



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 294 511**

(51) Int. Cl.:
C08J 9/12 (2006.01)
C08J 9/28 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04743591 .2**
(86) Fecha de presentación : **29.07.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1651712**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.05.2006**

(54) Título: **Material poroso y procedimiento de producción del mismo.**

(30) Prioridad: **04.08.2003 GB 0318182**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

(73) Titular/es: **UNILEVER N.V.**
Weena 455
3013 AL Rotterdam, NL

(72) Inventor/es: **Cooper, Andrew y**
Butler, Rachel

(74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

Material poroso y procedimiento de producción del mismo.

5 La presente invención se refiere a la producción de materiales porosos a partir de emulsiones de CO₂ en agua (C/A).

10 Los materiales porosos han sido usados en una variedad de aplicaciones y han probado ser especialmente útiles en el campo biomédico, por ejemplo, como vehículos de etiquetas y palpadores, agentes de cromatografía de afinidad, para la inmovilización de enzimas, como soportes para ingeniería de tejidos y en la administración de fármacos. Los materiales poliméricos porosos pueden ser producidos mediante un número de procedimientos y pueden dar como resultado materiales con atributos físicos completamente diferentes que están adaptados a una aplicación concreta.

15 A menudo, es preferible tener un material con una estructura interna que sea extremadamente porosa. Es posible producir ciertos materiales poliméricos porosos usando emulsiones de alta fase interna (HIPE), que son emulsiones en las que el porcentaje en volumen de la fase interna es comúnmente mayor del 74,05% (P. Hainey, *et al.*, *Macromolecules* 1991, 24, 117; N. R. Cameron, *et al.*, *Adv. Polym. Sci.* 1996, 126, 163; A. Barobtaina, *et al.*, *Chem. Commun.*, 2000, 221). La estructura producida a partir de una HIPE se suele denominar “estructura moldeada”, y este tipo de estructura es muy deseable. Los materiales pueden ser moldeados por la polimerización de HIPE de aceite en agua (AC/A), pero las técnicas que las utilizan son extremadamente intensivas en disolventes, porque la fase interna de aceite (a menudo, un disolvente orgánico) puede constituir entre el 75 y el 90% del volumen total de reacción. El uso de tales disolventes puede dejar residuos sobre el material, lo que no resulta deseable para determinadas aplicaciones (por ejemplo, del campo biomédico). Además, no es posible producir materiales hidrosolubles mediante este procedimiento porque, por lo común, los productos están muy entrecruzados, siendo por tanto, insolubles en agua.

20 Butler R. *et al.*, (2001) (*Adv. Mater.*, 2001, 13, 1459-1463) revelan un procedimiento para producir estructuras porosas de tipo monolítico que supone el moldeado con CO₂ en agua (C/A) y requiere una reacción química entre monómeros (p.ej., acrilamida y metilenbisacrilamida) para encerrar la estructura de la emulsión de C/A, y formar así las estructuras porosas de tipo monolítico. Los materiales resultantes están entrecruzados, lo que limita el alcance de la aplicación para los materiales producidos mediante este procedimiento. Por ejemplo, estos materiales tan entrecruzados no se pueden volver a disolver en agua ni en disolventes orgánicos. Este procedimiento también requiere una temperatura elevada para iniciar la reacción y, por lo tanto, no es adecuado para ser usado con materiales térmicamente sensibles. Además, los aumentos de temperatura no son deseables, pues dan lugar a una desestabilización de la emulsión y pueden desnaturalizar cualquier ingrediente activo añadido a la misma.

35 Se han revelado otros procedimientos para producir materiales porosos utilizando dióxido de carbono, según lo revisado en A. I. Cooper, *Adv. Mater.*, 2003, 15, 1049-1059. Goel, *et al.*, (1994) (*Polym. Eng. Sci.*, 1994, 34, 1148-1156) tratan el uso de CO₂ para producir espuma de materiales poliméricos por expansión. Cooper *et al.*, (2001) y (2003) (*Macromolecules*, 2001, 34, 5-8 y *Chem. Mater.*, 2003, 15, 2061-2069) tratan un procedimiento de separación de fases inducido por reacción para la producción de materiales monolíticos y de perlas porosas usando CO₂. Ambos procedimientos dan lugar a morfologías porosas significativamente diferentes a las producidas usando un procedimiento de moldeado con emulsiones, y son aplicables a clases restringidas y concretas de materiales. La producción de espuma por expansión con CO₂ se limita a polímeros que pueden fundirse a temperaturas moderadas o que son altamente plastificados por CO₂ (S. M. Howdle, *et al.*, *Chem. Commun.*, 2001, 109). Por el contrario, la separación de fases inducida por reacción en CO₂ puede ser usada para formar materiales rígidos “libres de disolventes” que no pueden ser convertidos en espuma, pero la técnica se limita a materiales que pueden ser producidos por la reacción de precursores solubles en CO₂ (Cooper y Holmes, publicación de patente internacional n°: WO 00/46281).

50 Zhang y Cooper (2002) (*Chem. Mater.*, 2002, 14, 4017-4020) revelan la síntesis de perlas moldeadas con HIPE usando bien disolventes orgánicos o aceites minerales como fase interna. Este procedimiento tiene desventajas: por ejemplo, la separación de la fase interna de “aceite” es muy difícil y requiere grandes volúmenes de disolvente orgánico tanto como fase interna como en las posteriores etapas de purificación. Los materiales producidos mediante este procedimiento están muy entrecruzados, siendo, por tanto, sustancialmente insolubles en agua y en disolventes orgánicos.

55 El documento WO 03/91321 A1 revela un material polimérico poroso moldeado con HIPE y un procedimiento para la producción del mismo, en el que una gran mayoría, por ejemplo, el 80% o más, o incluso hasta el aproximadamente 100% del material está en forma de perlas sustancialmente esféricas con distribuciones restringidas del tamaño de perla. Estas perlas poliméricas tienen una estructura porosa, caracterizada por cavidades unidas por poros de interconexión (una estructura de HIPE), algunas de las cuales están conectadas a la superficie de la perla. Los materiales producidos por este procedimiento están muy entrecruzados siendo, por tanto, insolubles. La solicitud de patente británica n°: 0217587.5 trata perlas porosas y procedimientos para producirlas y, en particular, revela un procedimiento de producción de perlas poliméricas hidrófilas mediante la liofilización de una pequeña gota que contiene un material polimérico en una fase continua de una emulsión de aceite en agua (AC/A). Este procedimiento usa un gran volumen de un disolvente orgánico volátil (p.ej., ciclohexano) como la fase molde.

Es un objeto de la presente invención abordar uno o más de los problemas asociados con los materiales de la técnica anterior. Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar un material altamente poroso que tenga una

estructura “moldeada” que esté producida mediante un procedimiento sustancialmente no tóxico que, preferiblemente, no utilice ningún disolvente orgánico (i.e., compuestos orgánicos volátiles, COV) ni aceites no volátiles. Sería ventajoso proporcionar un material poroso que pueda ser producido sin la adición de iniciadores químicos ni monómeros. También sería ventajoso producir un material en una forma monolítica moldeada. Además, sería deseable producir un material que sea sustancialmente hidrosoluble. Otro objeto de la presente invención consiste en producir un material poroso que permita la incorporación de especies activas sin una desnaturalización, degradación ni atenuación sustancial de las especies activas.

Conforme a la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un material poroso que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una emulsión de C/A que comprenda una fase acuosa, un material formador de una matriz, un tensioactivo y una fase de CO₂ líquido;
- (b) congelar al menos parcialmente la fase acuosa;
- (c) gasificar el CO₂ de la fase de CO₂ líquido para formar un material poroso intermedio;
- (d) extraer el CO₂ gasificado del material poroso intermedio; y
- (e) liofilizar el material poroso intermedio, al menos sustancialmente, para eliminar la fase acuosa y formar el material poroso.

El procedimiento según la presente invención tiene ventajas significativas frente a las técnicas que están actualmente en uso debido a la eliminación de residuos de disolventes orgánicos, a los elevados volúmenes de poro, a la capacidad de formar estructuras porosas a partir de materiales rígidos que no pueden ser convertidos en espuma por expansión y a la incorporación de especies activas sin una desnaturalización, degradación ni atenuación sustancial de las mismas. Además, todos los materiales usados en el procedimiento pueden ser seleccionados para que tengan bajos perfiles de toxicidad además de ser biodegradables. Adicionalmente, el procedimiento no requiere la adición de ningún iniciador químico ni monómero, y no queda sustancialmente ningún residuo de la fase interna en el material, lo que es muy difícil de conseguir usando los procedimientos convencionales de moldeo con emulsiones.

Por consiguiente, la invención proporciona un material poroso que comprende una matriz polimérica hidrosoluble, no comprendiendo la matriz sustancialmente ningún disolvente orgánico residual.

El material poroso de la invención es obtenible mediante un procedimiento que no utiliza sustancialmente ningún disolvente orgánico y, por lo tanto, la matriz está libre de cualquier componente de disolvente orgánico residual.

Preferiblemente, el material poroso de la invención comprende restos de tensioactivo enredados en la matriz polimérica. La presencia de tales restos de tensioactivo puede ser el resultado de la formación del material poroso de la invención a partir de una emulsión de C/A que comprende restos de tensioactivo.

El material formador de la matriz puede comprender un número de materiales. El material formador de la matriz puede comprender un material polimérico. El material polimérico estará preferiblemente sustancialmente libre de entrecruzamiento. Tal material polimérico puede ser un material polimérico sintético o un material polimérico natural. Preferiblemente, el material formador de la matriz es un polímero de vinilo. Más preferiblemente, el material formador de la matriz se selecciona de uno o más de los siguientes materiales: poli(alcohol vinílico), dextrano, alginato de sodio, poli(ácido aspártico), poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(pirrolidona vinílica), poli(ácido acrílico)-sal de sodio, poli(acrilamida), poli(*N*-isopropilacrilamida), poli(acrilato de hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(estirensulfonato de sodio), poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico), polisacáridos y derivados de celulosa. Serán evidentes para los expertos en la técnica otros polímeros hidrosolubles, copolímeros o derivados de tales materiales. El material formador de la matriz puede ser además sustancialmente hidrosoluble o, al menos, que el constituyente principal del material sea hidrosoluble. El material formador de la matriz también puede estar contenido en uno cualquiera de los constituyentes de la emulsión, pero, preferiblemente, está contenido en la fase acuosa.

La emulsión puede comprender además un dopante que esté preferiblemente contenido en la fase acuosa o en la fase de CO₂. Es posible usar un número de dopantes para generar un amplio intervalo de materiales y éstos serán evidentes para los expertos en la técnica. Preferiblemente, el dopante es sustancialmente hidrosoluble. El dopante hidrosoluble puede ser añadido con el propósito de administrar este aditivo en una solución acuosa tras la disolución del material moldeado por la emulsión. El dopante hidrosoluble puede ser seleccionado de un intervalo muy amplio de materiales sustancialmente hidrosolubles o dispersables en el agua, y tales dopantes serán evidentes para cualquier experto en la técnica. Preferiblemente, se selecciona un dopante entre uno o más de los siguientes dopantes: ingredientes activos farmacéuticos, sales farmacéuticas, enzimas, tintes, agentes oxidantes, agentes reductores, agentes limpiadores, reactivos para síntesis orgánica, compuestos agroquímicos, suavizantes de productos textiles, agentes para el cuidado de prendas, blanqueadores, aromatizantes, perfumes, vitaminas o nutracéuticos, nanopartículas metálicas (p.ej., hidrosolubles metálicos), nanopartículas inorgánicas, polímeros biológicos (p.ej., ADN, ARN), factores de crecimiento y cofactores de crecimiento, y células vivas (p.ej., células madre).

Es posible disolver un aditivo orgánico o inorgánico sustancialmente hidrosoluble en una fase acuosa continua para aumentar la resistencia de las perlas poliméricas o para formar un esqueleto inorgánico muy poroso tras la posterior disolución del polímero orgánico o mediante la calcinación del orgánico a temperaturas elevadas. Es posible usar un número de aditivos estructurales hidrosolubles. Preferiblemente, el aditivo estructural hidrosoluble se selecciona de uno o más de los siguientes aditivos: precursores de sílice parcialmente hidrolizado (i.e., un “sol” de sílice), otros soles de alcóxido, sales de hidroxiapatita y silicato de sodio. El aditivo orgánico o inorgánico sustancialmente hidrosoluble puede estar además de un dopante o en lugar de un dopante.

Se puede reducir la temperatura de la emulsión hasta una temperatura que permita la congelación de la emulsión, y será evidente que la temperatura exacta dependerá de los elementos que comprendan la emulsión. La fase acuosa de la emulsión es comúnmente congelada mediante su inmersión en un baño de acetona y dióxido de carbono sólido, aunque también resultarán evidentes para los expertos en la técnica otros procedimientos de enfriamiento. Preferiblemente, la temperatura no será reducida hasta menos de -56°C, pues este es el punto de fusión del CO₂. Más preferiblemente, la temperatura de la emulsión será reducida hasta una temperatura en el intervalo de -5°C a -30°C. Lo más preferible es que la temperatura de la emulsión sea reducida hasta una temperatura en el intervalo de -15°C a -25°C. Una vez congelada la fase acuosa, la estructura se queda “encerrada” en su lugar. La posterior eliminación de la fase interna de pequeñas gotas de CO₂ de la emulsión se consigue fácilmente, pues, al despresurizarse el sistema, el CO₂ vuelve al estado gaseoso, dejando un bloque monolítico poroso congelado que es una réplica esquelética de la emulsión inmediatamente antes del comienzo de la congelación. La eliminación de la fase acuosa mediante liofilización permite el aislamiento de un material poroso sólido que conserva esta estructura. Esta estructura no está formada por la expansión del polímero (i.e., la estructura no es una espuma expandida), porque la estructura congelada rígida no se expande perceptiblemente durante la salida del CO₂ líquido.

Resultará evidente para cualquier experto en la técnica que es posible utilizar un número de tensioactivos para obtener el material poroso. Los tensioactivos usados dependerán de la aplicación para la que se use el material poroso, pero generalmente será uno que sea capaz de estabilizar una emulsión de CO₂ en agua (C/A) concentrada, teniendo en cuenta cualquier otro constituyente (p.ej., polímeros, dopantes) en la fase acuosa o de CO₂. La presencia de un polímero o un dopante en la fase acuosa afectará sustancialmente a la estabilidad de la emulsión con respecto a una emulsión equivalente formada a partir de CO₂ y agua pura. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona de uno o más de los tensioactivos de la siguiente lista: CTAB (bromuro de cetiltrimetilamonio), SDS (dodecilsulfato de sodio), tensioactivos pluronic, Brij 30 y Tween 40. Lo más preferible es que el tensioactivo sea CTAB. Comúnmente, se puede producir el material poroso en forma de bloque monolítico. Alternativamente, se puede pulverizar la emulsión de CO₂ en agua (C/A) concentrada directamente en un refrigerante adecuado (p.ej., nitrógeno líquido, amoníaco líquido, un gas noble licuado tal como argón, un hidrocarburo clorado licuado tal como tricloroetileno, clorofluorocarbono, freón, hexano, dimetilbuteno, isohetano) para obtener partículas porosas.

Preferiblemente, los constituyentes de la emulsión están en las siguientes cantidades: el material formador de la matriz está en el intervalo del 1-50% p/v y el tensioactivo está en el intervalo del 0,1-20% p/v con respecto al H₂O, y el CO₂ está en el intervalo del 10-98% v/v. Más preferiblemente, los constituyentes de la emulsión están en las siguientes cantidades: el material formador de la matriz está en el intervalo del 5-25% p/v y el tensioactivo está en el intervalo del 0,5-15% p/v con respecto al H₂O, y el CO₂ está en el intervalo del 70-90% v/v. Lo más preferible es que los constituyentes de la emulsión estén en las siguientes cantidades: el material formador de la matriz está en el intervalo del 10-20% p/v y el tensioactivo está en el intervalo del 1-10% p/v con respecto al H₂O, y el CO₂ está en el intervalo del 75-85% v/v.

La emulsión puede comprender además un ingrediente activo para su incorporación en el material poroso. Hay un número de ingredientes activos para su incorporación en el material poroso que serán evidentes para el experto, y tales ingredientes estarán relacionados con la función destinada al material poroso. Preferiblemente, el ingrediente activo se selecciona de uno o más del siguiente grupo: ingredientes activos farmacéuticos, sales farmacéuticas, enzimas, tintes, agentes oxidantes, agentes reductores, agentes limpiadores, reactivos para síntesis orgánica, productos agroquímicos, suavizantes de productos textiles, agentes para el cuidado de prendas, blanqueadores, aromatizantes, perfumes, vitaminas o nutracéuticos, nanopartículas metálicas (p.ej., hidrosoles metálicos), nanopartículas inorgánicas, polímeros biológicos (p.ej., ADN, ARN), factores de crecimiento y cofactores de crecimiento, y células vivas (p.ej., células madre). Los aditivos hidrosolubles se pueden usar individualmente o como mezclas. Como el procedimiento no utiliza temperaturas elevadas en la producción del material poroso, los ingredientes activos son menos propensos a sufrir una desnaturalización, y permanecerán completamente activos, siendo el material, por tanto, adecuado para un amplio intervalo de aplicaciones.

Según otro aspecto más de la presente invención, se proporciona un material poroso obtenible mediante el procedimiento según la presente memoria anteriormente descrito. El material poroso puede ser usado para una o más de las siguientes aplicaciones: biomateriales, materiales alimentarios, andamiaje de tejidos, almacenamiento de ADN, absorbentes, matrices de liberación controlada, andamios para materiales sensores, matrices cicatrizantes de heridas, liberación agroquímica, liberación de reactivos (p.ej., para reacciones químicas), andamios para química combinatoria, separaciones moleculares y liberación de reactivos de diagnóstico.

Según otro aspecto de la presente invención, se proporciona un material poroso hidrosoluble producido mediante el procedimiento descrito según la presente memoria que comprende un diámetro medio de poro en el intervalo de 5-100 micrómetros, un volumen total de poro en el intervalo de 8-15 cm³/g cuando se usa CO₂ al aproximadamente

80% v/v como fase molde. Cualquier experto en la técnica entenderá que se pueden conseguir menores volúmenes de poro usando menos CO₂ en el procedimiento de moldeado. Las densidades aparentes de los materiales moldeados por la emulsión están comúnmente en el intervalo de 0,02-0,06 g/cm³, aunque se pueden conseguir densidades mayores usando menos CO₂ en el procedimiento de moldeado. Preferiblemente, el material poroso tendrá un diámetro medio de poro en el intervalo de 15-55 micrómetros. Los materiales producidos sin el molde de emulsión de CO₂ tienen niveles mucho menores de porosidad (1,8-3,4 cm³/g) y poros mucho menores (4-6 micrómetros). Los materiales moldeados por la emulsión son mucho más porosos que los análogos equivalentes no moldeados por la emulsión. Un material poroso hidrosoluble obtenible mediante el procedimiento según lo descrito anteriormente en la presente memoria puede estar además caracterizado por no tener sustancialmente ningún residuo de disolvente en el material surgido de la fase interna de molde. El material poroso hidrosoluble puede estar caracterizado además por ser producido en forma de un bloque monolítico moldeado que se ajusta sustancialmente a la forma del recipiente en el que es producido.

Ahora se ilustrará, sólo a modo de ejemplo y con referencia a las figuras, un procedimiento según la presente invención en el que:

La figura 1 es una micrografía electrónica en tres ampliaciones diferentes de un material poroso producido en la muestra 1 según la presente invención;

La figura 2 es una micrografía electrónica en tres ampliaciones diferentes de un material poroso producido en la muestra 2 según la presente invención;

La figura 3 es una micrografía electrónica en tres ampliaciones diferentes de un material poroso producido en la muestra 3 según la presente invención;

La figura 4 es una micrografía electrónica en tres ampliaciones diferentes de un material poroso producido en la muestra 5 según la presente invención;

La figura 5 es una micrografía electrónica en tres ampliaciones diferentes de un material poroso producido en la muestra 7 según la presente invención;

La figura 6 es una micrografía electrónica en dos ampliaciones diferentes de un material poroso producido en la muestra 16 según la presente invención;

La figura 7 es una micrografía electrónica en dos ampliaciones diferentes de un material poroso producido en la muestra 18 según la presente invención;

La figura 8 es una micrografía electrónica en tres ampliaciones diferentes de materiales porosos que muestra una comparación directa entre la muestra 2 y la muestra 7;

La figura 9 muestra los datos de una porosimetría por intrusión de mercurio para muestras de dextrano preparadas mediante liofilización de soluciones acuosas en ausencia de cualquier molde de emulsión de CO₂ para las muestras 1, 2 y 3;

La figura 10 muestra los datos de una porosimetría por intrusión de mercurio para muestras de dextrano preparadas mediante liofilización de soluciones acuosas en presencia de un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v para las muestras 7, 8 y 18;

La figura 11 es una fotografía que muestra diversos materiales de dextrano moldeados según la presente invención;

La figura 12 muestra fotografías que ilustran la rápida disolución de una pequeña parte (~50 mg) de muestra 18 en agua pura; y

La figura 13 muestra fotografías en primer plano de muestras moldeadas por emulsiones que contienen tintes hidrosolubles según la presente invención.

Se realizó un experimento para investigar las propiedades estructurales internas de los materiales porosos producidos a partir de una emulsión de C/A estable.

Se produjeron emulsiones que comprendían agua, un material polimérico formador de matrices (p.ej., dextrano) y un tensioactivo con diferentes constituyentes. Además de esto, también se añadió CO₂ líquido a un número de emulsiones para evaluar el efecto sobre el CO₂ en la producción de estructuras internas en comparación con materiales porosos producidos sin CO₂. Todas las emulsiones fueron producidas bien con dextrano (muestras 1-18) o con poli (alcohol vinílico) (PVA) (muestras 19-21) como material formador de la matriz en la fase acuosa de la emulsión. Las emulsiones fueron agitadas de forma continua a 550 rpm durante 45 min y posteriormente congeladas a -20°C. Entonces las emulsiones fueron despresurizadas para permitir que el CO₂ volviera al estado gaseoso y produjera un material poroso. El material fue posteriormente secado mediante liofilización durante 48 horas o hasta que se eliminó todo el agua.

ES 2 294 511 T3

La siguiente tabla muestra los resultados de los experimentos realizados que produjeron 21 muestras diferentes de material poroso.

	Polimero	CO ₂ /H ₂ O (v/v)	Conc. de polimero (p/v)	Tensioactivo	Conc. de tensioactivo (p/v)	Vol. de material (cm ³)	Vol. de intrusión (cm ³ /g)	Diámetro medio de poro (μm)	Densidad aparente (g/cm ³)	Molécula dopante
1	Dextrano	0/100	14	CTAB	0	2,71	2,13	4,07	0,30	Ninguna
2	Dextrano	0/100	14	CTAB	2	3,34	1,8	4,83	0,37	Ninguna
3	Dextrano	0/100	14	CTAB	20	2,71	3,43	6,1	0,20	Ninguna
4	Dextrano	80/20	8	CTAB	20	10,56	9,33	41,95	0,09	Ninguna
5	Dextrano	80/20	8	CTAB	11	10,56	11,68	18,68	0,06	Ninguna
6	Dextrano	80/20	14	CTAB	11	10,56	11,54	26,16	0,06	Ninguna
7	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	11,5	14,22	15,24	0,05	Ninguna
8	Dextrano	80/20	14	CTAB	20	9,3	7,94	55,22	0,06	Ninguna
9	Dextrano	80/20	14	CTAB	11	9,93	11,32	59,5	0,03	Ninguna
10	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	7,42	10,73	23,85	0,07	Ninguna
11	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	10,56	11,14	17,54	0,07	Ninguna
12	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	4,28	8,9	14,59		Ferroceno
13	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	5,85	8,51	15,67	0,05	Naproxeno
14	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	5,85	6,33	7,88	0,11	AIBN
15	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	7,42		8,67		Paracetamol
16	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	6,79	10,22	18,57	0,06	Rosa bengala
17	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	8,99	8,41	7,34	0,06	Naranja de metilo
18	Dextrano	80/20	14	CTAB	2	9,62	13,07	35,72	0,05	Rodamina
19	PVA	80/20	10	Brij 30	10	12,13	6,02	40,11	0,06	Ninguna
20	PVA	80/20	14	SDS	2	10,56	7,13	20,44	0,05	Ninguna
21	PVA	80/20	10	Tween 40	10	2,71	1,98	38,33	0,18	Ninguna

Notas: Dextrano obtenido en Flukn ($PM_p = 110.000$ g/mol).

PVA = Poli(alcohol vinílico) obtenido en Aldrich ($PM_p = 10.000$ g/mol, hidrolizado al 80%)

La muestra 1 fue preparada liofilizando una solución acuosa al 14% p/v de dextrano en ausencia de cualquier tensioactivo. No estuvo presente ningún molde de emulsión de CO₂ y la estructura no muestra porosidad moldeada por emulsiones según lo ilustrado en la figura 1. Se halló una densidad aparente del polímero de la muestra 1 de 0,30 g/cm³. El volumen de poro era de 2,13 cm³/g. El diámetro medio de poro era de 4,07 μm.

La muestra 2 fue preparada liofilizando una solución acuosa al 14% p/v de dextrano mezclada con tensioactivo CTAB al 2% p/v y, en la figura 2, se muestra la estructura. No estuvo presente ningún molde de emulsión de CO₂ y la estructura no muestra porosidad moldeada por emulsiones. Se halló una densidad aparente del polímero de 0,37 g/cm³ y el volumen de poro era de 1,80 cm³/g., mientras que el diámetro medio de poro era de 4,83 μm.

La muestra 3 fue preparada liofilizando una solución acuosa al 14% p/v de dextrano mezclada con tensioactivo CTAB al 20% p/v y, en la figura 3, se muestra la estructura. No estuvo presente ningún molde de emulsión de CO₂ y la estructura no muestra porosidad moldeada por emulsiones. Se halló una densidad aparente del polímero de 0,20 g/cm³, el volumen de poro era de 3,43 cm³/g y el diámetro medio de poro era de 6,1 μm.

La muestra 5 fue preparada liofilizando una solución acuosa al 8% p/v de dextrano mezclada con tensioactivo CTAB al 20% p/v en presencia de un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v con respecto a la fase acuosa y, en la figura 4, se muestra la estructura. La estructura muestra claramente una porosidad moldeada por la emulsión. Se halló una densidad aparente del polímero de 0,06 g/cm³ y un volumen de poro de 11,68 cm³/g. El diámetro medio de poro fue hallado en 18,68 μm.

La muestra 7 fue preparada liofilizando una solución acuosa al 14% p/v de dextrano mezclada con tensioactivo CTAB al 2% p/v en presencia de un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v con respecto a la fase acuosa y, en la figura 5, se muestra la estructura. La estructura muestra claramente una porosidad moldeada por la emulsión. Se halló una densidad aparente del polímero de 0,05 g/cm³, mientras que el volumen de poro se halló en 14,22 cm³/g. La estructura tenía un diámetro medio de poro de 15,24 μm.

La muestra 16 fue preparada liofilizando una solución acuosa al 14% p/v de dextrano mezclada con tensioactivo CTAB al 2% p/v en presencia de un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v con respecto a la fase acuosa y, en la figura 6, se muestra la estructura. La estructura muestra claramente una porosidad moldeada por la emulsión. Se disolvió un tinte hidrosoluble, rosa bengala, en la fase acuosa, quedando atrapado en las paredes de la estructura polimérica. Se halló una densidad aparente del polímero de 0,06 g/cm³, un volumen de poro de 10,22 cm³/g y un diámetro medio de poro de 18,57 μm.

La muestra 18 fue preparada liofilizando una solución acuosa al 14% p/v de dextrano mezclada con tensioactivo CTAB al 2% p/v en presencia de un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v con respecto a la fase acuosa y, en la figura 7, se muestra la estructura. La estructura muestra claramente una porosidad moldeada por la emulsión. Se disolvió un tinte hidrosoluble, rodamina, en la fase acuosa, quedando atrapado en las paredes de la estructura polimérica. Se halló una densidad aparente del polímero de 0,05 g/cm³, un volumen de poro de 13,07 cm³/g y un diámetro medio de poro de 35,72 μm.

La figura 8 muestra una comparación directa entre las estructuras formadas en la muestra 2 y en la muestra 7 (formadas sin y con el molde de emulsión de CO₂ respectivamente). La presencia de la emulsión de CO₂ había dejado un volumen de poro mucho mayor (14,22 cm³/g frente a 1,80 cm³/g) y un mayor tamaño de poro (15,24 μm frente a 4,83 μm). El material moldeado por la emulsión (muestra 7) presenta una estructura de los poros muy interconectada que está ausente en el material preparado sin la emulsión (muestra 2).

Las muestras 1, 2 y 3 (preparadas sin ningún molde de emulsión) tienen un intervalo de tamaño medio de poro de aproximadamente 4-6 μm y volúmenes totales de poro en el intervalo de entre 1,8-3,4 cm³/g, mostrándose estos datos en las gráficas de la figura 9.

La figura 10 ilustra los datos de la porosimetría por intrusión de mercurio para las muestras de dextrano preparadas liofilizando las soluciones acuosas en presencia de un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v en las muestras 7, 8 y 18. Los tamaños medios de poro varían de aproximadamente 15-55 μm y los volúmenes totales de poro varían entre 8-14 cm³/g.

La figura 11 es una fotografía que muestra diversos materiales de dextrano liofilizados (la escala de la derecha de la fotografía está en centímetros). Las muestras son, de izquierda a derecha: (a) muestra 2, preparada sin ningún molde de emulsión de CO₂; (b) muestra 16, preparada usando un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v y atrapando un tinte de rodamina hidrosoluble; (c) muestra 17, preparada usando un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v y atrapando un tinte hidrosoluble, naranja de metilo; (d) muestra 18, preparada usando un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v y atrapando un tinte hidrosoluble, rosa bengala; (e) muestra 11, preparada usando un molde de emulsión de CO₂ al 80% v/v sin ninguna molécula dopante adicional.

La figura 12 es una serie de fotografías que muestra la rápida disolución de una parte pequeña (~ 50 mg) de muestra 18 en agua pura (aprox. 10 cm³) sin agitar a 20°C. Se encontró que la muestra se disuelve por completo en menos de 10 segundos. Si se agita la solución suavemente, el tinte se distribuye homogéneamente por la fase acuosa (fotografía f).

La figura 13 muestra fotografías de cerca de muestras monolíticas moldeadas por emulsiones que contienen tintes hidrosolubles. Las muestras son, de izquierda a derecha, las muestras 16, 17 y 18.

La clara porosidad moldeada por las emulsiones de las muestras producidas usando CO₂ sugiere que las emulsiones permanecieron estables tras la congelación. Un análisis mediante microscopía de barrido electrónico (MBE) mostró que la presencia de CO₂ en la emulsión inicial tuvo un efecto significativo en la naturaleza de la porosidad contenida en las muestras (véase la comparación hecha en la figura 8). Las muestras hechas sin CO₂, (figuras 1, 2 y 3) mostraron una porosidad de tipo placa, mientras que las muestras hechas con CO₂, (figuras 4, 5, 6 y 7) mostraron una porosidad más esférica. Los materiales hechos con dextrano usando CTAB como tensioactivo (figuras 4, 5, 6 y 7) mostraron

ES 2 294 511 T3

vacíos esféricos donde habían sido moldeadas las pequeñas gotas individuales de CO_2 . La porosidad de estas muestras estaba altamente interconectada. Se investigaron el diámetro medio de poro, el volumen total de poro (i.e., el volumen de intrusión) y la densidad aparente para las muestras usando una porosimetría por intrusión de mercurio. Las muestras moldeadas por la emulsión eran mucho más porosas que aquellas producidas sin el molde de emulsión. Las figuras 9 y 10 muestran los datos de una porosimetría por intrusión para las muestras de dextrano preparadas sin el molde de emulsión (figura 9) y con el molde de emulsión (figura 10), respectivamente. Estas figuras (y sus respectivas imágenes de MBE) muestran claramente que el diámetro medio de poro es mucho mayor en los materiales moldeados debido a la presencia de poros moldeados por la emulsión.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un material poroso que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar una emulsión de C/A que comprende una fase acuosa, un material formador de una matriz, un tensioactivo y una fase de CO₂ líquido;
- (b) congelar al menos parcialmente la fase acuosa;
- (c) gasificar CO₂ desde la fase de CO₂ líquido para producir un material poroso intermedio;
- (d) ventear el CO₂ gasificado del material poroso intermedio; y
- (e) liofilizar el material poroso intermedio al menos sustancialmente para eliminar la fase acuosa y formar el material poroso.

2. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en la reivindicación 1, en el que la emulsión comprende además un dopante.

3. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en la reivindicación 2, en el que el dopante es sustancialmente hidrosoluble.

4. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en la reivindicación 2 ó 3, en el que el dopante se selecciona entre uno o más de los siguientes dopantes: ingredientes activos farmacéuticos, sales farmacéuticas, enzimas, tintes, agentes oxidantes, agentes reductores, agentes limpiadores, reactivos para síntesis orgánica, compuestos agroquímicos, suavizantes de productos textiles, agentes para el cuidado de prendas, blanqueadores, aromatizantes, perfumes, vitaminas o nutracéuticos, nanopartículas metálicas (p.ej., hidrosoles metálicos), nanopartículas inorgánicas, polímeros biológicos (p.ej., ADN, ARN), factores/cofactores de crecimiento y células vivas (p.ej., células madre).

5. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que se usa además un aditivo orgánico o inorgánico sustancialmente hidrosoluble.

6. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en la reivindicación 5, en el que el aditivo se selecciona de uno o más de los siguientes aditivos: precursores de sílice parcialmente hidrolizados (i.e., un "sol" de sílice), otros soles de alcóxido, sales de hidroxiapatita y silicato de sodio.

7. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material formador de la matriz es un material polimérico.

8. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en la reivindicación 7, en el que el material polimérico está sustancialmente libre de entrecruzamiento.

9. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material formador de la matriz es un material de polímero de vinilo.

10. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el material formador de la matriz se selecciona de uno o más del siguiente grupo de materiales: poli(alcohol vinílico), dextrano, alginato de sodio, poli(ácido aspártico), poli(etilenglicol), poli(óxido de etileno), poli(pirrolidona vinílica), poli(ácido acrílico)-sal de sodio, poli(acrilamida), poli(*N*-isopropilacrilamida), poli(acrilato de hidroxietilo), poli(ácido acrílico), poli(estirensulfonato de sodio), poli(ácido 2-acrilamido-2-metil-1-propanosulfónico), polisacáridos y derivados de celulosa.

11. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el material formador de la matriz es sustancialmente hidrosoluble.

12. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la temperatura de la emulsión es reducida a una temperatura en el intervalo de -5°C a -30°C.

13. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el CO₂ es gasificado por medio de la despresurización del material poroso intermedio.

14. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el tensioactivo se selecciona de uno o más de la siguiente lista de tensioactivos: CTAB (bromuro de cetiltrimetilamonio), SDS (dodecilsulfato de sodio), tensioactivos plurónicos, Brij 30 y Tween 40.

ES 2 294 511 T3

15. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el material formador de la matriz está contenido en la fase acuosa de la emulsión.

5 16. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que los constituyentes de la emulsión están en las siguientes cantidades: el material formador de la matriz está en el intervalo del 5-20% p/v y el tensioactivo está en el intervalo del 5-20% p/v con respecto al H₂O, y el CO₂ está en el intervalo del 65-95% v/v.

10 17. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en el que el material poroso es producido en forma de un bloque monolítico.

18. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que el material poroso es producido en forma de partículas porosas o perlas.

15 19. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que la emulsión comprende además un ingrediente activo para su incorporación en el material poroso.

20 20. Un procedimiento para producir un material poroso según lo reivindicado en la reivindicación 19, en el que el ingrediente activo se selecciona de uno o más del siguiente grupo: ingredientes activos farmacéuticos, sales farmacéuticas, enzimas, tintes, agentes oxidantes, agentes reductores, agentes limpiadores, reactivos para síntesis orgánica, compuestos agroquímicos, suavizantes de productos textiles, agentes para el cuidado de prendas, blanqueadores, aromatizantes, perfumes, vitaminas o nutraceuticos, nanopartículas metálicas (p.ej., hidrosolubles metálicos), nanopartículas inorgánicas, polímeros biológicos (p.ej., ADN, ARN), factores/cofactores de crecimiento y células vivas (p.ej., células madre).

21. Un material poroso obtenible mediante el procedimiento según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

30 22. Un material poroso según la reivindicación 21, que es hidrosoluble.

23. Un material poroso hidrosoluble según la reivindicación 22, estando el material **caracterizado** por tener:

- 35 (a) un diámetro medio de poro en el intervalo de 5-100 μm ;
- (b) un volumen total de poro en el intervalo de 8-15 cm^3/g cuando se usa CO₂ al aproximadamente 80% v/v; y
- (c) una densidad aparente comúnmente en el intervalo de 0,02-0,06 g/cm^3 .

40 24. Un material poroso hidrosoluble según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, **caracterizado** por no tener sustancialmente ningún residuo de disolvente en el material que surge de la fase interna de molde.

45 25. Un material poroso hidrosoluble según una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, estando producido en forma de un bloque monolítico moldeado que se ajusta sustancialmente a la forma del recipiente en el que es producido.

26. Un material poroso que comprende una matriz polimérica hidrosoluble, cuya matriz no comprende sustancialmente ningún disolvente orgánico residual.

50 27. Un material poroso según la reivindicación 26 obtenible mediante un procedimiento que no utiliza sustancialmente ningún disolvente orgánico, estando por consiguiente la matriz libre de cualquier componente de disolvente orgánico residual.

55 28. Un material poroso según la reivindicación 26 o la reivindicación 27 que comprende restos de tensioactivo enredados con la matriz polimérica.

29. Un material poroso según la reivindicación 28, en el que la presencia de los restos de tensioactivo resulta de la formación del material poroso a partir de una emulsión de C/A que comprende los restos de tensioactivo.

60 30. Un material poroso según lo reivindicado en una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, en el que el material se usa para una o más de las siguientes aplicaciones: biomateriales, soportes de tejidos, materiales alimentarios, andamiaje de tejidos, almacenamiento de ADN, absorbentes, matrices de liberación controlada, andamios para materiales sensores, matrices cicatrizantes de heridas, liberación agroquímica, liberación de reactivos (p.ej., para reacciones químicas), andamios para química combinatoria, separaciones moleculares y liberación de reactivos de diagnóstico.

65



Figura 1

ES 2 294 511 T3

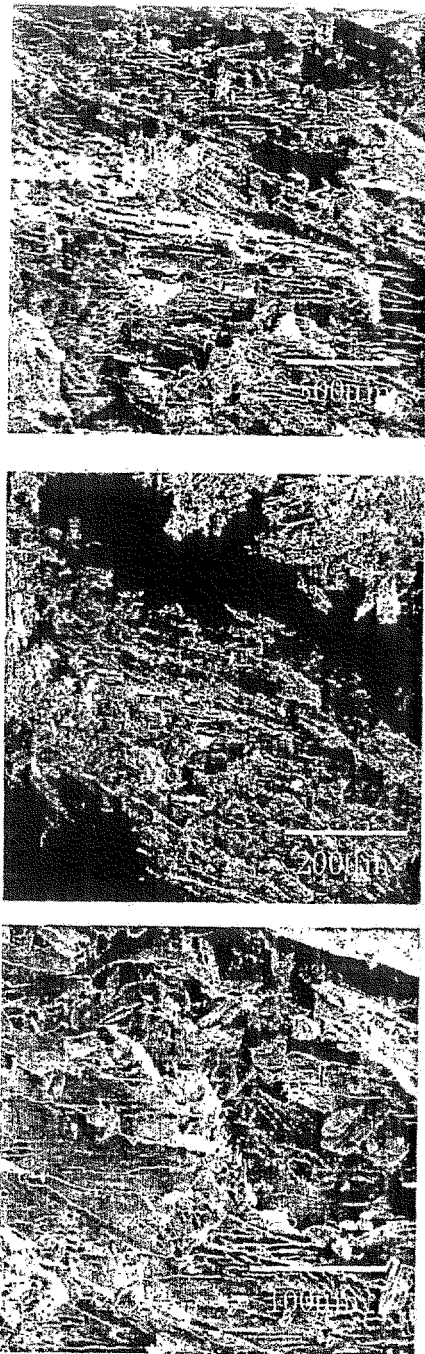


Figura 2

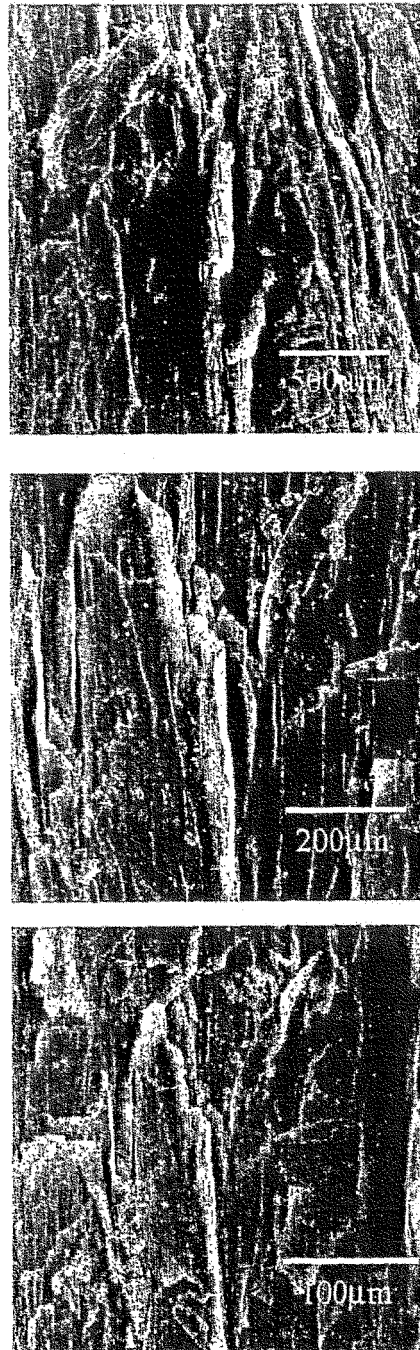


Figura 3

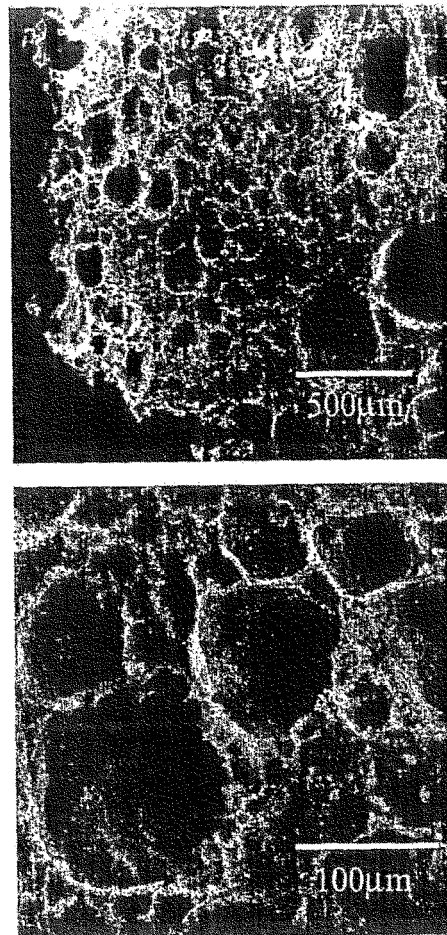


Figura 4

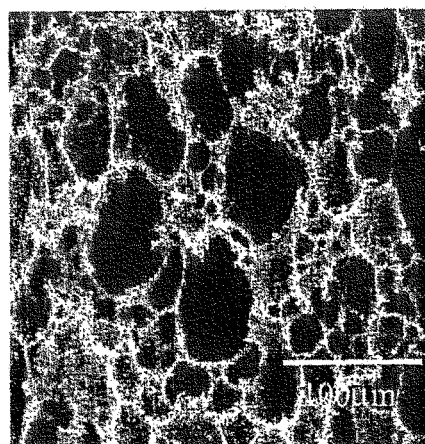
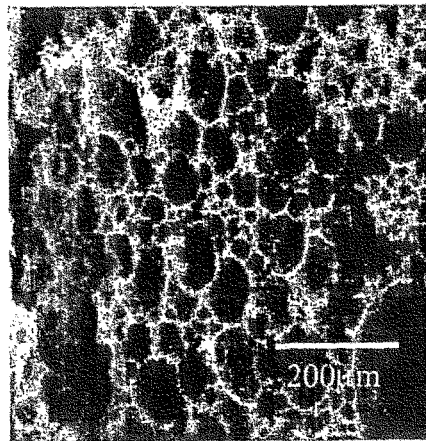
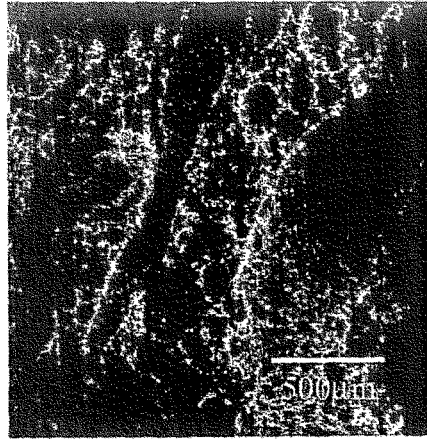


Figura 5

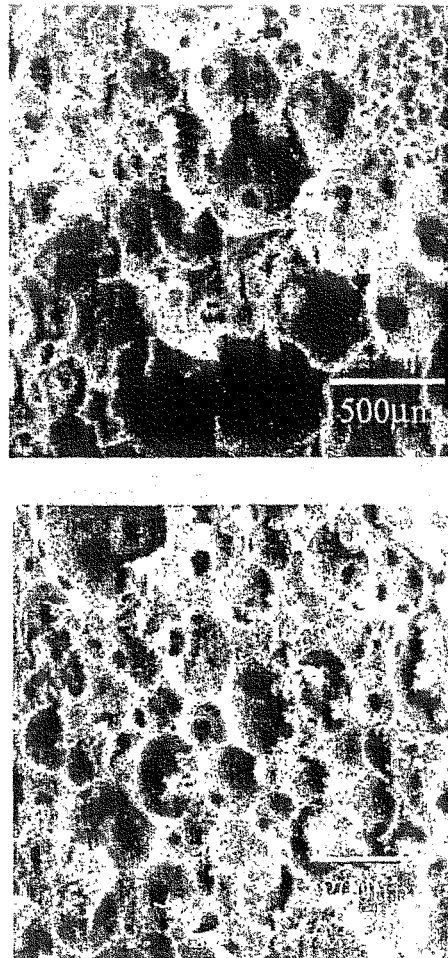


Figura 6

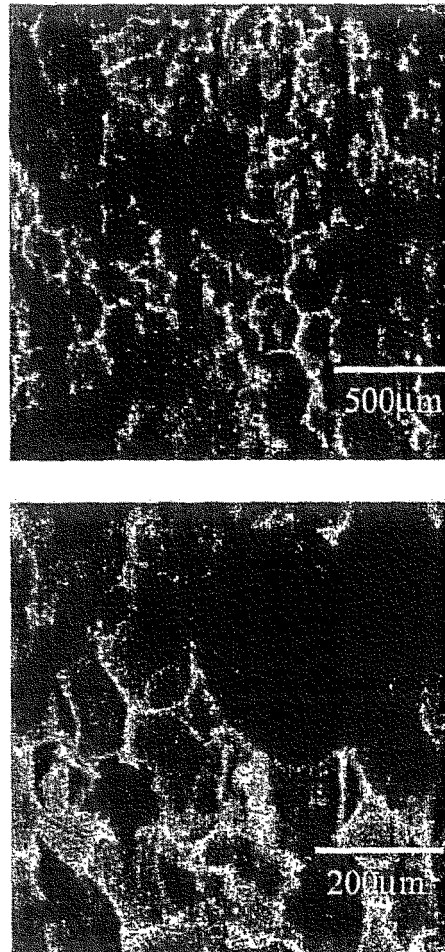


Figura 7

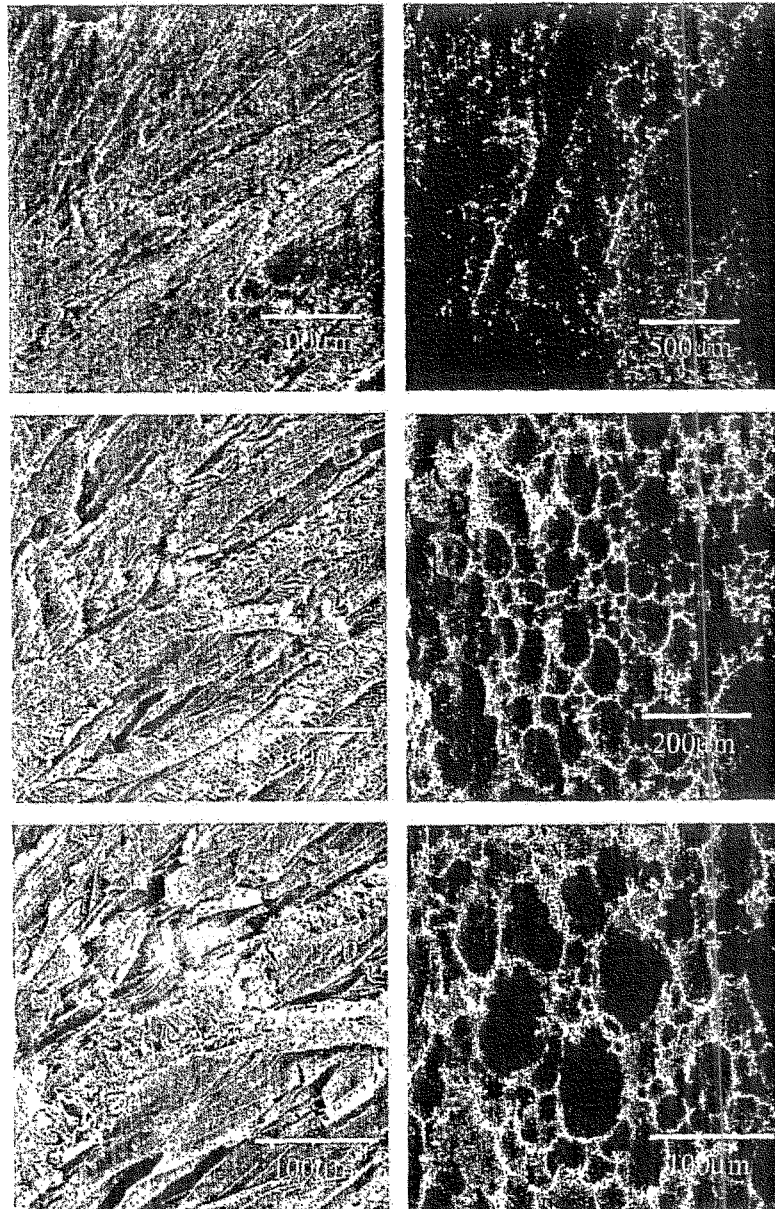


Figura 8

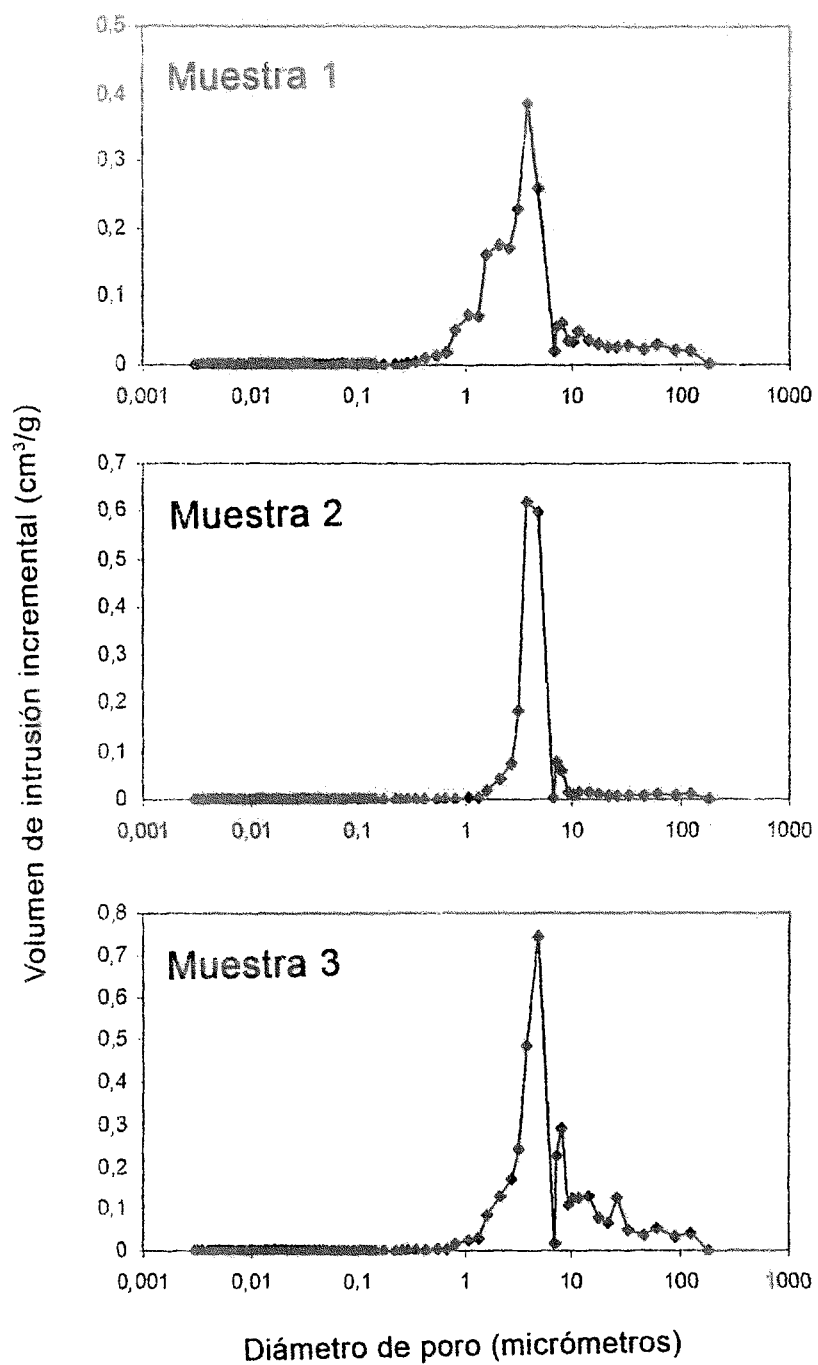


Figura 9

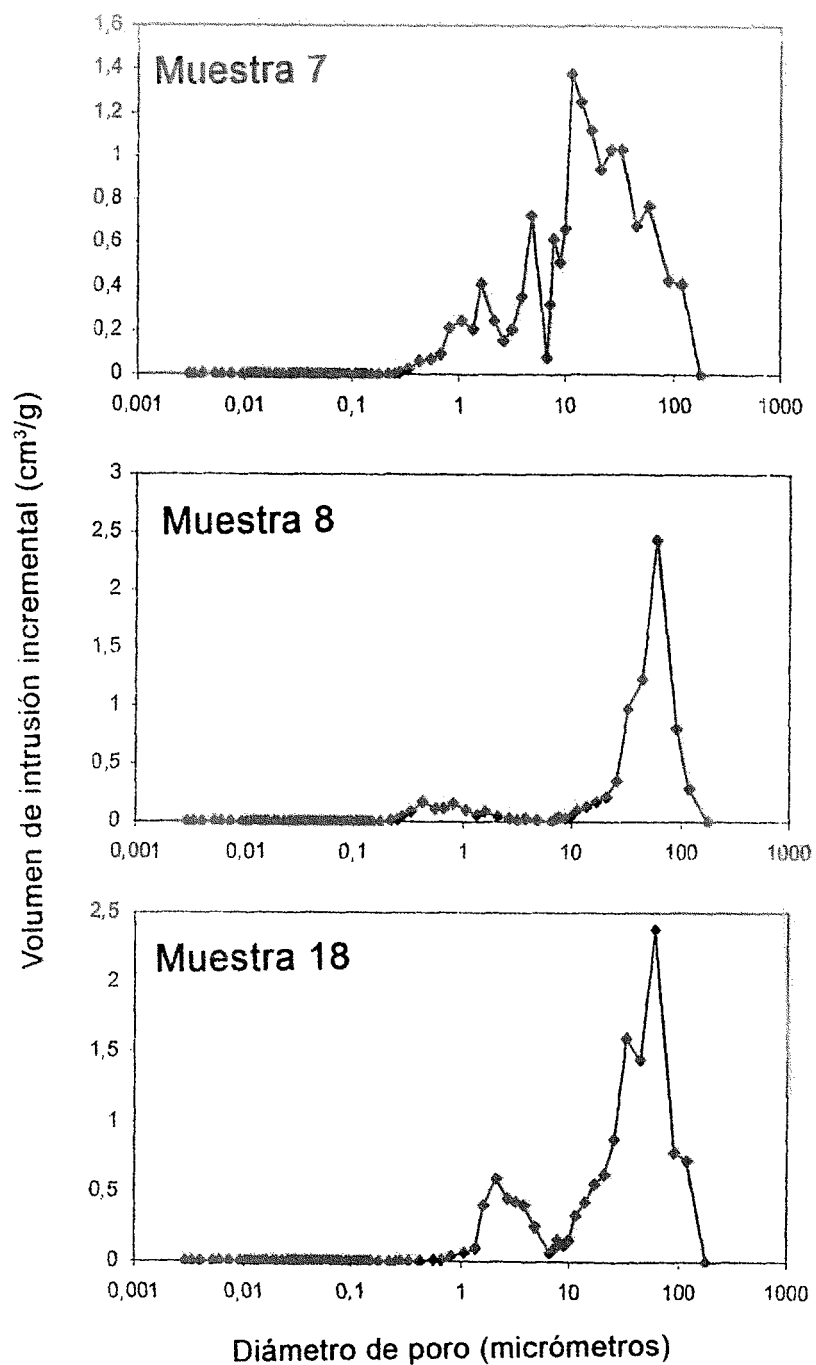


Figura 10

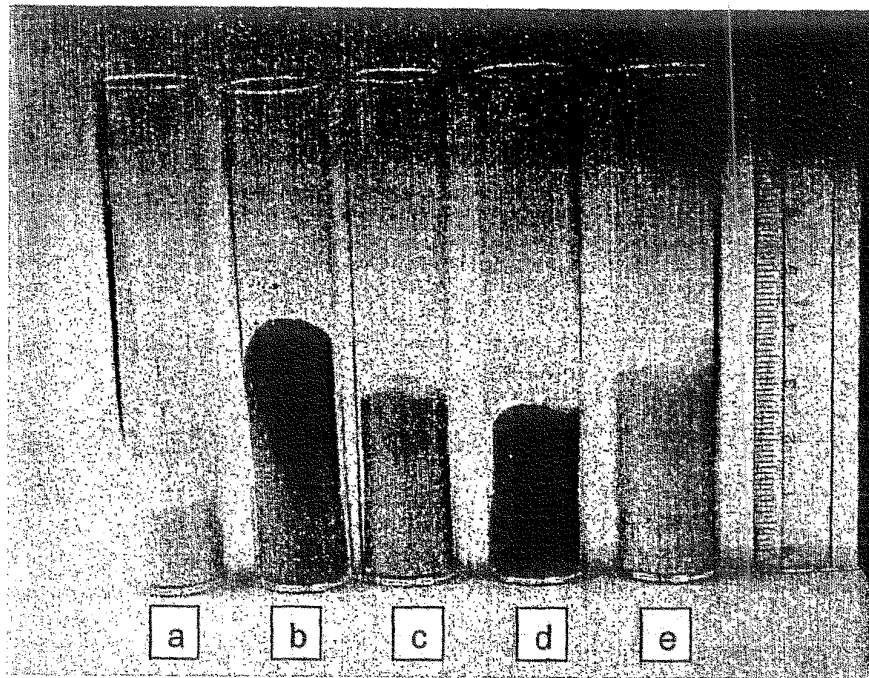


Figura 11

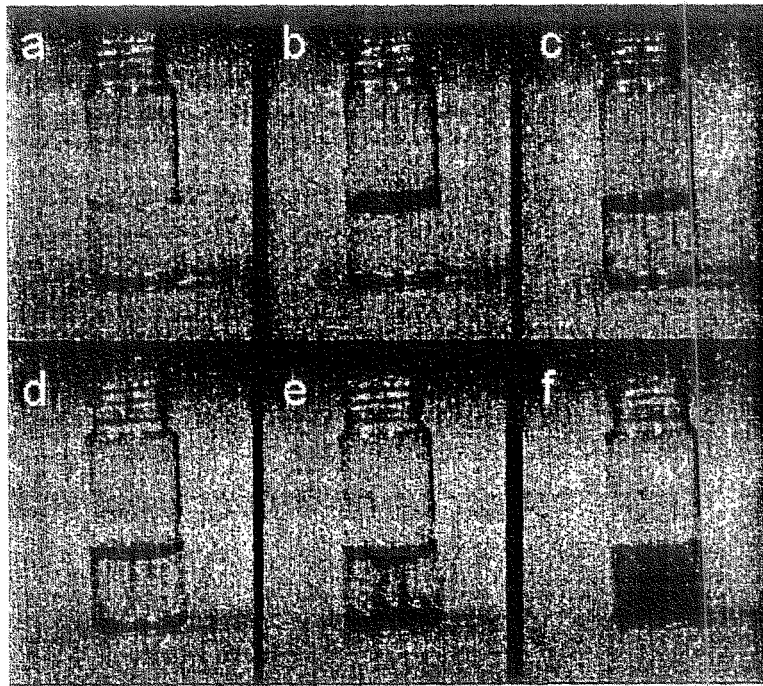


Figura 12

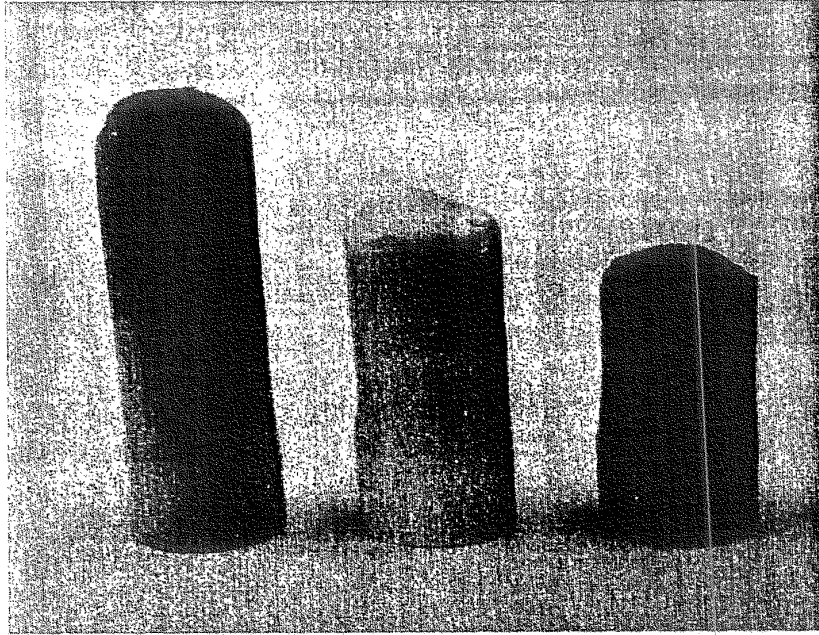


Figura 13