



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 29 655 T2 2006.02.09**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 981 373 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 29 655.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/GB98/01325**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 920 652.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/051347**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.05.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **19.11.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.03.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.04.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 47/32 (2006.01)**

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

B05D 3/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

9709561 10.05.1997 GB

9800936 19.01.1998 GB

(73) Patentinhaber:

The University of Nottingham, Nottingham, GB

(74) Vertreter:

Dörries Frank-Molnia & Pohlman, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, IT, LI, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

**HOWDLE, Melvyn., Steven, Nottingham NG7 2RD,
GB; POPOV, Vladimir, Troitsk, RU**

(54) Bezeichnung: **BIOFUNKTIONELLE POLYMERE IM ÜBERKRITISCHEM FLUID HERGESTELLT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer biofunktionellen Polymerzusammensetzung, die ein biofunktionelles Material enthält, das für die Verwendung in, oder in Verbindung mit, einem biologischen Kontext (biolocus), wie z.B. einem menschlichen oder tierischen Körper oder kultivierter oder nicht kultivierter lebender Materie, adaptiert ist. Sie betrifft weiterhin Polymerzusammensetzungen und Apparate zu deren Herstellung. Im einzelnen betrifft die vorliegende Erfindung das Verfahren, die Polymerzusammensetzungen und ihre Polymerzusammensetzungen sowie Apparate zu deren Herstellung, wobei das biofunktionelle Material für die Freisetzung von biofunktionellem Material in den menschlichen oder tierischen Körper oder lebende Materie adaptiert ist und bzw. oder für die Inserierung in menschliche oder tierische aufnehmende Strukturen adaptiert ist.

[0002] Die Verwendung von überkritischen fluiden Medien als quellendes, schäumendes oder reinigendes Mittel ist aus verschiedenen Quellen bekannt. Überkritische fluide Medien dienen zur Steigerung der Mobilität eines Harzes oder Kunststoffes, wodurch das Mischen und die Verarbeitung erleichtert werden. Sie bewirken weiterhin eine Erniedrigung der Glasübergangstemperatur eines Polymers durch Quellen und ermöglichen eine Verarbeitung des Polymers bei niedrigeren Temperaturen und wirken als Lösungsmittel für Verunreinigungen (mit Einschluss von nicht umgesetzten Monomeren und restlichen üblichen Lösungsmitteln), die während der Verarbeitung entfernt werden können, so dass sehr reine Produkte erhalten werden. Überdies können die überkritischen Medien verwendet werden, um das Polymer durch Übergang in den nicht kritischen, gasförmigen Zustand aufzuloockern, wodurch ein poröses Material erzeugt werden kann. Überkritische fluide Medien haben bei der Einführung von Farbstoffen und anderen, anorganischen Materialien, die in dem überkritischen fluiden Medium unlöslich sind, wie z.B. anorganische Carbonate und Oxide, in Polymere Verwendung gefunden und verbessern durch eine gute Dispergierung dieser Stoffe die Qualität, insbesondere durch gute Dispergierung in Produkten, wie z.B. Beschichtungsmittel für Spritzbeschichtung und ähnliche Produkte.

[0003] Polymere sind auch schon in biomedizinischen Anwendungen verwendet worden, um Materialien zu entwickeln, in denen die Biokompatibilität beeinflusst werden kann, um die Verträglichkeit mit Geweben zu verbessern und gleichzeitig Materialien zu produzieren, die akzeptable mechanische und Oberflächeneigenschaften besitzen. Biofunktionelle Verbundwerkstoffe, wie z.B. in verschiedenen Polymeren dispergierte Calciumhydroxyapatite, sind gut eingeführt für orthopädische, dentale und andere Anwendungen. Diese Materialien werden in Form von

Pulvern mit sehr hohen Anteilen, nämlich bis zu 80%, an biofunktionellen Stoffen hergestellt, und ein Composite wird einerseits durch energisches Einmischen des pulverförmigen Stoffs in das feste oder geschmolzene Polymer oder andererseits durch Polymerisation der Monomeren in Gegenwart des anorganischen pulverförmigen Stoffs hergestellt. In beiden Fällen wird der Stoff innerhalb der Polymermatrix eingeschlossen. Die Teilchengröße wird ausgewählt mit dem Ziel einer höheren mechanischen Festigkeit (ca. 25 m) oder der Polierbarkeit der Oberfläche (ca. 1 bis 8 m). Diese Herstellungsverfahren neigen jedoch dazu, ungenügend und unregelmäßig gemischte Materialien unter Bildung von großen Aggregaten zu ergeben, wodurch das Material leicht brechen und ungeeignet für eine kommerzielle Verarbeitung sein kann.

[0004] Die Verfahren haben überdies nur begrenzte Anwendung gefunden für die Einarbeitung von Materialien, die hinsichtlich ihrer Löslichkeit und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Verfahrensbedingungen Beschränkungen unterliegen.

[0005] Es besteht daher Bedarf an einem Verfahren zur Herstellung von biofunktionellen Polymeren mit geeigneten Eigenschaften für eine kommerzielle Verarbeitung und zur Verwendung in, oder in Verbindung mit, dem menschlichen oder dem tierischen Körper oder lebender Materie als ein Stoff, der biofunktionelles Material freisetzt oder gegen Toxizität abschirmt oder eine Barriere bildet oder als ein Implantat in eine menschliche oder tierische aufnehmende Struktur dient, wie z.B. in Knochen oder Knorpel, dentale oder Gewebestrukturen, in die sie chirurgisch als orthopädische Knochen und Implantate implantiert werden, für prothetische Anwendungen, für dentale füllende oder restaurative und ähnliche Zwecke.

[0006] Weiterhin besteht ein Bedarf an biofunktionellen Polymeren mit den gewünschten mechanischen Eigenschaften sowohl für eine kommerzielle Verarbeitung als auch hinsichtlich ihrer Eignung als Implantat in eine menschliche oder tierische aufnehmende Struktur, wie z.B. Knochen oder Knorpel, in die sie chirurgisch als orthopädische Knochen und Implantate implantiert werden, für prothetische Anwendungen, für dentale füllende oder restaurative und ähnliche Zwecke.

[0007] US 5,340,614, WO 91/09079 und US 4,598,006 betreffen ein verbessertes Verfahren zur Bereitstellung eines biofunktionellen Materials in einem abbaubaren Polymer, bei dem überkritische fluide Medien (ÜFM) verwendet werden, um während der Verarbeitung des Materials Porosität zu erzeugen. Es wird verstanden werden, dass eine Reduzierung der Bedingungen vom überkritischen oder nahe dem überkritischen Zustand nach dem Quellen des Polymers eine Diffusion des überkritischen fluiden

Mediums aus dem Polymer heraus ermöglicht.

[0008] US 5,340,614 beschreibt ein Verfahren, bei dem man ein Additiv in einem Trägerlösungsmittel (eine Flüssigkeit, wie z.B. Wasser oder Alkohol) löst. Ein überkritisches fluides Medium (ÜFM) wird dann verwendet, um die Lösung des Additivs in der Trägerflüssigkeit in das Polymer eindringen zu lassen.

[0009] WO 91/09079 offenbart die Verwendung von ÜFM zur Einführung von Porosität in biologisch abbaubare Polymere. Wenn ein bioaktives Material eingebaut werden soll, ist ein im einzelnen beschriebenes Trägerlösungsmittel erforderlich, um das bioaktive Material zu lösen und das Polymer zu imprägnieren.

[0010] US 4,598,006 offenbart das Verfahren zum Imprägnieren eines thermoplastischen Polymers mit einem Imprägniermittel in einem flüchtigen Quellmittel, das sich im oder nahe dem überkritischen Zustand befindet, das Quellen des Polymers und die Reduzierung der Bedingungen, so dass das Quellmittel aus dem Polymer heraus diffundiert. Dieses Verfahren macht es erforderlich, das Additiv in dem ÜFM zu lösen.

[0011] Wir haben nun überraschend gefunden, dass die Eigenschaften von überkritischen fluiden Medien ausgenutzt werden können, um die Herstellung von biofunktionellen Polymeren weiter zu verbessern, und zwar im Hinblick auf eine verbesserte Verarbeitbarkeit der Materialien und ihre Qualität, in einem Verfahren, das bemerkenswert unabhängig ist von Einschränkungen hinsichtlich der Löslichkeit und der Empfindlichkeit von biofunktionellen Materialien.

[0012] Dementsprechend wird nach einem ersten Aspekt der Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, die ein biofunktionelles Polymersubstrat und ein biofunktionelles Materialsubstrat enthält, und adaptiert ist zur Verwendung in, oder in Verbindung mit, dem menschlichen oder tierischen Körper, mit kultivierter oder nicht kultivierter lebender Materie zur Verfügung gestellt, wobei das biofunktionelle Materialsubstrat wahlweise im wesentlichen unlöslich in dem Polymersubstrat und/oder einem überkritischen fluiden Medium ist und wobei das Verfahren Stufen umfasst, in denen man eine Mischung der Substrate oder ihrer Vorläuferstoffe mit einem überkritischen fluiden Medium unter den überkritischen Bedingungen einer verminderten Viskosität in Berührung bringt, um das Polymer zu plastifizieren und quellen zu lassen und unter den Bedingungen einer physikalischen Mischung das biofunktionelle Materialsubstrat innerhalb des Polymers zu verteilen, und das fluide Medium unter unterkritischen Bedingungen freisetzt, wobei die Substrate so angepasst sind, dass sie in Form einer festen Mischung isoliert werden können, in der das biofunktionelle Materialsub-

trat in im wesentlichen unveränderter chemischer Form und wahlweise in im wesentlichen unveränderter physikalischer Form vorliegt.

[0013] Ein hierin gegebener Hinweis auf Vorläuferstoffe für Polymere und/oder Materialsubstrate bezieht sich auf Komponenten, die in dem Verfahren nach der Erfindung zusammen mit dem überkritischen fluiden Medium unter den definierten Verfahrensbedingungen miteinander kombiniert werden können, so dass die Vorläuferstoffe in situ unter Bildung des Substrats oder der Substrate reagieren. Beispielsweise können funktionelle oder nicht funktionelle Vorläuferkomponenten des biofunktionellen Materials in dem Verfahren nach der Erfindung gleichzeitig umgesetzt und gemischt werden.

[0014] Ein hierin gegebener Hinweis auf eine feste Mischung bezieht sich auf jede gewünschte Morphologie. Beispielsweise kann das biofunktionelle Materialsubstrat durch das biofunktionelle Polymer in Form einer Beschichtung eingekapselt sein, was einer teilchenförmigen Morphologie ähnelt, oder das biofunktionelle Materialsubstrat kann innerhalb des Polymersubstrats verteilt sein, was einer kontinuierlichen Morphologie ähnlich ist.

[0015] In einigen Fällen ist der Übergang von beschichteten oder eingekapselten Teilchen zu verteilten Mischungen lediglich eine Abstufung in der Größenordnung, wobei Teilchen, Pellets, Monolithen (monoliths) und ähnliche Formkörper eine Mehrzahl von Teilchen aus biofunktionellem Material enthalten, die unabhängig beschichtet sind mit, oder eingekapselt sind in, eine kontinuierliche Polymerphase. Diese Anordnung wird der Einfachheit halber als eine teilchenförmige Morphologie angesehen.

[0016] Es wurde überraschend gefunden, dass gemäß der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Verfügung gestellt worden ist, das sich eignen kann für die Herstellung von Zusammensetzungen, die beliebige biofunktionelle Polymer- und Materialsubstrate enthalten, unabhängig von ihrer chemischen oder physikalischen Natur, wodurch klassische Verfahrenserfordernisse, wie z.B. die Berücksichtigung oder Einstellung (matching) von Löslichkeiten, Schmelz-Extrusion, mechanisches Mischen und ähnliche Parameter für die Herstellung einer geeigneten Mischung, als nicht wichtig für die erfolgreiche Verarbeitung der Zusammensetzung befunden wurden, was eine Vergiftung durch Lösungsmittel und Monomerrückstände zu vermeiden gestattet.

[0017] Das Verfahren wird in Abwesenheit von zusätzlichen Trägerstoffen oder Lösungsmitteln und mittels einer Auswahl eines biofunktionellen Materialsubstrats durchgeführt, das in dem Polymersubstrat und in dem überkritischen fluiden Medium unlöslich ist.

[0018] Um eine Zusammensetzung herzustellen, die eine feste Mischung enthält, welche ihrerseits das biofunktionelle Materialsubstrat in im wesentlichen unveränderter chemischer und physikalischer Form einschließt, wird das Verfahren im wesentlichen in Abwesenheit eines zusätzlichen Trägerstoffs oder Lösungsmittels und unter Verwendung eines biofunktionellen Materialsubstrats durchgeführt, das im wesentlichen unlöslich in dem Polymersubstrat und dem überkritischen fluiden Medium ist. Es wurde gefunden, dass auf diese Weise das biofunktionelle Material die Form, in der es die geforderte Bioaktivität oder ähnliche Eigenschaft zeigt, in der verarbeiteten Zusammensetzung beibehält.

[0019] Das Verfahren wird im wesentlichen in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder Trägerstoffs durchgeführt, indem man das Materialsubstrat in fester Phase in das in fluider oder fester Phase vorliegende Polymer und in das in fluider Phase vorliegende überkritische fluide Medium einmischt, wobei man infolge der Abwesenheit von Oberflächenspannung, die mit in flüssiger Phase vorliegendem biofunktionellen Material verbunden sein würde, eine ausgezeichnete Dispergierung erzielt.

[0020] Es ist ein besonderes Merkmal des Verfahrens nach der vorliegenden Erfindung, dass Bedingungen einer verminderten Viskosität und einer physikalischen Mischung gewählt werden, um die erforderliche Plastifizierung, Quellung und Verteilung zu erreichen. Die Bedingungen werden je nach den verwendeten Substraten ausgewählt, und der Zustand der Mischung aus Polymer und Material in dem überkritischen fluiden Medium wird überwacht, um geeignete Zustände der Plastifizierung und Quellung herauszufinden.

[0021] Vorzugsweise werden die Bedingungen während des gesamten Verfahrens geregelt, um sicherzustellen, dass die Dichten des fluiden Mediums und der Polymerkomponenten zueinander passen, was zusammen mit wirksamem physikalischem Mischen zu einem homogenen Einmischen des biofunktionellen Materials führt. Das Mischen kann ein physikalisches Mischen, Pumpen oder auf andere Weise ein Imprägnieren oder eine Diffusion des fluiden Mediums durch und in das System aus Polymer und Material sein.

[0022] Vorzugsweise werden das Mischen und eine reduzierte Viskosität durch Bewegung und damit verbundene Scherverdünnung, beispielsweise durch Belüftung oder einen fluidisierenden Gasstrom, Rühren oder ähnliche Maßnahmen, nach bekannten Techniken erreicht, besonders bevorzugt gemäß dem Verfahren nach US 5,548,004 (Ferro Corp.), dessen Inhalt durch dieses Zitat in die vorliegende Offenbarung einbezogen wird.

[0023] Es ist ein besonderer Vorteil des Verfahrens nach der vorliegenden Erfindung, dass die Herstellung dieser Polymermischung gelingt, ohne dass Lösungsmittel oder Polymerschmelzen erforderlich sind, um die Komponenten zum Mischen zu kombinieren. Überdies ist es nicht erforderlich, Trägerstoffe oder Lösungsmittel zu entfernen, die zu Verunreinigungen, Toxizität, Deaktivierung usw. Anlass geben könnten.

[0024] Die Komponenten der Polymerzusammensetzung können in jeder gewünschten Reihenfolge vor oder während der Einstellung des überkritischen Zustands miteinander kombiniert werden.

[0025] Das fluide Medium kann in jeder wirksamen Menge in Bezug auf die Polymerzusammensetzung vorhanden sein. Vorzugsweise werden die Substrate absatzweise (batchweise) in das fluide Medium getaucht oder mit ihm in Berührung gebracht.

[0026] Der Übergang vom überkritischen in den unterkritischen Zustand kann in situ bewirkt werden, d.h. durch Druckentlastung eines Druckbehälters, in dem das Verfahren durchgeführt wird, wobei man gleichzeitig oder auf andere Weise das Mischen beendet, wodurch ein geschäumter monolithischer Polymerblock erhalten wird. Alternativ kann der Inhalt des Druckbehälters, in dem das Verfahren durchgeführt wird, in einen zweiten Druckbehälter, der unter niedrigerem Druck steht, entleert werden, wodurch mit bekannten Mitteln ein homogenes poröses Polymerpulver, wie hierin zuvor definiert, erhalten wird.

[0027] Das Verfahren kann auf eine Weise geregelt werden, die die Dimensionen und die fraktionsweise Verteilung der Mikro- und Makroporen bestimmt.

[0028] Das System wird in geeigneter Weise vor oder nach der Freisetzung des fluiden Mediums in der dritten Stufe in einen nicht-fluiden Zustand überführt, um die mittels des fluiden Mediums induzierte poröse Struktur zu erhalten.

[0029] In manchen Fällen kann es erwünscht sein, einen Initiator oder Beschleuniger einzuführen, um eine (teilweise) Härtung vor und/oder nach der Freisetzung des fluiden Mediums einzuleiten, und die Einleitung kann gleichzeitig mit der Einführung verzögert oder durch eine Erhöhung der Temperatur aktiviert werden. Alternativ kann man an Stelle des Härtungsschritts vor oder gleichzeitig mit der Freisetzung des fluiden Mediums ein Sprühtrocknungsverfahren anwenden. In diesem Fall kann man eine nachträgliche Härtung durchführen. Dies kann Vorteile bieten, weil es die Herstellung erleichtert, die dann mit einfacheren Apparaten möglich ist.

[0030] Eine Nachbehandlung des Polymers, beispielsweise eine zusätzliche Extraktion mit überkriti-

schem fluiden Medium oder anderen Extraktionsmitteln, eine Nachpolymerisation und Vernetzung, kann durchgeführt werden, falls erforderlich, und wie in der Technik bekannt ist.

[0031] Das Verfahren nach der Erfindung kann unter Verwendung jeder bekannten Technik durchgeführt werden, die bei der Herstellung von Polymeren üblicherweise verwendet wird.

[0032] Das Polymer kann aus allen bekannten Polymeren ausgewählt werden, die sich für die Einführung in den oder in Verbindung mit dem menschlichen oder tierischen Körper oder lebender) Materie in nicht toxischer Weise eignen. Geeignete Polymermaterialien werden ausgewählt aus synthetischen biologisch abbaubaren Polymeren, wie sie in „Polymeric Biomaterials“, herausgegeben von Severian Dumitriu, ISBN 0-8247-8969-5, Publ. Martin Dekker, New York, USA, 1994 beschrieben sind; synthetischen nicht biologisch abbaubaren Polymeren; und natürlichen Polymeren. Vorzugsweise wird das Polymer ausgewählt aus Homopolymeren, Block- und statistischen Copolymeren, Polymermischungen und Composites aus Monomeren, die geradkettig ((hyper)verzweigt oder vernetzt sein können.

[0033] Zu den Polymeren können die folgenden, lediglich zur Erläuterung aufgeführten Polymere zählen.

[0034] Synthetische, biologisch abbaubare Polymere können ausgewählt werden aus: Polyestern mit Einschluss von Poly(milchsäure), Poly(glykolsäure), Copolymeren von Milchsäure und Glykolsäure, Copolymeren von Milchsäure und Glykolsäure mit Poly(ethylenglykol), Poly(epsilon-caprolacton), Poly(3-hydroxybutyrat), Poly(p-dioxanon), Poly(propylenfumarat); Poly(orthoestern), einschließlich von Polyol/Diketenacetal, Additionspolymeren, wie von Heller in ACS Symposium Series 567, 292-307, 1994 beschrieben; Polyanhydriden, einschließlich von Poly(sebacinsäureanhydrid) (PSA), Poly(carboxybiscarboxyphenoxyphenoxyhexan) (PCPP), Poly[bis(p-carboxyphenoxy)methan] (PCPM), Copolymeren von SA, CPP und CPM, wie von Tamada und Langner in Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 3, 315-353, 1992 und von Domp im Kapitel 8 des Handbook of Biodegradable Polymers, Herausgeber Domb A.J. und Wiseman R.M., Harwood Academic Publishers, beschrieben; Poly(aminosäuren); Poly(pseudoaminosäuren) mit Einschluss von denen, die von James und Kohn auf den Seiten 389 bis 403 von Controlled Drug Delivery Challenges and Strategies, American Chemical Society, Washington, DC, beschrieben wurden; Polyphosphazenen, einschließlich von Derivaten von Poly[(dichlor)phosphazenen], Poly[(organo)phospha-

zenen] und Polymeren, die von Schacht in Biotechnology and Engineering, 52, 102-108, 1996 beschrieben wurden; und

Azopolymeren, einschließlich derjenigen, die von Lloyd in International Journal of Pharmaceutics 106, 255-260, 1994 beschrieben wurden.

[0035] Synthetische, nicht biologisch abbaubare Polymere können ausgewählt werden aus: Vinylpolymeren, einschließlich von Polyethylen, Polyethylen-co-vinylacetat), Polypropylen, Poly(vinylchlorid), Poly(vinylacetat), Poly(vinylalkohol) und Copolymeren aus Vinylalkohol und Vinylacetat, Poly(acrylsäure), Poly(methacrylsäure), Poly(acrylamiden), Poly(methacrylamiden), Poly(acrylaten), Poly(ethylenglykol), Poly(dimethylsiloxan), Polyurethanen, Polycarbonaten und Derivaten.

[0036] Natürliche Polymere können ausgewählt werden aus Kohlenhydraten, Polypeptiden und Proteinen, einschließlich von: Stärke, Zellulose und Derivaten mit Einschluss von Ethylzellulose, Methylzellulose, Ethylhydroxymethylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose; Kollagen; Gelatine; Dextran und Derivaten; Alginaten, Chitin und Chitosan.

[0037] Vorzugsweise wird ein nicht biologisch abbaubares Polymer ausgewählt aus Polymeren, wie z.B. Esterurethane oder Epoxy-bis-maleinimide, Methacrylate, wie z.B. Methyl- oder Glycidylmethacrylat, Tri-methylen-carbonat, Di-methylen-tri-methylen-carbonat; biologisch abbaubare synthetische Polymere, wie z.B. Glykolsäure, Glykolid, Milchsäure, Lactid, p-Dioxanon, Dioxepanon, Alkyloxalate; und Caprolactone wie z.B. gamma-Caprolacton.

[0038] Das Polymer kann beliebige weitere polymere Komponenten enthalten, die eine verstärkende oder regelnde Wirkung haben, z.B. auf den Grad und die Art der Vernetzung mit dem Ziel einer verbesserten Durchlässigkeit für Körperflüssigkeiten oder pharmazeutische Wirkstoffe oder besserer Biege- und mechanischer Eigenschaften.

[0039] Das biofunktionelle Material kann aus allen Materialien ausgewählt werden, die adaptiert sind, um eine Funktion an einem gewünschten biologischen Ort auszuüben, einschließlich in oder in Verbindung mit lebender Materie, wie hierin zuvor definiert. Ein biofunktionelles Material kann bioaktiv, bioinert oder biozid sein, oder ähnlich wirken.

[0040] Vorzugsweise wird ein biofunktionelles Material adaptiert, um Wachstum zu induzieren, eine gewünschte menschliche, tierische oder in lebender Materie befindliche aufnehmende Struktur zu stärken, zu unterstützen oder zu verbessern, oder Bedrohungen der aufnehmenden Strukturen oder ganz allgemein des menschlichen oder tierischen Körpers

entgegen zu wirken oder vor ihnen zu schützen. Das Material kann aus allen anorganischen oder organischen Materialien ausgewählt werden, die wahlweise in einem überkritischen fluiden Medium im wesentlichen unlöslich sind, und zwar sowohl im überkritischen oder im unterkritischen Zustand des Mediums als auch in beiden genannten Zuständen.

[0041] Insbesondere schließen die biofunktionellen Materialien ein, sind aber nicht beschränkt, auf die folgenden Beispiele, die typischerweise als (pharmazeutische) Arzneimittel und Veterinärprodukte; Agrochemikalien; Schädlingsbekämpfungsmittel und Wachstumsregulatoren; Produkte für die menschliche und tierische Gesundheit; menschliches und tierisches Wachstum fördernde Stoffe, strukturelle (structural) oder kosmetische Produkte mit Einschluss von Produkten für das Wachstum, die Wiederherstellung oder Formgebung des Knochengewebes, von Organen, dentale Strukturen und ähnliche Zwecke; oder Gifte, Toxine und ähnliche Stoffe absorbierende biofunktionelle Materialien klassifiziert werden.

[0042] Pharmazeutika und Veterinärprodukte können definiert werden als alle pharmakologisch aktiven Stoffe, die physiologische Prozesse mit dem Ziel verändern, eine Krankheit zu verhindern, heilen, lindern oder diagnostizieren.

[0043] Arzneimittel können aus anorganischen oder organischen Stoffen, Peptiden, Proteinen, Enzymen, Oligosacchariden, Kohlenhydraten, Nucleinsäuren und ähnlichen Stoffen zusammengesetzt sein.

[0044] Arzneimittel können einschließen, sind aber nicht beschränkt auf Verbindungen, die das folgende behandeln:

Infektionen, z.B. antivirale Arzneimittel, antibakterielle Arzneimittel, gegen Pilze oder Protozoen wirksame Arzneimittel, Anthelmintika;
das kardiovaskuläre System, z.B. positive inotropische Arzneimittel, Diuretika, Antiarrhythmika, beta-Adrenorezeptoren blockierende Arzneimittel, Calciumkanalblocker, Sympathomimetika, Antikoagulantien, Antithrombosemittel, fibrinolytische Arzneimitteln, Lipidsenker;
das gastro-intestinale System, z.B. Antacide, Spasmolytika, Mittel gegen Magengeschwüre, Mittel gegen Diarrhoe, Laxativa, Mittel für das zentrale Nervensystem, Hypnotika und Anxiolytika, Antipsychotika, Antidepressiva, Stimulantien für das zentrale Nervensystem, Appetitzügler, Mittel zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen, Analgetika, Antiepileptika, Mittel gegen Parkinson, Mittel zur Bekämpfung von Abhängigkeiten;
maligne Krankheiten mit immunosuppressiven Mitteln, z.B. cytotoxische Arzneimittel, die Immunantwort modulierende Mittel, Sexualhormone und Antagonisten von malignen Krankheiten;

das Atmungssystem mit Mitteln, wie z.B. Bronchodilatoren, Kortikosteroide, Cromoglykate (cromoglycate) und damit verbundene Therapien, Antihistaminika, atmungsstimulierende Mittel, oberflächenaktive Stoffe für die Lunge (pulmonary surfactants), systemische einer Nasenverengung entgegen wirkende Mittel (systemic nasal decongestants); Muskulär-skeletale und damit verbundene Erkrankungen mit Mitteln, wie z.B. Mittel zur Behandlung von rheumatoiden Erkrankungen, Mittel gegen neuromuskuläre Störungen; und immunologische Produkte und Vakzine.

[0045] Agrochemikalien und Pflanzenschutzmittel können definiert werden als alle Pestizide oder Wachstumsregulatoren, Mittel zur Kontrolle von Pflanzenkrankheiten, Bodenverbesserungsmittel und ähnliche Produkte. Beispielsweise schließen Pestizide ein Insektizide, Mitizide, Rhodentizide, Molluskizide, Slugizide, Vermicide (Nematoden, Anthelmintika), Bodendesinfizierungsmittel, Schädlinge abwehrende oder anziehende Stoffe, wie z.B. Pheromone usw., chemische Kampfstoffe und biologische Kontrollmittel, wie z.B. Mikroorganismen, Schädlinge fressende Tiere (predators) und Naturprodukte; das Wachstum von Pflanzen regulierende Stoffe schließen ein Herbizide, Unkrautbekämpfungsmittel, Entlaubungsmittel, Mittel gegen Fruchttafall, Wurzeln kontrollierende Mittel (rooting compounds), Keimung verhindernde Mittel, Wachstumsstimulatoren und -verzögerer, Algen- und Flechtenbekämpfungsmittel, genetische Kontrollmittel für Pflanzen; Pflanzenschutzmittel schließen ein Fungizide, Viricide, Holzschutzmittel und Bakterizide, und Bodenverbesserungsmittel schließen ein Düngemittel, Spurenmetallzusätze, Stimulantien für bakterielle Tätigkeit und Bodenverfestigungsmittel.

[0046] Produkte für die menschliche oder tierische Gesundheit oder das Wachstum können definiert werden als alle obigen Produkte, die allgemeinen Gesundheitszwecken dienen, einschließlich von Vitaminen, Nahrungsergänzungstoffen, Steroiden und ähnlichen Stoffen.

[0047] Bevorzugte das menschliche oder tierische Wachstum fördernde Stoffe, strukturelle oder kosmetische Produkte, wie zuvor definiert, schließen ein die Klasse der Apatitderivate, wie z.B. Calciumhydroxyapatit, der als Knochen- oder dentale Komponente fungiert; Siliziumdioxid, das als eine Gewebe modellierende Komponente dient, und analoge Stoffe, Vorläuferstoffe oder deren funktionelle Derivate, bioaktive Spezies, wie z.B. Kollagen, biologische Gläser (bioglasses) und biologische Keramiken sowie Komponenten, die man in einen Meniskus, Knorpel, Gewebe usw. implantiert, vorzugsweise zur Förderung des Wachstums, zum Modellieren, zur Verbesserung oder Verstärkung von Kollagen, Fibroblasten und anderen natürlichen Komponenten dieser aufnehmenden

den Strukturen.

[0048] Gifte, Toxine und ähnliche Stoffe absorbierende biofunktionelle Materialien können definiert werden als alle natürlichen und synthetischen Produkte, die durch Absorption, Interaktion, Reaktion oder auf andere Weise natürlich vorkommende oder künstlich eingeführte Gifte oder Toxine zu immobilisieren vermögen.

[0049] Das biofunktionelle Material kann in jeder gewünschten Form vorliegen, die für die Funktion, die es ausüben soll, geeignet ist, z.B. als Feststoff, halbfest, wie z.B. als thixotropes Gel, halbflüssig oder flüssig, wie z.B. als Paste von flüssiger Beschaffenheit, und kann mit dem Polymer mischbar oder nicht mischbar, muss aber darin und in dem überkritischen Medium unlöslich sein. Es kann zweckmäßig sein, die Form des biofunktionellen Materials anzupassen, um es in eine bevorzugte Form für die Verarbeitung und die Funktion zu bringen, die es ausüben soll. Das Material liegt vorzugsweise in Form von festen Teilchen mit einer Teilchengröße vor, die je nach der gewünschten Anwendung gewählt wird. Bevorzugt ist die Teilchengröße von ähnlicher oder von kleinerer Größenordnung wie bzw. als die Form der Zusammensetzung, und wahlweise von derjenigen der Poren, vorzugsweise von 10^{-9} m bis 10^{-2} m, beispielsweise in der Größenordnung von Nanometern, Mikrometern, Millimetern oder Zentimetern. Beispielsweise kann eine verzögerte Freisetzung des Materials substrats erreicht werden, wenn man relativ große Pellets aus Monolithen verwendet, im Vergleich zu einer schnellen Freisetzung, die man bei Verwendung von relativ kleineren Teilchen erzielt.

[0050] Die Bezeichnung „fluides Medium“ im Sinne dieser Erfindung kann alle bekannten fluiden Medien umfassen, die in den überkritischen Zustand überführt werden können, wie sie dem Fachmann üblicherweise bekannt sind. Wie in der Technik bekannt ist, können solche Medien Bedingungen der Temperatur und des Drucks unterworfen werden bis zu einem Punkt, an dem die Gleichgewichtsgrenze zwischen flüssiger und Gasphase verschwindet. Überkritische fluide Medien sind durch Eigenschaften gekennzeichnet, die sowohl denjenigen von Gasen als auch denjenigen von Flüssigkeiten entsprechen. Insbesondere ähneln Dichte und Lösungseigenschaften jenen von Flüssigkeiten, während Viskosität, Oberflächenspannung und Diffusionsrate in andere Medien jenen von Gasen ähnlich sind, so dass man eine gasartige Durchdringung des Mediums beobachtet.

[0051] Zu den bevorzugten fluiden Medien zählen Kohlendioxid, Distickstoffoxid, Kohlenstoffdisulfid (Schwefelkohlenstoff); aliphatische C_2 - bis C_{10} -Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Ethan, Propan, Butan, Pentan, Hexan, Ethylen und halogenierte Derivate, wie z.B. Kohlenstofftetrafluorid oder -chlorid und Kohlen-

stoffmonochloridtrifluorid sowie Fluoroform und Chloroform; C_6 - bis C_{10} -Aromaten, wie z.B. Benzol, Toluol, und Xylol, C_1 - bis C_3 -Alkohole, wie z.B. Methanol und Ethanol; Schwefelhalogenide, wie z.B. Schwefelhexafluorid; Ammoniak, Xenon, Krypton usw. Typischerweise können diese fluiden Medien bei Temperaturen zwischen 0°C und 300°C und unter Drücken von $7 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$ bis $1 \times 10^8 \text{ Nm}^{-2}$, vorzugsweise von $12 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$ bis $8 \times 10^7 \text{ Nm}^{-2}$ (7 bis 1000 bar, vorzugsweise 12 bis 800 bar) in den überkritischen Zustand überführt werden. Es wird verstanden werden, dass die Wahl des fluiden Mediums seinen Eigenschaften entsprechend erfolgt, beispielsweise nach dem Diffusions- und Lösevermögen. Vorzugsweise wirkt das fluide Medium als Lösungsmittel für restliche Komponenten einer Polymerzusammensetzung, aber nicht für biofunktionelles Material, wie hierin zuvor definiert. Die Wahl des fluiden Mediums kann auch im Hinblick auf die kritischen Bedingungen getroffen werden, die die kommerzielle Herstellung des Polymers, wie hierin zuvor definiert, erleichtern.

[0052] Vorzugsweise umfasst das fluide Medium Kohlendioxid, wahlweise in Mischung mit einem anderen fluiden Medium, wie hierin zuvor definiert, oder gemischt mit einem üblichen Lösungsmittel, einem so genannten „Modifizierungsmittel“.

[0053] In einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine Zusammensetzung zur Verfügung gestellt, die ein biofunktionelles Polymersubstrat und ein biofunktionelles Materials substrat umfasst, welches adaptiert ist zur Verwendung in oder im Zusammenhang mit dem menschlichen oder tierischen Körper oder kultivierter oder nicht kultivierter lebender Materie, wobei das biofunktionelle Materials substrat im wesentlichen unlöslich in dem Polymersubstrat und in einem überkritischen fluiden Medium ist und wobei die Polymerzusammensetzung durch physikalisches Mischen der Substrate in einem überkritischen fluiden Medium unter Bedingungen einer verminderten Viskosität, im wesentlichen in Abwesenheit eines zusätzlichen Lösungsmittels, und Isolierung in Form einer festen Mischung erhalten wurde, die das biofunktionelle Materials substrat in im wesentlichen unveränderter chemischer Form und in im wesentlichen unveränderter physikalischer Form in dem biofunktionellen Polymersubstrat enthält.

[0054] Die Polymerzusammensetzung kann in der gewünschten Form vorliegen, die sich für die hierin zuvor erwähnten Verwendungen eignet. Zur Anwendung an oder bei lebender Materie kann die Zusammensetzung als trockener oder nasser Spray, Pulver, Pellets, Granula, Monolithen oder in ähnlicher Form verwendet werden. Darin enthalten ist das biofunktionelle Materials substrat, das durch Auflösen, Verdampfen oder auf ähnliche Weise freigesetzt werden kann, beispielsweise für die hierin zuvor aufgeführten agrochemischen, insektiziden und ähnlichen Ver-

wendungen. Zur Anwendung in der Gesundheitsfürsorge, als Arzneimittel oder für ähnliche Zwecke am oder im menschlichen oder tierischen Körper kann die Zusammensetzung in geeigneter Weise nach üblichen Verfahrensweisen formuliert werden.

[0055] Zur Verwendung als pharmazeutische Produkte oder Veterinärprodukte, die gemäß dem Verfahren nach der Erfindung hergestellt wurden, können die Zusammensetzungen umfassen Cremes, Gele, Sirupe, Pasten, Sprays, Lösungen, Suspensionen, Pulver, Mikroteilchen, Granula, Pillen, Kapseln, Tabletten, Pellets, Suppositorien, Pessare, kolloidale Matrices, Monolithe und große Pillen usw. für topische, orale, rektale, parenterale, epikutane, mucosale, intravenöse, intramuskuläre, intrarespiratorische oder ähnliche Anwendungen.

[0056] Zur Verwendung als Sperr- oder Barrieremittel für menschliches oder tierisches lebendes Material kann die Zusammensetzung in einer geeigneten Form vorliegen, die das biofunktionelle Materialsubstrat homogen verteilt in der Polymermatrix enthält. Diese kann geformt oder zu geformten Produkten imprägniert sein, so dass man das Produkt in Form eines Barriere- oder Sperrfilms, einer Schicht, eines Abschlusses (clothing) oder eines Blatts erhält, geeignet um den Körper oder die zu schützende Materie einzuschließen oder schützend zu umgeben.

[0057] Zur Verwendung als strukturelle Komponenten, die z.B. das Polymer und wahlweise zusätzliche Bestandteile aus synthetischen oder natürlichen Stoffen, Metalle, Kunststoffe, kohlenstoff- oder glasfaserverstärkte Gittergewebe (mesh), laminierte Gewebe (scrim), Stäbe (rod) o.ä. zur Verstärkung bei medizinischer oder chirurgischer Anwendung enthalten, kann die Zusammensetzung zur trockenen oder nassen Inserierung in die gewünschte aufnehmende Struktur angepasst werden. Beispielsweise kann sie in Form von Pulver, Pellets, Granula oder von Monolithen vorliegen, geeignet für die Inserierung als fester Monolith in Knochen, als Füllstoffe oder Zemente zur nassen Inserierung in Knochen oder Zähne oder als feste Aggregate oder Monolithe für orthopädische Implantate, wie z.B. Stifte, oder dentale Implantate, wie z.B. Kronen usw.

[0058] Eine Zusammensetzung für die stufenweise Freisetzung (staged release) eines biofunktionellen Materialsubstrats enthält vorzugsweise ein oder mehrere biofunktionelle Materialsubstrate, wie hierin zuvor definiert, in Form von einer oder mehreren Schichten, die dadurch erhalten wurden, dass man das Verfahren nach der Erfindung, wie hierin zuvor definiert, wiederholt oder die Zusammensetzung in üblicher Weise beschichtend aufbringt.

[0059] Die Polymerzusammensetzung kann jede gewünschte Teilchengröße aufweisen, von Pulvern

mit Teilchengrößen unterhalb des Mikrometerbereichs bis zu Monolithen in der Größenordnung von Zentimetern. Es ist ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung, dass die Polymerzusammensetzung in der gewünschten Form in einheitlicher Teilchengröße erhalten wird, beispielsweise als Pulver, Pellets und dergleichen. Wenn es erwünscht ist, eine statistische oder diskrete Verteilung der Teilchengröße der Polymerzusammensetzung zu erzielen, kann man sie dementsprechend mahlen oder Ansätze mit verschiedenen Teilchengrößen mischen.

[0060] Die Teilchengröße kann nach bekannten Techniken durch kontrollierten Abzug des überkritischen fluiden Mediums geregelt werden. Wenn es gewünscht wird, eine Zusammensetzung von bestimmter Teilchengröße herzustellen, wird das Verfahrensgemisch in geeigneter Weise unter überkritischen Bedingungen aus der Mischkammer in einen anderen Behälter, in dem unterkritische Bedingungen herrschen, durch eine Düse oder ähnliche Öffnung mit der gewünschten Weite abgezogen, wobei man die Differenz der Bedingungen und die Abzugsrate so wählt, dass die gewünschte Teilchengröße erreicht wird. Apparate und Techniken der Sprühtrocknung können üblicherweise für diese Arbeitsweise verwendet werden. Es ist ein Merkmal der einheitlichen festen Mischung, die nach dem Verfahren der Erfindung hergestellt wird, und der einheitlichen Verteilung des geeigneten überkritischen fluiden Mediums innerhalb der Mischung, dass sie verantwortlich für die einheitliche Teilchengröße in der endgültigen Polymerzusammensetzung ist.

[0061] Nicht-Newtonsche Flüssigkeiten, die eine niedrige Viskosität ergeben, so dass die Zusammensetzung durch Rohre oder Öffnungen fließen kann und eine Scherverdünnung erfährt, sind besonders geeignet.

[0062] Wenn es erwünscht ist, eine Polymerzusammensetzung in Form von Monolithen herzustellen, wird das überkritische fluide Medium in geeigneter Weise nach Techniken entfernt, die für das Schäumen von Polymeren bekannt sind. Dementsprechend wird die Polymermischung in einem Mischgefäß zurückbehalten, und die Bedingungen werden mit der gewünschten Geschwindigkeit von überkritisch zu unterkritisch verändert, um die Entfernung des fluiden Mediums aus der Polymermischung zu bewirken. Je nach der Natur des Polymers ist es möglich, den Monolithen in porösem, geschäumtem Zustand mit untereinander verbundenen Poren und Kanälen zu erhalten, die durch die Entfernung des überkritischen fluiden Mediums entstanden sind. Dazu wählt man eine Konsistenz des Polymers, die so angepasst ist, dass es seinen geschäumten Zustand beibehält.

[0063] Alternativ kann man mit einer niedriger viskosen Polymerkonsistenz arbeiten, wodurch man einen

im wesentlichen nicht geschäumten, also nicht porösen Monolithen herstellen kann, indem man die Polymermischung nach der Entfernung des überkritischen fluiden Mediums entspannt (relaxation).

[0064] Monolithe können während ihrer Verarbeitung die gewünschte Form erhalten, beispielsweise durch Entfernung des fluiden Mediums aus einem Mischgefäß mit der gewünschten Form. Alternativ kann der Monolith aus dem Mischgefäß entnommen und in die gewünschte Form geschnitten werden.

[0065] Es ist ein besonderes Merkmal der Erfindung, dass die Eigenschaften der Polymerdichte und der Porösität sowie der biologischen Abbaubarkeit ausgenutzt werden können, um in günstiger Weise die Freisetzung von funktionellem Materialsubstrat, wie z.B. eines Arzneimittels o.ä., in Verbindung mit dem menschlichen oder tierischen Körper oder lebender Materie u.ä. zu bewirken und/oder als strukturelle Implantate in oder in Verbindung mit dem menschlichen oder tierischen Körper oder lebender Materie verwendet zu werden, um hinsichtlich der strukturellen Eigenschaften mit dem Ort der Implantation verträglich zu sein.

[0066] Die Natur und die Form der Zusammensetzung können ebenfalls je nach der gewünschten Beladung des Polymers mit einem biofunktionellen Materialsubstrat ausgewählt werden. Es ist gefunden worden, dass das biofunktionelle Materialsubstrat bis zu einer maximalen Beladung eingeführt werden kann, bei der die Kohäsion des Polymers nicht mehr wirksam ist. Es ist gefunden worden, dass nach dem Verfahren der vorliegenden Erfindung in vorteilhafter Weise eine höhere Beladung erreicht werden kann als bei bekannten Verfahren, und zwar infolge der einheitlichen Morphologie der biofunktionellen Polymer- und Materialsubstrate. Beladungen mit biofunktionellem Materialsubstrat bis zu und im Bereich von 0,01 bis 99,9 Prozent, z.B. von mehr als 50 Gewichtsprozent oder von mehr als 80 Gewichtsprozent sind erreicht worden.

[0067] Demgemäß kann die Polymerzusammensetzung nach der Erfindung mittels der erhaltenen Morphologie charakterisiert werden, die durch Analyse ihres Querschnitts bestimmt werden kann.

[0068] Weitere Komponenten, die während der Herstellung der Polymerzusammensetzung inkorporiert werden können, wie z.B. Initiatoren, Beschleuniger, Härter, Stabilisatoren, Antioxidantien, Haftpromotoren, Füller und ähnliche Stoffe, können in dem Polymer enthalten sein. Markierende und kennzeichnende Komponenten und ähnliche Stoffe können ebenfalls in die Polymerzusammensetzung eingearbeitet werden, um ihrer Spur zu folgen oder die Anwendung oder den Verbrauch der Zusammensetzung nach bekannten Methoden zu entdecken.

[0069] Wenn es gewünscht wird, einen Haftpromotor in die Polymerzusammensetzung einzuführen, kann der Promotor verwendet werden, um die Teilchen des biofunktionellen Materials vor ihrer Einführung in die Polymerzusammensetzung mittels einfachen Mischens, Sprühens oder anderer bekannter Beschichtungsverfahren, in Anwesenheit oder Abwesenheit eines fluiden Mediums, wie zuvor hierin definiert, zu imprägnieren oder zu beschichten. Vorzugsweise wird das Beschichten in Verbindung mit dem Mischen mit dem fluiden Medium, wie hierin zuvor definiert, durchgeführt, wodurch eine ausgezeichnete Beschichtung erreicht wird. Beispielsweise wird der Haftpromotor in dem fluiden Medium, wie hierin zuvor definiert, gelöst, und die Lösung wird mit den Teilchen des biofunktionellen Materials, wie hierin zuvor definiert, in Berührung gebracht. Alternativ wird der Haftpromotor während des Mischens und/oder der Polymerisation in den Autoklaven eingeführt, wodurch er an den Teilchen des biofunktionellen Materials in der gewünschten Weise haftet.

[0070] Vorzugsweise liegt die gesamte Menge an Füllstoffen, einschließlich des biofunktionellen Materials, im Bereich von 0,01 bis 99,9 Gewichtsprozent, zweckmäßig im Bereich von 0,1 bis 99 Gewichtsprozent und insbesondere im Bereich von mehr als 50 oder 60 Gewichtsprozent und beispielsweise bis zu 70 oder 80 Gewichtsprozent.

[0071] Das biofunktionelle Material kann vor oder während seiner Einführung in das Polymer mit geeigneten Materialien behandelt werden, die adaptiert sind, um dessen Wirksamkeit oder mechanische Eigenschaften zu verbessern. Das biofunktionelle Material kann behandelt werden mit Komponenten, wie z.B. mit Bindemitteln, welche adaptiert sind, um die Haftung des Materials an und in dem Polymer zu verbessern; mit Dispergiermitteln, die die Dispergierung innerhalb des Substrats fördern und die Entstehung von Aggregaten verhindern und die Dispergierung als eine Suspension innerhalb des überkritischen fluiden Mediums verbessern; mit Aktivatoren, die die biologische Wirkung in situ beschleunigen; und mit ähnlichen Komponenten. Vorzugsweise kann ein biofunktionelles Material, das Hydroxyapatit enthält, mit einem Bindemittel, wie z.B. einem Silan oder ähnlichen Bindemittel, behandelt werden, um eine verbesserte Haftung der Teilchen an und in dem Polymersubstrat zu erreichen.

[0072] Ohne auf diese Theorie festgelegt werden zu wollen, nehmen die Erfinder an, dass der Haftpromotor an dem biofunktionellen Material haftet und dabei eine Bindungsstelle auswählt, die an das Polymer oder an Komponenten bindet.

[0073] Der Haftpromotor ist vorzugsweise in dem fluiden Medium, wie hierin zuvor definiert, löslich, wodurch überschüssiger Promotor, der nicht an das bio-

funktionelle Material oder an das Polymer gebunden wird, durch Extraktion aus dem Polymerprodukt mittels des fluiden Medium oder des Abgases entfernt wird.

[0074] Nach einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Harz, ein fluides Medium oder ein biofunktionelles Material, wie hierin zuvor definiert, oder werden Komponenten davon zur Verwendung bei der Herstellung einer Polymerzusammensetzung, wie hierin zuvor definiert, zur Verfügung gestellt.

[0075] Nach einem anderen Aspekt der Erfindung wird eine Anlage zur Verwendung bei der Herstellung eines biofunktionellen Polymers, wie hierin zuvor definiert, zur Verfügung gestellt. Die Anlage umfasst in geeigneter Weise ein oder mehrere Druckgefäße, die für die Erhöhung der Temperatur und des Drucks eingerichtet sind und über Vorrichtungen zum Mischen des Inhalts verfügen. Die Druckgefäße können über Vorrichtungen zur Druckentlastung oder zum Abziehen des Inhalts in ein zweites Druckgefäß mit niedrigerem Druck verfügen. Die Anlage schließt eine Vorrichtung oder Vorrichtungen zum Einführen von Reaktanten oder Komponenten in das unter Druck stehende Druckgefäß ein, wie sie in der Technik bekannt sind.

[0076] Nach einem weiteren Aspekt der Erfindung wird eine Zusammensetzung, wie hierin zuvor definiert, zur Verwendung, wie hierin zuvor definiert, zur Verfügung gestellt, beispielsweise als pharmakologisch aktives Produkt, vorzugsweise als pharmazeutisches oder veterinärmedizinisches Produkt, als die menschliche oder tierische Gesundheit oder das Wachstum beförderndes Produkt, als strukturelles oder kosmetisches Produkt, als agrochemisches oder Pflanzenschutzmittel, als natürlicher oder synthetischer Sperr- oder Barrierestoff, der natürlich vorkommende oder künstlich eingeführte Gifte oder Toxine und ähnliche Stoffe durch Absorption, Interaktion, Reaktion oder auf ähnliche Weise zu immobilisieren vermag.

[0077] In geeigneter Weise kann eine trockene oder nasse Inserierung in eine menschliche oder tierische aufnehmende Struktur nach jeder der bekannten Methoden vorgenommen werden, z.B. in Knochen, Implantationen bei orthopädischen oder prothetischen Anwendungen, Implantationen als Zement oder Kronen auf dem Dentalgebiet oder für dentale Restrukturierungen oder für Implantationen in eine aufnehmende Struktur als langsam freisetzendes Implantat. Die Verwendung des Polymers kann kosmetischen, ästhetischen oder medizinischen Zwecken dienen. Es ist ein besonderer Vorteil, dass ein Polymer, wie hierin zuvor definiert, welches das biofunktionelle Material enthält, auf bekannte Weise inseriert werden kann und das Einwachsen in die aufnehmende Struktur fördert, so dass das inserierte Teil ein integraler Be-

standteil der aufnehmenden Struktur wird.

[0078] Man macht in geeigneter Weise Gebrauch von der Polymerzusammensetzung nach der Erfindung zur Freisetzung von biofunktionellem Material, wie hierin zuvor definiert, indem man die Zusammensetzung in oder an einen gewünschten Ort einführt. Eine nicht biologisch abbaubare Polymerzusammensetzung kann Substrat durch verzögerte Penetration von Wasser oder verminderte Diffusionsraten des Substrats durch die Hohlräume in der Polymermatrix und ähnliche Effekte freisetzen, mit Exkretion oder chirurgischer Entfernung der Matrix aus dem menschlichen oder tierischen Körper oder von jedem gewünschten Ort, wie es gewünscht wird. Ein biologisch abbaubares Substrat kann eine Freisetzung im Verlauf des biologischen Abbaus bewirken, indem man das Substrat progressiv dem Ort des progressiven Abbaus aussetzt.

[0079] Die Erfindung wird mit Hinweis auf spezifische Ausführungsformen näher beschrieben.

[0080] In einer ersten spezifischen Ausführungsform wird eine biofunktionelle Polymermatrix zur Verfügung gestellt, die ein biofunktionelles Material enthält, welches im wesentlichen unlöslich in einem überkritischen fluiden Medium ist, wobei das Polymer eine variable Porosität aufweist, wodurch das biofunktionelle Material in relativ kleineren und relativ größeren Poren in der Polymermatrix verteilt und zwischen den Wänden von kleineren und größeren Poren eingebettet ist. Dies kann man auch als partikuläre (particulate) Morphologie bezeichnen.

[0081] Es ist ein Vorteil der Erfindung, dass die Polymermatrix durch verbesserte mechanische Eigenschaften charakterisiert ist, wodurch die kommerzielle Verarbeitung erleichtert wird und für kommerzielle Anwendungen Produkte sowohl mit guter mechanischer Festigkeit als auch mit hoher Flexibilität erhalten werden. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass das Polymer die Struktur von porösen menschlichen oder tierischen aufnehmenden Strukturen nachahmt, z.B. von Knochen, Meniskus und Knorpel, dentalen und Gewebestrukturen, wodurch die Eignung als strukturelles oder freisetzendes Implantat verbessert und gleichzeitig dessen Biokompatibilität erhöht wird.

[0082] Die Polymermatrix, wie zuvor definiert, enthält Poren von mindestens zwei verschiedenen Größenordnungen, z.B. vom Mikro- und vom Makrotyp, von denen jede in Anteilen zwischen 1 und 99% des gesamten Porenvolumens des Polymers vorhanden sein kann.

[0083] Die gewünschten Größenordnungen der mindestens zwei Typen von Poren können je nach der gewünschten Verwendung und insbesondere im Hinblick auf das aufnehmende System, in das das

Polymer implantiert werden soll, gewählt werden. Gleichermaßen kann die Verteilung der Poren vom Mikro- und Makrotyp im Hinblick auf die gewünschten Verwendungen und insbesondere auf die gewünschten Eigenschaften der mechanischen Festigkeit und des Hohlraumanteils des aufnehmenden Systems, in die das Polymer implantiert werden soll, gewählt werden.

[0084] Das biofunktionelle Material ist so adaptiert, dass es innerhalb des Polymers, innerhalb einer aufnehmenden Struktur zurückgehalten wird, entweder zeitweise oder dauernd. Beispielsweise kann das Material ein „Skelett“ enthalten, das in die aufnehmende Struktur integriert wird, oder es kann während eines gewünschten Zeitraumes innerhalb der aufnehmenden Struktur frei gesetzt werden, um die Funktion der aufnehmenden Struktur oder ganz allgemein des Körpers zu beeinflussen. In jedem Fall kann das Polymer wahlweise ein Polymer umfassen, das aus allen bekannten Polymeren ausgewählt sein kann, welche so beschaffen sind, dass sie in einem menschlichen oder tierischen Körper in nicht toxischer Weise abgebaut werden.

[0085] In der spezifischen Ausführungsform kann das biofunktionelle Material ein biofunktionelles Material einschließen, das ausgewählt ist aus Komponenten (oder deren Vorläuferstoffen, Derivaten oder funktionellen Analoga) einer aufnehmenden Struktur, in die eine Implantation erwünscht ist.

[0086] In diesem Fall weisen die Mikroporen in geeigneter Weise eine Größe und eine Verteilung auf, die es erlaubt, dass durch Einbettung von biofunktionellem Material ein akzeptables Maß an Biofunktionalität entsteht, ohne die mechanischen Eigenschaften des Polymers zu beeinträchtigen. Ohne auf diese Theorie beschränkt werden zu wollen, nehmen die Erfinder an, dass ein feines Netzwerk aus biofunktionellem Material, das auf diese Weise geschaffen wird, die biomechanischen Eigenschaften des Polymer verbessern kann, im Gegensatz zu den Eigenschaften von bekannten Polymeren, die eine inhomogene Verteilung und große Aggregate von anorganischem Material aufweisen. Beispielsweise wird für orthopädische oder dentale Zwecke durch Einbettung mit einer Apatit-Komponente als biofunktionellem Material ein Knochen-„Skelett“ synthetisch geschaffen.

[0087] Ähnlich sind die Makroporen in geeigneter Weise von einer Größe und einer Verteilung, die es ermöglicht, dass durch Einbettung von Porenwänden mit einem biofunktionellen Material biofunktionelle Poren geschaffen werden, die jene der aufnehmenden Strukturen nachahmen, wodurch auf synthetischem Wege Implantate oder ähnliche Erzeugnisse geschaffen werden, die funktionell identisch mit der natürlichen aufnehmenden Struktur sind.

[0088] In der spezifischen Ausführungsform kann das biofunktionelle Material andernfalls einen pharmazeutisch wirksamen Stoff enthalten, der ausgewählt ist aus allen bekannten Stoffen, die man in dem menschlichen oder tierischen Körper verzögert freisetzen wünscht.

[0089] In diesem Fall weisen die Mikroporen in geeigneter Weise eine Größe und eine Verteilung auf, die es ermöglicht, dass durch Einbettung mit dem pharmazeutisch wirksamen Stoff ein Reservoir mit dem Wirkstoff geschaffen wird, aus dem dieser mittels Diffusion aus dem Polymer oder durch dessen biologischen Abbau in einheitlicher oder geregelter langsamer Weise frei gesetzt wird, ohne dass die mechanischen Eigenschaften des Polymers beeinträchtigt werden.

[0090] Ähnlich weisen die Makroporen in geeigneter Weise eine Größe und eine Verteilung auf, die es ermöglicht, dass durch Einbettung mit einem pharmazeutisch wirksamen Stoff in einer gewünschten Dicke ein Freisetzungsraum geschaffen wird, in den hinein ein pharmazeutisch wirksamer Stoff sich lösen und aus dem er frei gesetzt werden kann, und wahlweise an den Wänden, von denen der Abbau des biologisch abbaubaren Polymers stattfindet.

[0091] Die Bezugnahme auf Mikro- und Makroporen von verschiedenen Größenordnungen ist hierin so zu verstehen, dass sie sich auf jede Einheitsdimension (unit dimension) und ihr entsprechendes 10^n -faches bezieht. Beispielsweise können Mikroporen die Größenordnungen von $10^{-(10-7)}\text{m}$ und Makroporen die entsprechenden angrenzenden Größenordnungen von $10^{-(7-5)}\text{m}$ aufweisen, vorzugsweise von $10^{-(8-7)}\text{m}$ bzw. $10^{-(6-5)}\text{m}$ und insbesondere von den Größenordnungen Mikron und 10^2 Mikron. Die Poren können jede gewünschte Konfiguration aufweisen. Vorzugsweise bilden die Poren ein gewundenes oder verwickeltes (tortuous) Netzwerk aus miteinander verbundenen Kanälen, in dem insbesondere die Makroporen durch die Mikroporen miteinander verknüpft sind.

[0092] Bei einer weiteren spezifischen Ausführungsform der Erfindung kann das Polymerharzsystem restliche Mengen an (Co)monomeren, (Co)oligomeren und bzw. oder Präpolymeren enthalten, die in einem überkritischen fluiden Medium gelöst werden können.

[0093] Dementsprechend wird gemäß einer weiteren spezifischen Ausführungsform der Erfindung ein Verfahren für die Herstellung einer biofunktionellen Polymerzusammensetzung, wie hierin zuvor definiert, zur Verfügung gestellt, bei dem man in einer ersten Stufe Substrate und fluides Medium, wie hierin zuvor definiert, unter den Bedingungen einer reduzierten Viskosität bei einer Temperatur und einem Druck hält, die das fluide Medium in den überkriti-

schen Zustand überführen; in einer zweiten Stufe Substrat und fluides Medium unter den Bedingungen einer physikalischen Mischung mischt; und in einer dritten Stufe das fluide Medium in unter- oder überkritischem Zustand der Temperatur und/oder des Drucks freisetzt, wodurch eine Menge an in dem fluiden Medium gelösten (Co)monomeren, (Co)oligomeren und/oder Präpolymeren aus dem System entfernt und das biofunktionelle Materialsubstrat innerhalb der Zusammensetzung verteilt niedergeschlagen wird.

[0094] Es ist ein besonders überraschendes Merkmal der Erfindung, dass das Verfahren unabhängig von der Anwesenheit oder dem Zusatz von restlichen (Co)monomeren und ähnlichen Stoffen ist und sogar von deren Anwesenheit oder Zusatz profitieren kann, während diese Stoffe üblicherweise aus Gründen der Reinheit und der Toxizität vermieden werden müssen.

[0095] Nach einem weiteren Aspekt der spezifischen Ausführungsform der Erfindung wird ein Harzsystem zur Verfügung gestellt, das gehärtet werden kann und dann ein Polymer, wie hierin zuvor definiert, umfasst, welches (Co)monomere, (Co)oligomere, Präpolymere und deren Mischungen im Gemisch mit einer fluiden Lösung oder fluiden Dispersion von biofunktionellem Material, die im überkritischen Zustand vorliegt oder in situ in den überkritischen Zustand überführt werden kann, enthält, wobei eine Menge der (Co)monomeren, (Co)oligomeren oder Präpolymeren in dem fluiden Medium im überkritischen Zustand löslich ist und wobei das biofunktionelle Material, wie hierin zuvor definiert, im wesentlichen unlöslich in dem fluiden Medium ist, und zwar sowohl in dessen überkritischem als auch in dessen unterkritischem Zustand.

[0096] Nach einem weiteren Aspekt der spezifischen Ausführungsform der Erfindung wird ein gehärtetes oder teilweise gehärtetes oder anderweitig nicht fluides Harzsystem für die Herstellung eines Polymers, wie hierin zuvor definiert, zur Verfügung gestellt, welches eine Menge an restlichen (Co)monomeren, (Co)oligomeren und/oder Präpolymeren in Mischung mit einer fluiden Lösung oder fluiden Dispersion eines biofunktionellen Materials, wie hierin zuvor definiert, enthält, in überkritischem Zustand oder in den überkritischen Zustand überführbar, wodurch die restlichen Komponenten in dem fluiden Medium löslich sind.

[0097] Die Erfindung wird nun mit Hinweis auf die folgenden Beispiele und Figuren erläutert.

Beispiel 1

Polymerisation zu einem Gel mit homogen dispergiertem anorganischen biofunktionellen Material und

nachfolgende Extraktion von löslichen monomeren oder oligomeren Resten durch Behandlung mit einem überkritischen fluiden Medium

[0098] Die Ausgangsmaterialien sind monomeres Methylmethacrylat und Hydroxyapatitpulver mit 50 Volumenprozent. Die Materialien werden unter konstantem Rühren gemischt, und ein Initiator AIBN wird zugefügt. Durch Erhitzen auf eine Temperatur oberhalb von 65°C wird die Polymerisation gestartet, und die Polymerisationsreaktion wird durch Kühlen abgebrochen, wenn unter den angewandten Bedingungen bei einem Polymerisationsgrad von 75 bis 90% eine Verdickung zu einem Gel beobachtet wird ($M_w > 20.000$).

[0099] Das polymerisierte Material wird dann aus dem Reaktor entfernt und in einen Hochdruckautoklaven verbracht. Eine Extraktion mit überkritischem Kohlendioxid ($2,04 \times 10^7 \text{ Nm}^{-2}$ (3.000 psi)/35°C) mit einer Fließrate von 1 bis 10 ml pro Minute während 30 Minuten führt zu einer Entfernung von allen in Kohlendioxid löslichen Materialien, nämlich restlichen Monomeren oder Oligomeren mit niedrigem Molekulargewicht, nicht verbrauchtem Initiator und Nebenprodukten des Initiators.

[0100] Die Druckentlastung des Autoklaven führt zu einem porösen Material mit 50 Volumenprozent innerhalb der Poren verteiltem Hydroxyapatit. Das Polymer ist in den [Fig. 1a](#)) und [Fig. 1b](#)) dargestellt, das sind mit dem Rasterelektronenmikroskop aufgenommene Bilder mit Vergrößerungen von 100 Mikron (Makroporen-„Kanal“ sichtbar) bzw. 1 Mikron (Mikroporen-„Skelett“ sichtbar). Der Hydroxyapatit ist klar als einheitlich innerhalb des Polymers und der offenen Porenstruktur verteilt zu erkennen, eingebettet in die Wände der Poren in [Fig. 1a](#)) und in Form von in dem Polymersubstrat eingeschlossenen Teilchen in der offenen porösen Struktur in [Fig. 1b](#)). Zum Vergleich sind in den [Fig. 2a](#)) (Makroporen-„Kanäle“) und [Fig. 2b](#)) (Mikroporen-„Skelett“) die entsprechenden Strukturen gezeigt, die mittels Extraktion mit dem überkritischem Medium CO_2 (sc CO_2 , $2,04 \times 10^7 \text{ Nm}^{-2}$ (3.000 psi)/50°C) ohne Mitverwendung von Hydroxyapatit gewonnen wurden.

Beispiel 2

Der in einer Umgebung aus überkritischem Kohlendioxid auszuführende Schritt des Mischens und Polymerisierens

[0101] Monomeres Methylmethacrylat und Hydroxyapatit werden in einen Hochdruckautoklaven eingefüllt. Der Autoklav ist mit einem hochwirksamen Rührer und einer Temperaturregelung versehen. Der Autoklav wird bei einer definierten Temperatur und definiertem Druck mit Kohlendioxid beschickt (ca. 75°C, $2,04 \times 10^7 \text{ Nm}^{-2}$ (3.000 psi)). Das Gefäß wird mit

Initiator (AIBN) beschickt, und die Polymerisation läuft ab und führt zu einem Polymerisat, in dem Hydroxyapatit in polymerem Schaum eingekapselt ist. Der Druck und die Temperatur in dem Gefäß werden geregelt, um sicher zu stellen, dass die Dichten des Lösungsmittels Kohlendioxid und des Polymers zueinander passen, und wirkungsvolles Rühren bewirkt eine homogene Verteilung des Hydroxyapatits.

[0102] Die Überführung des Reaktorinhalts in einen zweiten Autoklaven bei niedrigem Druck führt zu einem homogenen porösen Pulver aus dem Polymer mit eingekapseltem Hydroxyapatit.

Beispiel 3

[0103] Man verfährt wie in Beispiel 2, setzt jedoch beim Start ein Polymer oder ein Oligomer mit hohem Molekulargewicht ein. Der Autoklav wird mit Kohlendioxid bei einer definierten Temperatur und einem definiertem Druck (ca. 75°C, $2,04 \times 10^7 \text{ Nm}^{-2}$ (3.000 psi)) beschickt, ausreichend um gleiche Dichten des Lösungsmittels Kohlendioxid und des Polymers sicher zu stellen. Die Überführung des Reaktorinhalts in einen zweiten Autoklaven bei niedrigem Druck führt zu einem homogenen porösen Pulver aus dem Polymer mit eingekapseltem Hydroxyapatit.

Beispiel 4

Verwendung von überkritischem fluiden Medium bei der Herstellung von Pharmazeutika

[0104] In einem spezifischen Beispiel für die Anwendung der Erfindung werden Teilchen der Proteinkatalase (mittlerer Durchmesser ca. 50 Mikron) mit dem biologisch abbaubaren Polymer Poly(D,L-lactid-co-glykolid) (PLGA) wie in Beispiel 3 in Anwesenheit von überkritischem CO₂ bei 45°C und 200 bar gemischt. Nachdem 30 Minuten gerührt worden war, wurde der Autoklav von Druck entlastet, und man erhielt eine feste Dispersion in Form von Monolithen, in denen Teilchen der Katalase innig mit dem biologisch abbaubaren Polymer gemischt sind. Die [Fig. 3a](#)) und [Fig. 3b](#)) sind Aufnahmen mit dem Rasterelektronenmikroskop bei höheren bzw. niedrigeren Vergrößerungen von 10 Mikron (Teilchen und Mikroporen sichtbar) bzw. 50 Mikron (Teilchen in „Kanälen“ eingebettet).

[0105] Der Prozentsatz der in die biologisch abbaubaren Matrices inkorporierten Katalase wurde als das Gewichtsverhältnis der Katalase zu PLGA bestimmt. Katalase-Gehalte von 1 bis 50% wurden routinemäßig eingestellt.

[0106] Die Freisetzung der Katalase aus der Matrix durch Abbau des Polymers machte es möglich, die Aktivität des Enzyms zu quantifizieren, wozu ein Assay benutzt wurde, in dem Wasserstoffperoxid zer-

setzt wird. Die Ergebnisse dieses Assays zeigten, dass das Enzym durch das Verfahren mit einem überkritischen fluiden Medium keinen nennenswerten Verlust an Aktivität erlitten hatte.

[0107] Solche Dispersionen können als Mittel zur geregelten Freisetzung von Wirkstoffen verwendet werden, die die Katalase mit einer Geschwindigkeit freisetzen, die durch die Porosität der Polymermatrix oder das Verhältnis von Katalase zu Polymer bestimmt wird.

Beispiel 5

Verfahren zur Herstellung von Monolithen oder nicht pulverförmigen Composite-Materialien

[0108] Man verfährt wie in den Beispielen 2 und/oder 3 und erhält eine homogenisierte Schaumstruktur innerhalb des ersten Autoklaven. In diesem Fall wird das Rühren eingestellt, und der Autoklav wird vom Druck entlastet, was zu einem geschäumten Block von Composite-Material führt. Die weitere Ver- bzw. Bearbeitung (Extraktion, weitere Polymerisation und Vernetzung) wird nach Bedarf durchgeführt.

Beispiel 6

[0109] Man arbeitet wie in den Beispielen 2, 3 und/oder 5, setzt jedoch ein Bindemittel (gamma-Methacryloxypropyl-trimethoxy-silan) zu, um eine bessere Haftung der Hydroxyapatitteilchen an dem polymeren Substrat zu erreichen. Das gamma-Methacryloxypropyl-trimethoxy-silan ist in überkritischem Kohlendioxid löslich und kann während des Mischens und/oder in der Polymerisationsstufe in den Autoklaven injiziert werden. Die Siloxangruppe haftet an dem Hydroxyapatit und lässt eine Acrylatgruppe frei, die in das polymere Substrat inkorporiert werden kann.

[0110] Alternativ können die Hydroxyapatit-Teilchen vor dem Mischen mit einem solchen Siloxan vorbehandelt werden. Die Vorbehandlung kann in einer überkritischen Beschichtungsstufe geschehen. Die Lösung des Bindemittels Siloxan in überkritischem CO₂ mit nachfolgender Einwirkung auf die Teilchen des Hydroxyapatits führt zu einer Beschichtung dieser Teilchen. Die Teilchen können dann behandelt werden wie in den Beispielen 2, 3 und 5 beschrieben ist.

[0111] Die Löslichkeit dieses Bindemittels in CO₂ stellt sicher, dass restliches Material, das nicht an den Hydroxyapatit oder das Polymersubstrat gebunden ist, aus dem Endprodukt entfernt wird.

[0112] Es wird aus den Beispielen ersichtlich sein, dass bei dem Verfahren nach der Erfindung die Entfernung von restlichen Monomeren und ähnlichen

Stoffen in hohem Maße zufrieden stellend ist. Dies ist ein besonderer Vorteil im Hinblick auf Toxizität, deretwegen die Freisetzung von Monomeren und ähnlichen Stoffen in den menschlichen oder den tierischen Körper in hohem Maße unerwünscht ist und vermieden werden muss.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, die ein biofunktionelles Polymersubstrat und ein biofunktionelles Materialsubstrat enthält, adaptiert zur Verwendung in, oder in Verbindung mit, einem menschlichen oder tierischen Körper, oder kultivierter oder nicht kultivierter lebender Materie, wobei das biofunktionelle Materialsubstrat im wesentlichen unlöslich in dem Polymersubstrat und einem überkritischen fluiden Medium ist und wobei das Verfahren Stufen umfasst, in denen man eine Mischung der Substrate oder ihrer Vorläuferstoffe mit dem überkritischen fluiden Medium unter den überkritischen Bedingungen einer verminderten Viskosität in Berührung bringt, um das Polymer zu plastifizieren und quellen zu lassen und unter den Bedingungen einer physikalischen Mischung das biofunktionelle Materialsubstrat innerhalb des Polymers zu verteilen, und das fluide Medium unter subkritischen Bedingungen freisetzt, wobei das Verfahren in Abwesenheit eines zusätzlichen Lösungsmittels durchgeführt wird und die Substrate in Form einer festen Mischung isoliert werden, in der das biofunktionelle Materialsubstrat in im wesentlichen unveränderter chemischer Form und in im wesentlichen unveränderter physikalischer Form vorliegt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Vorläuferstoffe reagieren und die Polymer- und/oder Materialsubstrate in situ bilden.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die feste Mischung das biofunktionelle Materialsubstrat eingekapselt in dem biofunktionellen Polymersubstrat in Form einer Beschichtung enthält, ähnlich einer feinteiligen Morphologie oder innig vermischt und gleichmäßig innerhalb des biofunktionellen Polymersubstrats verteilt, ähnlich einer (co-)kontinuierlichen Morphologie.

4. Verfahren nach Anspruch 3, durchgeführt in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder Trägerstoffs, indem man das in fester Phase vorliegende Materialsubstrat in das in fluider oder fester Phase vorliegende Polymer und in das in fluider Phase vorliegende überkritische Medium einmischt, und zwar im wesentlichen in Abwesenheit von Oberflächenspannung, die mit in flüssiger Phase vorliegendem biofunktionellen Material verbunden ist.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Bedingungen der verminderten Viskosität

und der physikalischen Mischung Bewegungen sowie damit verbundene Scherverdünnung einschließen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Bedingungen der Temperatur und des Drucks geregelt werden, um die Dichten der fluiden und polymeren Komponenten aneinander anzupassen.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Übergang vom überkritischen in den unterkritischen Zustand in situ bewirkt wird, indem man den Druck in einem Druckgefäß vermindert, in dem das Verfahren durchgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei der Übergang vom überkritischen in den unterkritischen Zustand ex situ bewirkt wird, indem man den Inhalt eines Druckgefäßes entnimmt, in dem das Verfahren durchgeführt wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei das Polymer ausgewählt wird aus Polymeren, die sich für die Einführung in den, oder die Verbindung mit dem, menschlichen oder tierischen Körper oder lebender Materie in nicht toxischer Weise eignen.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei das biofunktionelle Material ausgewählt wird aus Materialien, die adaptiert sind, um eine Funktion an einem biologischen Ort auszuüben, der lebende Materie einschließt oder damit verbunden ist, ausgewählt aus bioaktiven, bio-inerten oder biociden Materialien.

11. Verfahren nach Anspruch 10, wobei das biofunktionelle Material ausgewählt wird aus einer pharmakologisch aktiven Verbindung, ausgewählt aus einem pharmazeutischen oder veterinärmedizinischen Produkt, aus einem die menschliche oder tierische Gesundheit oder das Wachstum fördernden, strukturellen oder kosmetischen Produkt, einem agrochemischen Mittel oder Pflanzenschutzmittel, einem natürlichen oder synthetischen Hemmstoff, der natürlich vorkommende oder künstlich eingeführte Giftstoffe und Toxine durch Absorption, Interaktion oder Reaktion zu immobilisieren vermag.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei das überkritische fluide Medium ausgewählt wird aus Kohlendioxid, Distickstoffoxid, Kohlenstoffdisulfid, aliphatischen C_{2-10} -Kohlenwasserstoffen und deren halogenierten Derivaten, C_{6-10} -Aromaten, C_{1-3} -Alkoholen, Schwefelhalogeniden, Ammoniak, Xenon und Krypton, wobei diese Stoffe bei Temperaturen zwischen 0 und 300°C und unter Drücken von $7 \times 10^5 \text{ Nm}^{-2}$ bis $1 \times 10^8 \text{ Nm}^{-2}$ (7 bis 1.000 bar) in den überkritischen Zustand gebracht werden.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

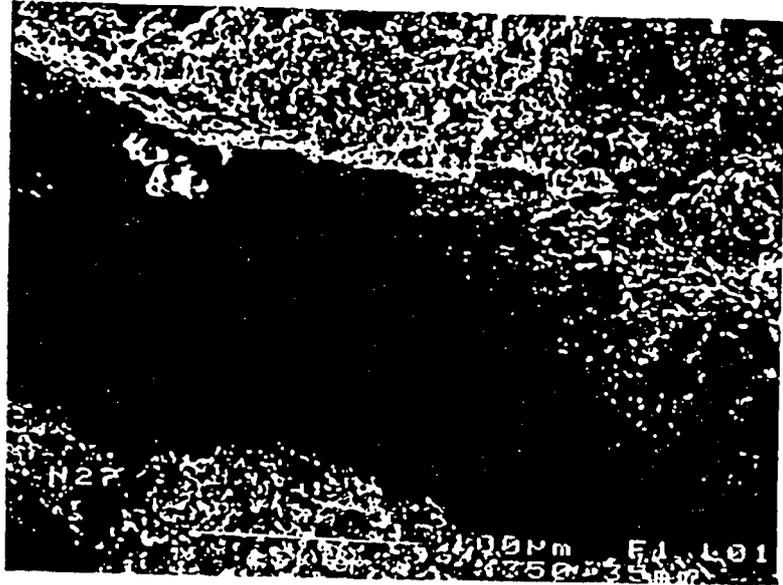
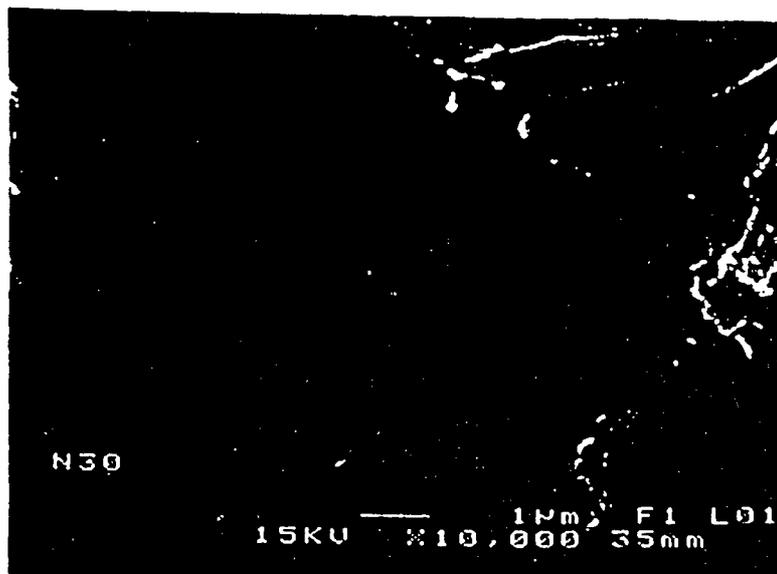


FIG 1A

FIG 1B



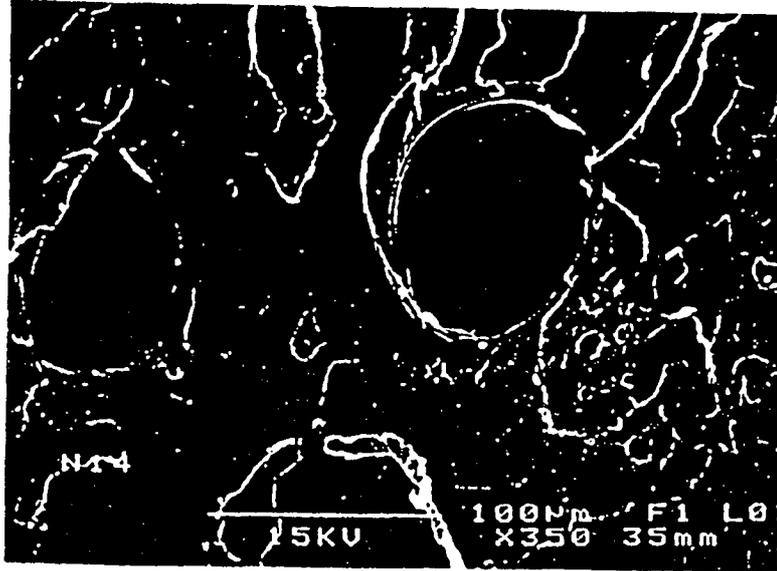
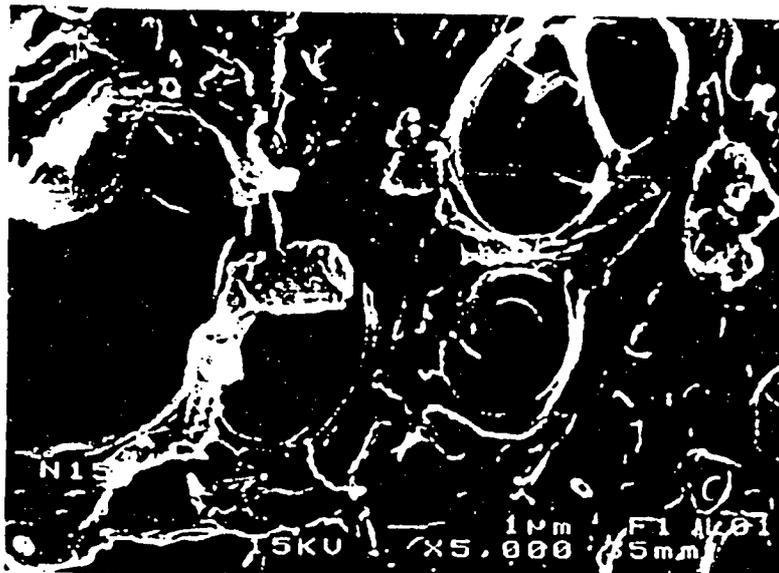


FIG 2A

FIG 2B



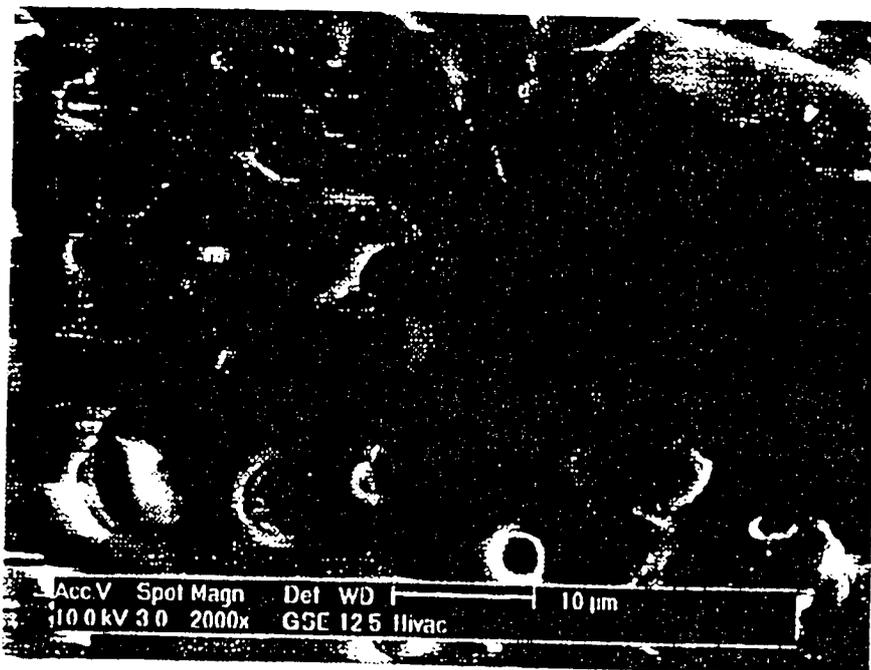


FIG 3A

FIG 3B

