofuncional de la manera deseada.

5

Preferentemente la cantidad total de agentes de relleno, incluyendo el material biofuncional, está en la región de 0,01%-99,9% p/p, preferentemente 0,1%-99% p/p, más preferentemente más de 50% o 60% p/p, hasta por ejemplo 70% u 80% p/p.

- 10 El material biofuncional se puede tratar antes de su incorporación al polímero, o durante la misma, con cualquier material adecuado adaptado para mejorar el rendimiento o las propiedades mecánicas del mismo. El material biofuncional se puede tratar con componentes como aglutinantes adaptados para promover la adhesión del material al sustrato polimérico, dispersantes para aumentar la dispersión en el sustrato e impedir la formación de agregados, para aumentar la dispersión en forma de suspensión en un fluido supercrítico, activadores para acelerar cualquier efecto biofuncional *in situ* y similares. Preferentemente un material biofuncional que comprende hidroxiapatita se puede tratar con especies aglutinantes como silanos y similares para facilitar el aumento de la adhesión de las partículas al sustrato polimérico.
- 15

Sin estar limitado a esta teoría, se piensa que el promotor de la adhesión se une al material biofuncional, exponiendo de esta manera o seleccionando de otra forma un punto de unión que se puede unir al polímero o a sus componentes.

20

Preferentemente el promotor de la adhesión es soluble en líquidos como se ha definido previamente, en el que el promotor residual que no está unido al material biofuncional o al polímero se elimina mediante extracción desde el polímero del producto por el líquido, o por el gas que sale por la tobera.

- 25 Los autores describen una resina, un fluido o un material biofuncional como se ha definido previamente en esta solicitud o componentes de los mismos para su uso en una preparación de una composición de polímeros como se ha definido previamente.

- 30 Los autores describen un aparato para su uso en la preparación de un polímero biofuncional como se ha definido previamente. De manera adecuada el aparato comprende uno o más vasos de presión adaptados para la elevación de la temperatura y de la presión y que comprenden medios para mezclar los contenidos. El vaso de presión puede incluir medios para despresurizar o descargar los contenidos hacia un segundo vaso de presión a una menor presión. El aparato comprende medios para la introducción de reactivos y componentes mientras se presuriza el vaso, como se sabe habitualmente en la materia.

35

Los autores describen una composición como se ha definido previamente para su uso como se ha definido previamente, por ejemplo como producto farmacológicamente activo, preferentemente un producto farmacéutico o veterinario, un producto promotor de la salud o del crecimiento, estructural o cosmético para uso en humanos o en animales, un producto agroquímico o de protección de los cultivos, una barrera natural o sintética capaz de inmovilizar mediante absorción, interacción, reacción y similares venenos, toxinas y similares que aparecen de manera natural o que se introducen de manera artificial.

40

- De manera adecuada la inserción en seco o en húmedo en una estructura huésped de un ser humano o de un animal se realiza por cualquier técnica conocida, por ejemplo para los huesos, implantación en aplicaciones ortopédicas y protésicas, implantación en forma de cemento o corona en aplicaciones dentales o reestructuración dental, o implantación en una estructura de un huésped en forma de implante de liberación lenta. El uso del polímero puede ser para una aplicación cosmética/estética o médica. Es una ventaja particular que un polímero como se ha definido previamente que comprende un material biofuncional se puede insertar de una manera conocida para favorecer el crecimiento en el interior de la estructura huésped, de modo que el implante se integra en la estructura de huésped.
- 45

50

De manera adecuada, el uso para la liberación del material biofuncional como se ha descrito previamente se realiza introduciendo la composición en un punto deseado. Una composición de un polímero no biodegradable puede permitir la liberación del sustrato por penetración retardada de agua, velocidad restringida de difusión del sustrato a través de orificios en la matriz del polímero y similares, con excreción o extracción quirúrgica de la matriz del cuerpo humano o del animal, o extracción desde cualquier punto según se desee. Un sustrato biodegradable puede permitir la liberación en el curso de la biodegradación, mediante la exposición progresiva del sustrato al punto con degradación progresiva.

55

Los autores describen una matriz de un polímero biofuncional que comprende un material biofuncional que es sustancialmente soluble o insoluble en un fluido supercrítico, en la que el polímero tiene una porosidad variable, de modo

que el material biofuncional se distribuye en poros relativamente menores y relativamente mayores de manera que quedan incluidos en las paredes de poros menores y mayores. Esto también se puede denominar morfología particulada.

De manera ventajosa la matriz de polímero se caracteriza por mejora de las propiedades mecánicas que facilitan su procesamiento comercial y que además proporcionan tanto fuerza mecánica como flexibilidad para aplicaciones comerciales. Otra ventaja del polímero es que está adaptado para simular la estructura de estructuras porosas del huésped ser humano y animal, como el hueso, el menisco y el cartílago, estructuras dentales y tisulares, lo que mejora su adecuación como implante estructural o de liberación y simultáneamente mejora la biocompatibilidad del mismo.

10 La matriz de polímeros como se ha definido más arriba proporciona poros de al menos dos órdenes diferentes de magnitud, por ejemplo de tipo micro y macro, cada uno de ellos presente en una cantidad de entre 1% y 99% de la fracción de huecos total del polímero.

Los órdenes deseados de magnitud de al menos dos tipos de poros se pueden seleccionar según la aplicación deseada y específicamente según el sistema de huésped en el que se desea implantar el polímero. Del mismo modo, se puede seleccionar la distribución de los poros de tipo micro y macro según las aplicaciones deseadas y específicamente según las propiedades deseadas de fuerza mecánica y de fracción de huecos del sistema del huésped en el que se desea implantar el polímero.

20 El material biofuncional está adaptado para quedar retenido en el interior del polímero, en el interior de una estructura del huésped de manera temporal o permanente. Por ejemplo, el material puede comprender un "esqueleto" que se integra en el huésped, o se puede liberar durante un período deseado, en el interior de la estructura del huésped para afectar al funcionamiento de la estructura del huésped o al cuerpo en general. En cada caso el polímero puede comprender opcionalmente un polímero seleccionado entre cualquier polímero conocido que esté adaptado para degradarse en el cuerpo humano o de un animal de manera no tóxica.

En la matriz de polímero biofuncional descrita en esta solicitud, el material biofuncional puede comprender un material biofuncional que se selecciona entre un componente o un precursor, derivado o análogo funcional del mismo, de una estructura huésped en la que se desea la implantación.

30 En este caso los macroporos son de manera adecuada de una magnitud y distribución tales que la inclusión con un material biofuncional proporcione un grado aceptable de biofuncionalidad sin perjuicio de las propiedades mecánicas del polímero. Sin estar limitado a esta teoría, se piensa que una red fina de material biofuncional que se crea de esta manera puede mejorar las propiedades biomecánicas del polímero, al contrario de lo que ocurre con polímeros conocidos que comprenden una distribución no homogénea y agregados de gran tamaño de materiales inorgánicos. Por ejemplo, para aplicaciones ortopédicas o dentales, mediante la inclusión con un componente de apatita como material biofuncional se crea sintéticamente un "esqueleto" óseo.

De manera similar los macroporos son de manera adecuada de una magnitud y distribución tales que permiten que la inclusión en las paredes de los poros de un material biofuncional cree poros biofuncionales que simulan a los de la estructura del huésped, proporcionando de esta manera por medios sintéticos un implante o similar que es funcionalmente idéntico al del huésped natural.

En la matriz de polímero biofuncional descrita en esta solicitud el material biofuncional puede comprender de otra manera un agente farmacéuticamente eficaz seleccionado entre cualquier agente conocido que se desea que se libere en el cuerpo humano o de un animal por medio de una liberación lenta.

En este caso los microporos son de manera adecuada de una magnitud y distribución tales que su inclusión con un agente farmacéuticamente eficaz proporciona un reservorio del agente, adaptado para una liberación lenta uniforme o controlada por medio de difusión o por biodegradación del polímero, sin perjuicio de las propiedades mecánicas del polímero.

De manera similar los macroporos son de manera adecuada de una magnitud y distribución tales que la inclusión con un agente farmacéuticamente eficaz hasta un grosor deseado permite puntos de liberación en los que se puede disolver el agente farmacéuticamente activo el cual se puede liberar, y opcionalmente en las paredes de los cuales se produce la degradación del polímero biodegradable.

Por lo tanto, se debe comprender que la referencia que se hace en esta solicitud a que los microporos y los macroporos serán de diferentes órdenes de magnitud es respectivamente de cualquier dimensión unitaria y su correspondiente

múltiplo  $10^n$ . Por ejemplo, los microporos pueden ser del orden de  $10^{-(10-7)}$  m con los macroporos respectivos del orden de  $10^{-(7-5)}$ , preferentemente  $10^{-(8-7)}$  m y  $10^{-(6-5)}$ , respectivamente, más preferiblemente del orden de micrómetros y  $10^2$  micrómetros. Los poros pueden tener cualquier configuración deseada. Preferentemente los poros forman una red de canales interconectados tortuosos, más preferentemente en la que los microporos se interconectan entre los  
5 macroporos.

Los autores también describen un sistema de resina de polímero que puede comprender una cantidad residual de (co)monómeros, (co)oligómeros y/o prepolímeros que pueden estar disueltos en un fluido supercrítico.

- 10 Los autores describen un procedimiento para la preparación de una composición de un polímero biofuncional como se ha definido previamente en esta solicitud que comprende: en una primera etapa la obtención de sustratos como se ha definido previamente en condiciones de temperatura y/o de presión para llevar el fluido a un estado supercrítico; en una segunda etapa mezclado de los mismos; y en una tercera etapa la liberación del fluido que está en un estado subcrítico o supercrítico en condiciones subcríticas o supercríticas de temperatura y/o de presión, de modo que una cantidad de  
15 (co)monómeros, (co)oligómeros y/o prepolímeros disueltos en el fluido se extrae del sistema, y el sustrato de material biofuncional soluble o insoluble se deposita distribuido en toda la composición.

Este procedimiento es independiente, e incluso puede beneficiarse de ella, de la presencia o adición de (co)monómeros residuales y similares, mientras que convencionalmente éstos se deben evitar por motivos de pureza y toxicidad.

- 20 Los autores describen un sistema de resina que se puede curar para que comprenda un polímero como se ha definido previamente que comprende (co)monómeros, (co)oligómeros, prepolímeros y mezclas de los mismos en mezcla con una solución líquida o una dispersión líquida de un material biofuncional en estado supercrítico o adaptado para ser llevado a un estado supercrítico *in situ*, en el que una cantidad de los (co)monómeros, (co)oligómeros y/o prepolímeros es soluble  
25 en el fluido en estado supercrítico y en el que el material biofuncional, como se ha definido previamente, es sustancialmente insoluble en el fluido en su estados tanto supercrítico como subcrítico.

- Los autores también describen un sistema de resina curado o parcialmente curado por lo demás no líquido para la preparación de un polímero como se ha definido previamente, que comprende una cantidad de (co)monómeros,  
30 (co)oligómeros y/o prepolímeros residuales mezclados con una solución líquida o una dispersión líquida de un material biofuncional como se ha descrito previamente en estado supercrítico o adaptado para que se le puede llevar al estado supercrítico, en el que los componentes residuales son solubles en el fluido.

A continuación se ilustra la invención con relación a los siguientes ejemplos y figuras.

### 35 Ejemplo de referencia 1

*Polimerización para formar un gel con material biofuncional inorgánico disperso de manera homogénea – posterior extracción de residuos monoméricos/oligoméricos solubles mediante procesado del fluido supercrítico.*

- 40 Los materiales de partida son monómeros de metacrilato de metilo y polvo de hidroxiapatita al 50% v/v. Los materiales se mezclan con agitación constante y se añade un iniciador (AIBN). El calentamiento a  $>65^\circ\text{C}$  inicia el proceso de polimerización, y la reacción de polimerización se detiene enfriando el sistema cuando se observa espesamiento hasta una consistencia de gel a aproximadamente el 75%-90% de conversión al polímero en las condiciones que se emplean  
45 ( $M_n > 20000$ )

- Después se extrae el material polimerizado del vaso de reacción y se coloca en el interior de un autoclave de alta presión. La extracción con dióxido de carbono supercrítico ( $2,04 \times 10^7 \text{ N}\cdot\text{m}^{-2}$  [3000 psi]/ $35^\circ\text{C}$ ) durante un período de 30 minutos a una velocidad de flujo de 1-10 ml/minuto da lugar a la extracción de todos los materiales solubles en  $\text{CO}_2$ , es  
50 decir, el monómero/oligómero de bajo peso molecular residual, el iniciador que no ha reaccionado y los subproductos del iniciador.

- La despresurización del autoclave da lugar a un material poroso que contiene hidroxiapatita al 50% v/v distribuida en el interior de los poros. El polímero se muestra en las Figuras 1a) y 1b), que son imágenes de microscopia electrónica de  
55 barrido con aumentos respectivos de  $100 \mu\text{m}$  (se puede ver el “canal” de un macroporo) y de  $1 \mu\text{m}$  (se puede ver el “esqueleto” de los microporos). Se puede ver claramente la hidroxiapatita distribuida uniformemente en el polímero y la estructura porosa abierta incluida en las paredes de los poros en la Figura 1a) y en forma de partículas atrapadas en el interior del sustrato de polímero en la estructura porosa abierta en la Figura 1b). En comparación, en la Figura 2a) (“canales” de los macroporos) y 2b) (“esqueleto” de los microporos) se muestran las estructuras correspondientes,

preparadas a partir de polímero de PMMA puro mediante procesado en fluido supercrítico (CO<sub>2</sub> sc, 2,04 x 10<sup>7</sup> Nm<sup>-2</sup> [3000 psi]/50°C) sin la incorporación de hidroxiapatita.

### Ejemplo de referencia 2

5

*Etapa de mezclado y polimerización que se debe realizar en un ambiente de dióxido de carbono supercrítico*

Se añaden monómero de metacrilato de metilo e hidroxiapatita a un autoclave de alta presión. El autoclave está equipado con un control de agitación y temperatura muy eficaces. El autoclave se carga con dióxido de carbono a una temperatura y presión definidas (aproximadamente 75°C, 2,04 x 10<sup>7</sup> N·m<sup>-2</sup> [3000 psi]). Se carga el vaso con el iniciador (AIBN) y se produce la polimerización, lo que da lugar a hidroxiapatita encapsulada en una espuma de polímero. Se controla la presión y la temperatura del vaso para garantizar que la compatibilidad de densidades del disolvente de dióxido de carbono y del polímero y el agitado eficaz dan lugar al mezclado homogéneo de la hidroxiapatita.

15 La descarga del contenido en un segundo autoclave a una menor presión da lugar a un polvo poroso homogéneo de hidroxiapatita encapsulado en el polímero.

### Ejemplo de referencia 3

20 Como en el Ejemplo 2, pero comenzando con un polímero o un oligómero de elevado peso molecular y polvo de HA. El autoclave se carga con dióxido de carbono a una temperatura y presión definidas (aproximadamente 75°C, 2,04 x 10<sup>7</sup> N·m<sup>-2</sup> [3000 psi]), suficiente para garantizar la compatibilidad de densidades del disolvente de dióxido de carbono y del polímero. La descarga del contenido en un segundo autoclave a baja presión da lugar a un polvo poroso homogéneo de hidroxiapatita encapsulado en el polímero.

25

### Ejemplo de referencia 4

*Uso de FSC en la fabricación farmacéutica*

30 En un ejemplo específico del uso, partículas de la invención de la proteína catalasa (diámetro medio de aproximadamente 50 μm) se mezclan con el polímero biodegradable poli(DL-lactida-co-glicolida) (PLGA) como en el Ejemplo 3, en presencia de CO<sub>2</sub> supercrítico a 45°C y 200 bar. Después de agitación durante 30 minutos, se despresuriza el autoclave, lo que da lugar a dispersiones sólidas de una forma de monolito, en las que las partículas de catalasa están mezcladas íntimamente con el polímero biodegradable. Las Figuras 3a) y 3b) son imágenes de microscopía electrónica de barrido a aumentos respectivos mayor y menor de 10 μm (partículas y microporos visibles) y de 50 μm (se ven las partículas incluidas en los "canales").

35 El porcentaje de incorporación de la catalasa a las matrices biodegradables se determinó por el cociente ponderal de la catalasa:PLGA. De manera sistemática se obtuvieron valores de incorporación de entre 1% y 50%.

40

La extracción de la catalasa desde las matrices mediante degradación del polímero permitió cuantificar la actividad del enzima utilizando un ensayo de descomposición de peróxido de hidrógeno. Los resultados de este ensayo demostraron que el enzima no perdió ninguna actividad apreciable debido al procesado con FSC.

45 Estas distorsiones pueden ser empleadas como dispositivos de liberación controlada de fármacos que liberan catalasa a velocidades que están determinadas por la porosidad de la matriz del polímero, o por el cociente PLGA:catalasa.

### Ejemplo de referencia 5

50 *Procedimiento para producir monolitos o materiales compuestos no pulverizados*

Como en los Ejemplos 2 y/o 3, se obtiene una estructura celular homogénea en el interior del autoclave principal. En este caso se interrumpe la agitación y se despresuriza el autoclave, lo que da lugar a un bloque celular de material compuesto. El procesado posterior (extracción, polimerización adicional y reticulación) se realiza según sea necesario.

55

### Ejemplo de referencia 6

Como en los Ejemplos 2, 3 y 5, pero permitiendo la adición de una especie de unión (gamma-metacriloxipropiltrimetoxisilano) para facilitar una mejor adhesión de las partículas de apatita al sustrato de polímero. La

especie (gamma-metacriloxipropiltrimetoxisilano) es soluble en CO<sub>2</sub> supercrítico y se puede inyectar en el autoclave durante la etapa de mezclado y/o polimerización. El grupo siloxano se une a la hidroxiapatita, dejando un grupo acrilato libre que se puede incorporar al sustrato de polímero.

5 De manera alternativa, las partículas de hidroxiapatita se pueden pretratar con una especie similar antes del mezclado. Se puede realizar el pretratamiento mediante una etapa de recubrimiento supercrítico. La disolución del fijador de siloxano en CO<sub>2</sub> supercrítico y la posterior exposición de las partículas de hidroxiapatita da lugar al recubrimiento de las partículas de HA. Estas partículas se pueden tratar posteriormente como en los Ejemplos 2, 3 y 5.

10 La solubilidad de este aglutinante en CO<sub>2</sub> garantiza que se extrae del producto final el material residual, no unido a la HA o al sustrato de polímero.

A partir de estos ejemplos es evidente que el procedimiento de la invención consigue la extracción altamente satisfactoria de monómeros residuales y similares. Ésta es una ventaja particular en relación con la toxicidad, en la que la liberación

15 de monómeros y similares hacia el cuerpo humano o de un animal es muy indeseable y se debe evitar.

A partir de estos ejemplos es evidente que la elección de un polímero para su uso en la preparación de polímeros biofuncionales de la invención puede ser diferente a la realizada para la preparación de dichos materiales mediante técnicas convencionales. En particular, pueden ser preferentes determinados polímeros como el polietileno para la

20 preparación del polímero biofuncional convencional, a la vista del hecho de que es mínima la cantidad de residuos del monómero (etileno), minimizándose así los efectos tóxicos del polímero. Será evidente a partir de lo mencionado anteriormente que, en algunos casos, puede ser tolerable o incluso deseable seleccionar una composición de polímero que tenga una cantidad de residuos de monómero y similares, o introducir dichos residuos a partir de los cuales se puedan obtener efectos beneficios, por ejemplo, puede obtenerse la porosidad deseada extrayendo los monómeros con

25 el líquido o el gas que sale por la tobera.

Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción anterior.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para la preparación de una composición que comprende un sustrato de un polímero biofuncional y un sustrato de un material biofuncional adaptados para su uso en, o en asociación con, el cuerpo de un ser humano o de un animal o en materia viva cultivada o sin cultivar, en el que el procedimiento comprende:
- 5 a) poner en contacto una mezcla de los sustratos o de sus precursores con el fluido supercrítico en condiciones supercríticas de viscosidad reducida para plastificar e hinchar el polímero y con agitación para distribuir el sustrato de material biofuncional en el polímero, y
- 10 b) liberar el fluido en condiciones subcríticas,
- en el que el procedimiento se realiza en ausencia de disolvente adicional y los sustratos se aíslan en forma de una mezcla sólida que comprende el sustrato de material biofuncional en forma química sustancialmente invariable, y en
- 15 forma física sustancialmente invariable,
- siempre que la agitación no se lleve a cabo mediante una varilla de agitación magnética movida por un motor magnético.
2. Procedimiento para la preparación de una composición que comprende un sustrato de un polímero biofuncional y un sustrato de un material biofuncional adaptados para su uso en, o en asociación con, el cuerpo de un ser humano o de un animal o en materia viva cultivada o sin cultivar, en el que el procedimiento comprende:
- 20 a) poner en contacto una mezcla de los sustratos o de sus precursores con el fluido supercrítico en condiciones supercríticas de viscosidad reducida para plastificar e hinchar el polímero y en condiciones de mezclado físico para distribuir el sustrato de material biofuncional en el polímero, y
- 25 b) liberar el fluido en condiciones subcríticas,
- en el que el procedimiento se realiza en ausencia de disolvente adicional y los sustratos se aíslan en forma de una mezcla sólida que comprende el sustrato de material biofuncional en forma química sustancialmente invariable y en
- 30 forma física sustancialmente invariable y el sustrato de material biofuncional es un fármaco que está compuesto por un oligosacárido o un hidrato de carbono.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 en el que el sustrato de material biofuncional es un fármaco que está compuesto por un péptido, proteína, enzima o ácido nucleico.
- 35 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 que se realiza mediante la mezcla de un sustrato de material de fase sólida en el polímero en fase líquida o sólida y el fluido supercrítico en fase líquida.
- 40 5. Procedimiento según cualquier de las reivindicaciones 1 a 4 en el que se consigue la transición de las condiciones supercríticas a las subcríticas *in situ* despresurizando un vaso de presión en el que se realiza el procedimiento.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que se consigue la transición desde las condiciones supercríticas a las subcríticas descargando el contenido de un vaso de presión en el que se realiza el procedimiento.
- 45 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el polímero se selecciona entre polímeros adecuados para su introducción en, o en asociación con, el cuerpo de un ser humano o de un animal o en materia viva, de manera no tóxica.
- 50 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que el fluido supercrítico es dióxido de carbono.