(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 911**

(21) Número de solicitud: 201000265

(51) Int. Cl.:

C04B 38/00 (2006.01)
C04B 35/624 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
C02F 1/28 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación: **04.03.2010**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **16.09.2011**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud: **16.09.2011**

(71) Solicitante/s: **Universidad Complutense de Madrid**
Avda. Séneca, 2
28040 Madrid, ES

(72) Inventor/es: **Vallet Regí, María;**
Sánchez Salcedo, Sandra;
Cicuéndez Maroto, Mónica;
Vila Juárez, Mercedes y
Izquierdo Barba, Isabel

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Espumas cerámico/poliméricas y su uso en la captura e inmovilización de iones tóxicos de metales pesados.**

(57) Resumen:
Espumas cerámico/poliméricas y su uso en la captura e inmovilización de iones tóxico de metales pesados.
Se describe la síntesis de una espuma macroporosa cerámica de hidroxiapatita recubierta por dos tipos de biopolímeros que permite capturar e inmovilizar iones de metales pesados.
La espuma está diseñada para que sea flexible, y así conseguir realizar el trayecto por todo el tracto digestivo y poder realizar diferentes acciones en su recorrido. Es capaz de atrapar iones en medios ácidos (pH iguales al del estómago) a la temperatura corporal y durante periodos iguales y superiores al de la digestión impidiendo que lleguen a la sangre. Una vez substituidos los iones de metales pesados en la red cristalina, la espuma en su forma original y sin degradación aparente también resiste el proceso simulado de paso por el tracto intestinal a pH básico sin intercambiar los iones con el medio pudiendo ser expulsada por vía fecal.
De la misma manera, dichas espumas podrían ser utilizadas para tratamiento de aguas contaminadas.

ES 2 364 911 A1

DESCRIPCIÓN

Espumas cerámico/poliméricas y su uso en la captura e inmovilización de iones tóxicos de metales pesados.

Sector de la técnica

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de materiales usados para la retención de iones de metales pesados.

De forma más concreta, la invención se refiere a una espuma macroporosa cerámica de hidroxiapatita recubierta con un polímero biocompatible que permite capturar e inmovilizar iones de metales pesados de tal forma que puedan ser retirados tanto del interior del organismo tras la ingesta accidental, voluntaria e involuntaria como de las aguas contaminadas previamente a su consumo.

Estado de la técnica

La necesidad de tratar intoxicaciones por metales pesados es un problema que va en aumento debido a la intervención de la actividad industrial humana que implica la manipulación de metales, como la minería, fundiciones y metalurgia en general, tanto como la explotación de recursos acuíferos en zonas de bajo desarrollo donde las aguas no son adecuadas para el consumo en su estado natural.

El uso cada vez más frecuente en la industria agrícola de fungicidas y pesticidas, el desarrollo de baterías, procesos electrolíticos y combustibles ha llevado a las fábricas a controlar sus procesos intentando disminuir sus productos residuales con componentes tóxicos.

Sin embargo, diversos estudios han mostrado la presencia de estos iones de metales pesados en aguas y alimentos en un grado mayor del tolerable por el organismo. Como ejemplos de contaminaciones por metales pesados se han encontrado pozos con alta concentración del semi-metal arsénico en países asiáticos y Sudamérica; La concentración de plomo en la atmósfera es muy alta debido a las emisiones procedentes de combustible y de las fundiciones provocando la contaminación alimentaria agrícola y acuífera; debido a las actividades mineras; el uso de fertilizantes y de baterías ha contaminado el aire, agua y alimentos con cadmio; y también se ha detectado mercurio en especies acuáticas, aguas y alimentos, también derivado de todas las fuentes anteriormente nombradas.

Existen numerosas patentes y estudios para este tipo de tratamientos de las aguas residuales y de consumo, como por ejemplo la patente con número JP2008284537, en la que se describe un inmovilizador de iones utilizando un agente basado en el ácido fosfórico, al igual que la patente US2009264280, que propone un tratamiento basado en el uso de zeolitas.

En el artículo publicado en la revista Environmental Science Technology (Srinivasan *et al*. 2006, 40, 7054-7059) "Cadmium and Lead Ion Capture with Three Dimensionally Ordered Macroporous Hydroxyapatite" se propone un sistema macroporoso de hidroxiapatita (HA) sintetizado mediante una plantilla de bolas de látex aplicable en sistemas de retirada y purificación de metales pesados de aguas.

El artículo publicado en la revista Environmental Pollution (Arnich *et al*. 124, 2003, 139-149) "*In vivo* and *in vitro* studies of lead immobilization by synthetic hydroxyapatite" evalúa la eficacia del tratamiento de agua contaminada con plomo por hidroxiapatita en polvo. Para ello, estudia el mecanismo de retención del plomo en la HA en función del pH (3-8) con el objeto de determinar si la variación del mismo puede afectar a la retención del plomo por parte de la hidroxiapatita. Los estudios se realizan tanto *in vitro* (con agua a diferentes pH) como *in vivo* (introduciendo directamente en el aparato digestivo de ratas agua tratada con hidroxiapatita de forma que las mezclas pasan por diferentes pH). En el caso de los estudios *in vivo* concluyen que el añadir HA soluble al agua contaminada con plomo no evita la absorción de plomo en el intestino debido a que el cambio de pH que experimenta el sistema HA disuelta-plomo retenido favorece la desorción del plomo. Sin embargo, el tratamiento del agua con HA insoluble sí es eficaz en la retención del plomo evitando que sea absorbido por el organismo a pesar del cambio de pH que experimenta a lo largo del aparato digestivo.

La exposición a estos iones tóxicos y absorción en el proceso digestivo, provoca la acumulación de estos iones en general en el hueso, siendo su periodo de permanencia unos 20 años así como en diversos tejidos afectando a las funciones celulares fundamentales modificando diversos procesos electroquímicos.

Estos efectos se ven traducidos, por ejemplo, en alteraciones del sistema nervioso y daños en el riñón (como en el caso del plomo y el mercurio) y lesiones óseas, pulmonares y renales (como en el caso del cadmio) llevando incluso a la muerte. El caso de la intoxicación por plomo es particularmente nocivo en mujeres embarazadas ya que consigue traspasar la barrera placentaria y hemoencefálica concentrándose en la materia gris provocando daños en el sistema nervioso del feto.

Añadiendo a las contaminaciones producidas por los recursos naturales, la presencia de casos de envenenamiento accidental o voluntario por contacto directo con plaguicidas, productos industriales y sales de dichos elementos en general, subraya la suma importancia y necesidad de obtener tratamientos rápidos y eficaces frente a estas intoxicaciones.

Actualmente los tratamientos se administran tras un examen toxicológico analizando muestras de orina y sangre en el caso de exposiciones recientes así como pelo y uñas en el caso de exposiciones prolongadas. El tratamiento antídoto específico actualmente más aplicado es la quelación (como describe, por ejemplo, el documento WO2006019843), terapia que utiliza agentes quelantes que forman compuestos atóxicos hidrosolubles con los iones metálicos y son eliminados mediante la orina. Generalmente estos iones son atrapados en el interior de los hematíes en la sangre o acumulados en diferentes tejidos.

Existen otros documentos que describen otros tratamientos que se utilizan como, por ejemplo, Dimercrapol (US 4,377,484) y Penicilamina (US 2009/0030079) para intoxicaciones de As, Pb y Hg, y EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) para todos los metales pesados aplicados por vía intravenosa u oral (como muestra, por ejemplo, el documento US2005112200). Para el caso de ingestión de sales tóxicas se procede a lavados gástricos, administración de carbón activo (US 6,299,867), zeolitas modificadas (US2009/00226492) y laxantes salinos (US 6,235,745). Además, en pacientes con insuficiencia renal se requiere del uso de diálisis.

En todos los casos citados se aplica el tratamiento una vez que los iones tóxicos han sido absorbidos por el organismo, por lo que sería deseable un tratamiento para prevenir la intoxicación por ingesta de iones metálicos que los eliminara antes de que fueran absorbidos por el organismo. Por ello, es un primer objeto de la presente invención proponer un nuevo tratamiento que evite que los iones tóxicos sean acumulados y absorbidos en el organismo produciéndose su captura en el proceso digestivo antes de llegar al intestino, evitando así posibles daños posteriores. Para ello, se propone una nueva espuma de hidroxiapatita macroporosa recubierta de un polímero que es capaz de atrapar iones de metales pesados en el medio ácido del aparato digestivo sin disolverse/degradarse y, posteriormente, no liberar tampoco los iones en medios básicos similares al intestino. La espuma sería útil para un tratamiento de desintoxicación por iones pesados al ser administrada por vía oral durante las horas posteriores a la ingestión accidental de los iones tóxicos.

La hidroxiapatita es un material que tiene una gran similitud físico-química con el tejido óseo y, debido a su biocompatibilidad, tiene diferentes usos médicos. El más común es como sustituto óseo o recubrimiento en forma de piezas, pero existen otras aplicaciones como el uso para diagnóstico por imagen que suponen la introducción en la sangre de partículas de hidroxiapatita que contienen diferentes contrastes según la aplicación a la que van dirigida, como muestra el documento US 5,609,850 sobre partículas de apatita para imagen por ultrasonido.

Por otro lado, la nueva espuma de hidroxiapatita también presenta la posibilidad de ser aplicada en el tratamiento de aguas provenientes de pozos y recursos acuíferos contaminados para así evitar un tratamiento posterior del paciente intoxicado. Para este caso, las espumas son sintetizadas de la misma forma siendo aplicables y eficientes también al pH del agua. En los procesos ya conocidos de tratamiento de aguas contaminadas para eliminación de iones pesados se requiere la construcción de plantas de tratamiento, la utilización de aparatos purificadores. En el caso de utilizar las espumas de hidroxiapatita no sería necesario ningún dispositivo pues la hidroxiapatita se puede añadir directamente al agua sin necesidad de una posterior eliminación de la misma, lo cual podría ser de gran utilidad en países subdesarrollados, carentes de infraestructuras, siendo un método rápido, eficiente y económico.

Descripción de la invención

La presente invención describe la síntesis de una espuma macroporosa cerámica de hidroxiapatita recubierta por varios tipos de polímeros que permite capturar e inmovilizar iones de metales pesados.

Como novedad, dicha espuma está diseñada para que sea flexible, y así conseguir completar el trayecto por todo el tracto digestivo y poder realizar diferentes acciones en su recorrido. Es capaz de atrapar iones en medios ácidos (pH iguales al del estómago) a la temperatura corporal y durante periodos iguales y superiores al de la digestión (unas dos horas). Una vez substituidos los iones de metales pesados en la red cristalina, la espuma en su forma original y sin degradación aparente también resiste el proceso simulado de paso por el intestino a pH básico sin intercambiar los iones con el medio pudiendo ser expulsada por vía fecal.

La espuma macroporosa de hidroxiapatita de la presente invención se obtiene mediante el método sol-gel combinado con la introducción de un surfactante como agente director de la macroestructura. Además, son recubiertas mediante un polímero biocompatible que las dota de resistencia y flexibilidad para ser ingeridas, siendo a su vez permeables a la captación de los iones.

De la misma manera, dichas espumas podrían ser utilizadas para tratamiento de aguas contaminadas dado que el proceso de captura e inmovilización de iones en la cerámica también se produce a pH similares al del agua.

Descripción detallada de la invención

El método de obtención de espumas macroporosas de HAp de la presente invención consta de tres etapas.

La primera etapa es la síntesis del sol precursor de la hidroxiapatita empleando el método sol-gel, donde se utilizan precursores de fósforo, de calcio y se añade, además, un co-polímero como agente director de la macroporosidad. Una vez obtenido el sol, se deja envejecer.

En una segunda etapa, el sol obtenido se conforma para dar lugar a las espumas macroporosas de hidroxiapatita. Para ello, se procede a la evaporación de la fase líquida del sol envejecido obteniéndose así estructuras en forma de espuma (Figura 1) que son posteriormente calcinadas para obtener espuma macroporosa de fase pura hidroxiapatita.

La espuma así obtenida está formada por cristales de hidroxiapatita de tamaño nanométrico.

Finalmente, en una tercera etapa, las espumas son recubiertas con polímeros biocompatibles por inmersión en soluciones poliméricas y posterior secado (Figura 2).

La espuma recubierta por el polímero presenta flexibilidad tras su inmersión en agua produciéndose un ligero hinchamiento o contracción en función del tipo de polímero utilizado para el recubrimiento. Cuando las espumas recubiertas se introducen en agua que contienen iones metálicos (Cd, Cu) se produce una captura de dichos iones metálicos por medio de la transferencia de dichos iones a la estructura cristalina de la cerámica provocando sustituciones estables en la red liberando a su vez iones de Calcio al medio en niveles no tóxicos. En el caso de la introducción de las espumas en agua que contiene Pb, se produce una disolución de la HA (en este caso a nivel superficial) y una posterior reprecipitación en la forma piromorfita (característica de las HA que contienen Pb en su estructura) liberando también iones de Ca no tóxicos al medio.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra un ejemplo de espuma preparada mediante el procedimiento descrito en la presente invención.

La figura 2 representa la inmersión de la espuma en la solución polimérica para dar lugar a la espuma recubierta de polímero. La espuma (1) se introduce en una malla metálica (2) que, a su vez, es sumergida en un vaso (3) que contiene la solución polimérica (4) para dar lugar a la espuma recubierta de polímero (5).

La figura 3 representa los grados de hinchamiento/contracción en tanto por cierto en peso, de las espumas recubiertas con los diferentes polímeros tras su inmersión en solución simulada gástrica (SGF) en función del tiempo de inmersión.

La figura 4(a) representa la cantidad de iones Ca^{2+} en el medio de fluido contaminado en función del tiempo para 20 mg de espumas recubiertas con diferentes polímeros. De manera análoga, la figura 4(b) representa la cantidad de iones Pb^{2+} en el medio de fluido contaminado en función del tiempo.

La figura 5 representa los difractogramas de rayos X característicos de las espumas inmersas en SGF descritas en el ejemplo 1. Los marcadores señalan en el caso de la HA la fase pura correspondiente a hidroxiapatita. En el caso de los demás difractogramas representan la fase piromorfita correspondiente a la HA substituida con Pb.

La figura 6a y 6b representa la cantidad de iones Pb^{2+} en el medio de fluido contaminado tras su análisis a los cuatro días, reflejando las cantidades adquiridas por 20 mg de espuma recubierta con los diferentes polímeros a dos pHs diferentes.

Modo de realización de la invención

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos de su alcance.

Ejemplo 1

Se describe la obtención de espumas macroporosas que sigue los siguientes pasos:

Obtención del gel precursor de hidroxiapatita

El reactivo precursor de fósforo, trietil fosfito $P(OCH_2CH_3)$ (TIP) se hidroliza en agua destilada durante 24 h. Paralelamente se mezcla el surfactante F127 en etanol durante 30 minutos bajo agitación. El TIP hidrolizado se añade a la disolución de F127 en etanol y tras 15 minutos de agitación, se añade una disolución acuosa 4M de nitrato de calcio tetrahidratado ($Ca(NO_3)_2 \square 4H_2O$) como fuente de calcio. Se mantiene la relación molar Ca/P en 1,67. Una vez el sol resultante es agitado durante 15 minutos, se introduce en una estufa a 60ºC durante 6 h en reposo para proceder al envejecimiento del sol. Después de estas horas, se diluye el sol en etanol de tal forma, que el etanol total utilizado en toda la reacción mantenga la proporción sol/etanol 1:2. Tras 15 minutos de agitación, se introduce de nuevo el sol en la estufa para proceder a un segundo envejecimiento durante 72 h no siendo limitantes ya que el sol tiene un tiempo de vida para obtener hidroxiapatita pura sin otras fases de entre 48 y 72 horas.

Conformado de las espumas macroporosas de hidroxiapatita

Una vez el sol ha envejecido el tiempo necesario, se procede a su vertido en placas PETRI de vidrio o, para obtener una espuma más uniforme, en una bandeja de aluminio de dimensiones 10x8x4 cm. En este caso se vierten 37,6 ml de sol. De esta manera se facilita la evaporación de la fase líquida por el método EISA (Evaporation Induced Self Assembly).

Se introducen los soles en las bandejas o placas en una estufa ya preparada a 100ºC, y se mantienen a esa temperatura durante una hora para generar la estructura en forma de espuma. Tras dicha obtención, se procede al corte de las espumas en cubos de aproximadamente 1x1 cm (este tamaño puede modificar a más grande o más pequeño sin variar el producto final) (figura 1) y se procede a su calcinación en aire a 550ºC durante una hora para formar la fase de hidroxiapatita nanocristalina.

Recubrimiento de las espumas con polímeros biocompatibles

Una vez que las espumas han sido calcinadas, se sumergen en un baño con distintas soluciones poliméricas.

Solución polimérica 1: Policaprolactona. Se mezclan 5% (p/v) de policaprolactona (PCL) en diclorometano.

Solución polimérica 2: Glutaraldehído (Glu) y gelatina (G) tipo A. Se prepara una solución en agua destilada de alta pureza a 45ºC de dos proporciones diferentes de gelatina en 1,2 y 2,4% (p/v) y se mezcla con 0,5% (v/v) de glutaraldehído. Se dejan en agitación durante 1 h a 20ºC.

Las espumas son inmersas en las diferentes soluciones poliméricas. (Figura 2) y secadas al aire quedando ya preparadas para su utilización.

Las espumas recubiertas resultantes se pueden cortar en trozos del tamaño que se requiera.

Caracterización de las piezas obtenidas

La caracterización de las espumas antes del recubrimiento polimérico, mediante difracción de rayos X, indica la presencia de máximos de difracción correspondientes solamente a la fase cristalina pura de hidroxiapatita.

La espuma obtenida (antes del recubrimiento polimérico) está formada por cristales de hidroxiapatita de tamaño nanométrico, como se ha determinado por microscopía electrónica de transmisión. La espuma presenta una estructura macroporosa con poros del rango de 10-500 μm antes y 10-300 μm después del recubrimiento polimérico.

La espuma recubierta con el polímero presenta flexibilidad tras su inmersión en agua durante 3-8 minutos. Se produce un ligero hinchamiento para el caso de las espumas recubiertas con Gelatina/Glutaraldehído y contracción para el caso de la espuma recubierta con poliprolactona (Figura 3).

Ejemplo 2

Se describe la captura de plomo que se produce por parte de las espumas con recubrimiento polimérico cuando son inmersas en soluciones acuosas contaminadas por dicho ión metálico, en condiciones que simulan el proceso digestivo.

Para llevar a cabo la absorción e inmovilización del plomo simulando el proceso digestivo se sumergen 20 mg de espuma macroporosa recubierta con los tres tipos de polímeros HA1,2%-G/Glu, HA2,4%-G/Glu, HA/PCL, en 5 ml de disolución que contiene 500 ppm de $PbCO_3$ (387,69 ppm de Pb^{2+}) en solución simulada gástrica (SGF) de pH=1,3. La inmersión se monitoriza desde los 10 minutos hasta las 2 horas. Posteriormente, se sumergen en solución PBS (Phosphate Buffer Solution) de pH=7,4 simulando su paso por el intestino.

Tras la inmersión en solución acuosa rica en Pb^{2+} la espuma comienza a disolverse y reprecipitarse manteniendo en su estructura los iones de Pb liberando los de Ca al medio. La figura 4a representa la cantidad de Ca y la figura 4b la de Pb en la solución durante el período de inmersión de la espuma. Como se puede, ver a medida que la cantidad de Pb disminuye en el líquido, la cantidad de Ca aumenta. El proceso se lleva a cabo durante el tiempo de un proceso digestivo humano.

Para confirmar que los iones Pb quedan atrapados en la estructura cerámica se hace referencia a la Figura 5 donde se representan los difractogramas correspondientes a las espumas tras la simulación de su paso por medios ácidos referida anteriormente. Los máximos de difracción en cada caso son los correspondientes a la fase piromorfita (HA sustituida con Pb), confirmando que el Pb ha quedado atrapado en la estructura.

Tras la simulación del paso por el intestino en medios básicos se ha comprobado que la estructura piromorfita es estable y no se produce liberación del Pb al medio siendo posible su evacuación con los iones atrapados en la estructura.

Ejemplo 3

Para comprobar la capacidad de retención de los iones Cd y Cu por parte de las espumas recubiertas de polímero, se procede de igual forma a la descrita en el ejemplo 2 para el Pb, observándose la misma absorción e inmovilización pero con mayor rapidez, estando el proceso de absorción casi completo en los primeros 10 minutos, siendo la cantidad máxima inmovilizada de 65% de Cu y 60% de Cd.

Ejemplo 4

Se describe la captura de plomo que se produce por parte de las espumas con recubrimiento polimérico cuando son inmersas en soluciones acuosas que contienen dicho ion metálico, en condiciones que simulan a aguas para el consumo contaminadas.

Para llevar a cabo la absorción e inmovilización del plomo simulando un tratamiento de aguas contaminadas se sumergen 20 mg de espuma macroporosa recubierta con los tres tipos de polímeros HA1,2%-G/Glu, HA2,4%-G/Glu, HA/PCL, en 5 ml de disolución que contiene 500 ppm de $Pb(NO_3)_2$ (312,79 ppm de Pb^{2+}) en agua bi-destilada/HNO_3 (5 mM) de pH=5 (también se describe para pH 6,5 a una concentración de Pb menor (40 ppm), siendo esta la máxima concentración posible soluble para dicho pH). La captura de Pb tras la inmersión se estudia a los 4 días.

La figura 6a representa la cantidad de Pb en la solución durante el período de inmersión de la espuma. Como se puede ver a medida que la cantidad de Pb ha disminuido siendo completamente eficiente en el caso del estudio hecho a pH 5.

Ejemplo 5

Para comprobar la capacidad de retención de los iones Cd y Cu por parte de las espumas recubiertas de polímero en condiciones que simulan aguas contaminadas para el consumo, se procede de igual forma a la descrita en el ejemplo 4 para el Pb, observándose la misma absorción e inmovilización siendo la cantidad máxima inmovilizada de 98% de Cu y 93% de Cd para un pH=6,5.

REIVINDICACIONES

1. Espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica macroporosa (poros mayores de 10 μm) **caracterizada** porque está recubierta de un polímero biocompatible que la hace resistente tanto a medios básicos como ácidos.

2. Espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica macroporosa, según reivindicación 1, donde la cerámica es hidroxiapatita y los polímeros biocompatibles son policaprolactona, y gelatina entrecruzada con glutaraldehído.

3. Método para la obtención de espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica macroporosa que consiste en la técnica sol-gel comprendiendo tres etapas:

(a) preparación del sol precursor de la cerámica en presencia de un surfactante no-iónico.

(b) Conformado y calcinación de la espuma cerámica macroporosa

(c) Recubrimiento de la espuma cerámica con un polímero biocompatible y secado.

4. Método para la obtención de espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica macroporosa, según reivindicación 3, donde la preparación del precursor comprende mezclar precursores de hidroxiapatita (trietil fosfato y nitrato de calcio tetrahidratado) con el surfactante F127 disuelto en metanol, envejecerlo, diluirlo en etanol y posteriormente proceder a un segundo envejecimiento y, finalmente, conformado mediante el método de evaporación inducido por autoensamblaje. (EISA).

5. Método para la obtención de espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica macroporosa, según reivindicaciones 3 y 4, donde el recubrimiento de la espuma con polímero se realiza por inmersión de la misma en un baño que contiene disoluciones poliméricas de policaprolactona y gelatina entrecruzada con glutaraldehído.

6. Uso de la espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica porosa recubierta de polímeros biocompatibles reivindicada para la elaboración de un preparado para el tratamiento de intoxicaciones por ingesta accidental o voluntaria de iones de metales pesados.

7. Uso de la espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica porosa recubierta de polímeros biocompatibles, según reivindicación 6, donde los metales pesados son Pb, Cd ó Cu.

8. Uso de la espuma de hidroxiapatita (HA) cerámica porosa recubierta de polímeros biocompatibles reivindicada en el tratamiento de aguas contaminadas por iones de metales pesados.

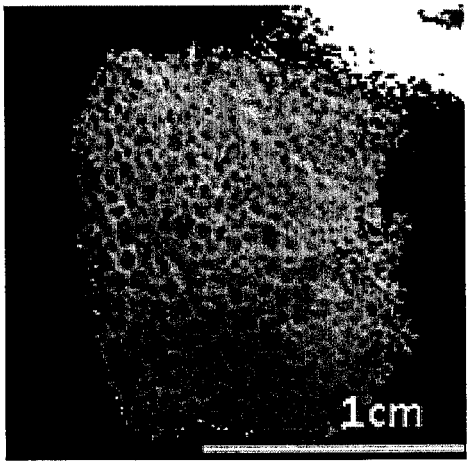


FIGURA 1

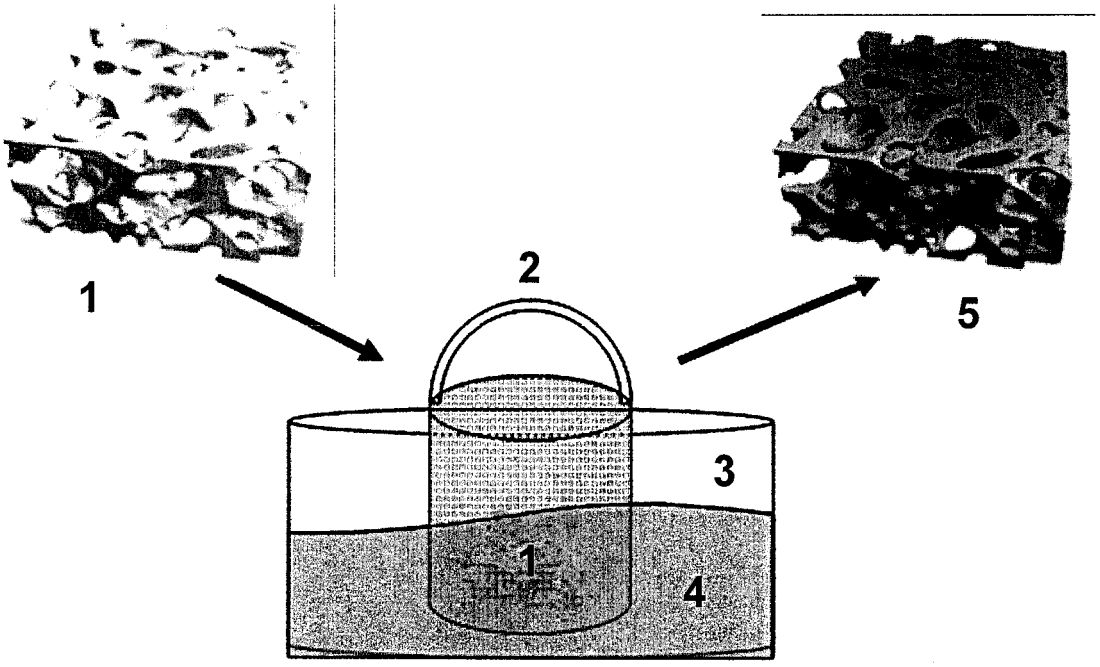


FIGURA 2

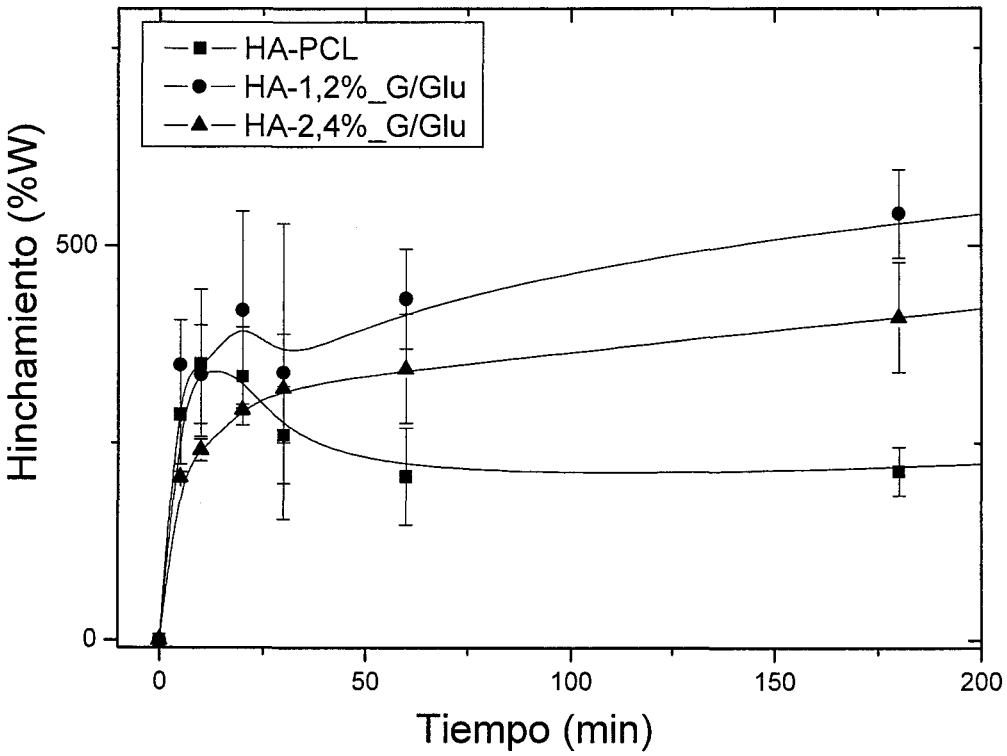
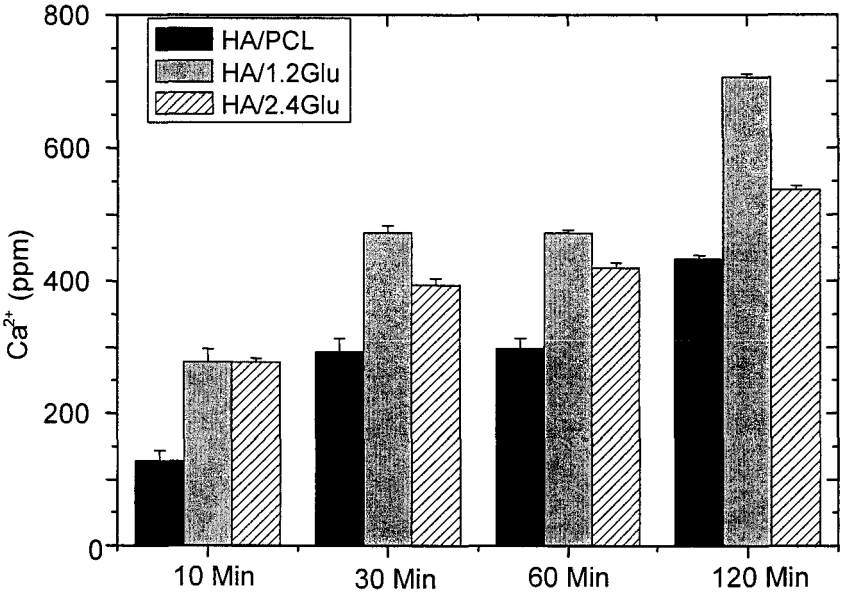
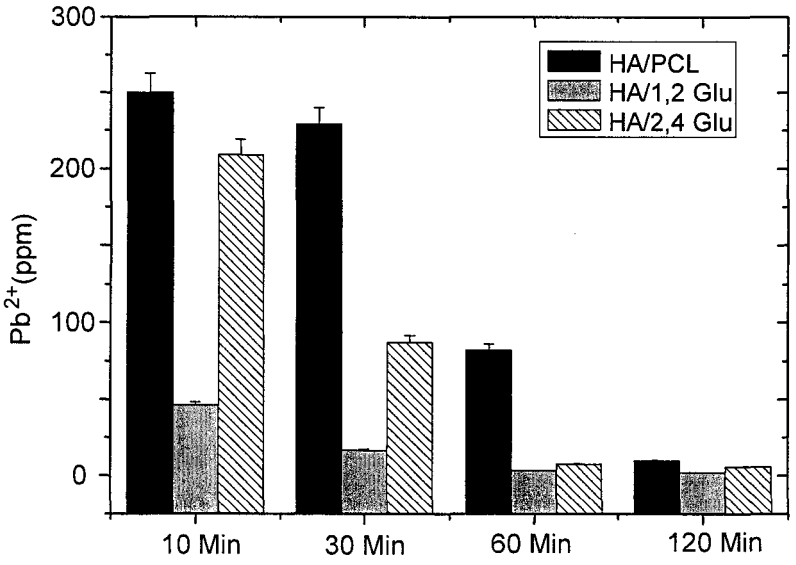

HA-PCL
HA-1,2%_G/Glu
HA-2,4%_G/Glu
Hinchamiento (%W)
500
0
0
50
100
150
200
Tiempo (min)

FIGURA 3


800
600
400
200
0
Ca^{2+} (ppm)
HA/PCL
HA/1.2Glu
HA/2.4Glu
10 Min
30 Min
60 Min
120 Min

(a)


300
200
100
0
Pb^{2+}(ppm)
HA/PCL
HA/1,2 Glu
HA/2,4 Glu
10 Min
30 Min
60 Min
120 Min

(b)

FIGURA 4

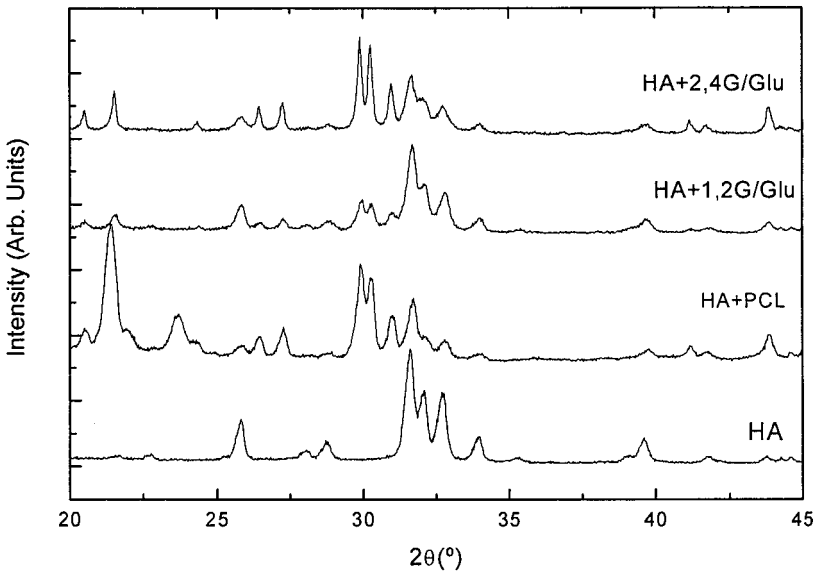

HA+2,4G/Glu
HA+1,2G/Glu
HA+PCL
HA
Intensity (Arb. Units)
20
25
30
35
40
45
2θ(º)

FIGURA 5

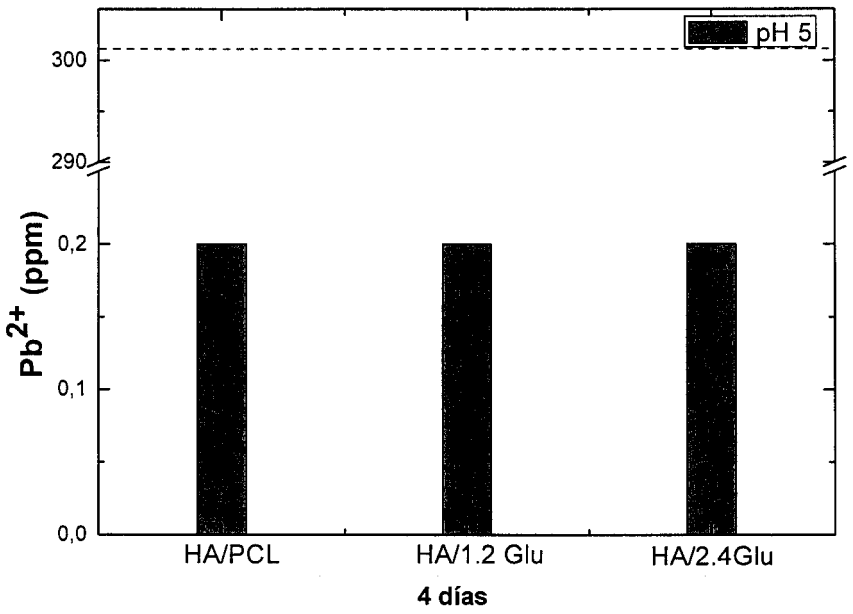


FIGURA 6 (a)

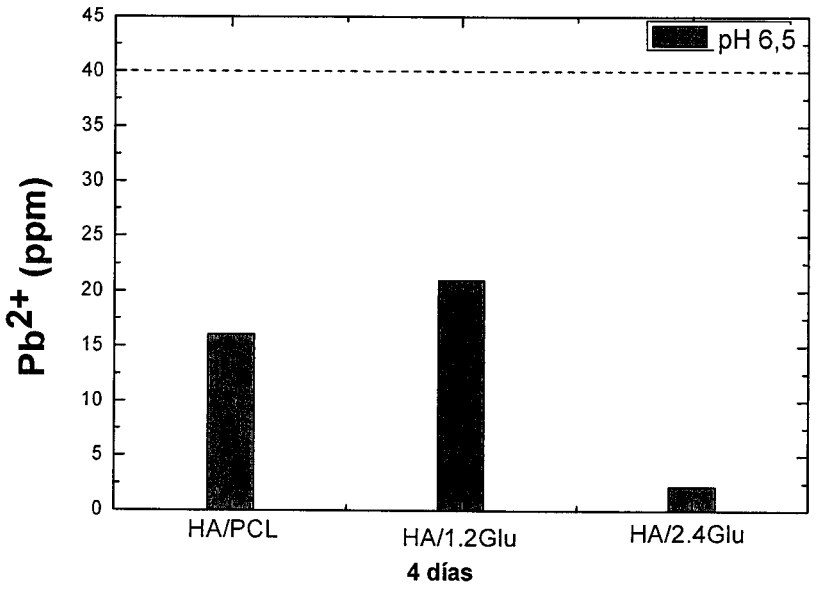

45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Pb^{2+} (ppm)
pH 6,5
HA/PCL
HA/1.2Glu
HA/2.4Glu
4 días

FIGURA 6 (b)

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201000265

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 04.03.2010

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	US 2006199876 A1 (UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA) 07.09.2006, páginas 2,3,5.	1-8
X	ZHAO et al., Preparation of bioactiveporous HA/PCL composite scaffolds, Applied surface science, 255, páginas 2942-2946, 2008.	1-8

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
11.03.2011	M. Ojanguren Fernández	1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C04B38/00 (01.01.2006)
C04B35/624 (01.01.2006)
A61K33/42 (01.01.2006)
C02F1/28 (01.01.2006)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C04B, A61K, C02F

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 11.03.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	4, 6-8	**SI**
	Reivindicaciones	1-3, 5	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	6-8	**SI**
	Reivindicaciones	1-5	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	US 2006199876 A1 (UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA)	07.09.2006
D02	ZHAO et al., Preparation of bioactiveporous HA/PCL composite scaffolds, Applied surface science, 255, páginas 2942-2946, 2008	2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la presente invención es una espuma de hidroxiapatita cerámica macroporosa que está recubierta por un polímero biocompatible, su método de obtención y su uso para la elaboración de un preparado para el tratamiento de intoxicaciones por ingesta de iones de metales pesados y también su uso en el tratamiento de aguas contaminadas con iones de metales pesados.
El documento D1 divulga un nuevo material compuesto de una cerámica y un polímero, su procedimiento de obtención y su uso en el campo de los injertos, implantes óseos o como soporte para la liberación de medicamentos. En concreto, se indica que el material cerámico puede ser hidroxiapatita con un diámetro de poro de entre 0,1 y 1000 micrómetros, y el polímero biocompatible puede ser policaprolactona o gelatina entre otros (ver párrafos 18 a 32). Además también se señala en este documento que la cerámica se obtiene por un procedimiento sol-gel en presencia de surfactante y a continuación se añade el biopolímero mediante un proceso de impregnación por inmersión (ver párrafos 54 y 55).
El documento D2 divulga un procedimiento de preparación de un armazón bioactivo poroso compuesto por hidroxiapatita y policaprolactona con un tamaño de poro entre 400 y 1300 micrómetros.
Por lo tanto, a la vista del estado de la técnica, las reivindicaciones 1,2 3 y 5 de la presente solicitud no tienen novedad ni actividad inventiva (art. 6.1 y 8.1 LP).
Respecto a las características técnicas divulgadas en la reivindicación 4, relativa al método de preparación del precursor, se consideran meras ejecuciones particulares obvias para un experto en la materia y por lo tanto dicha reivindicación carece de actividad inventiva (art. 8.1 LP).
Por último, las reivindicaciones dependientes 6 a 8, relativas al uso de la espuma de hidroxiapatita cerámica macroporosa para la fabricación de un preparado para el tratamiento de intoxicación por ingesta de metales pesados y como agente para el tratamiento de aguas contaminadas con metales pesados son nuevas y tienen actividad inventiva ya que no se ha encontrado información en los documentos citados que pueda dirigir al experto en la materia a los usos reivindicados (art. 6.1 y 8.1 LP).