



MINISTERIO  
DE INDUSTRIA, TURISMO  
Y COMERCIO



Oficina Española  
de Patentes y Marcas

## TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES NOTIFICACIÓN DE LA RECEPCIÓN DE LOS DOCUMENTOS QUE CONSTITUYEN SUPUESTAMENTE UNA SOLICITUD INTERNACIONAL PRESENTADA DE FORMA ELECTRÓNICA.

### (Instrucciones Administrativas del PCT, Parte Séptima)

- 1.-Se notifica al solicitante que la Oficina Receptora ha recibido en la fecha de recepción indicada más abajo, los documentos que supuestamente constituyen una solicitud internacional.
- 2.-Se llama la atención del solicitante sobre el hecho de que la Oficina Receptora no ha comprobado aún si estos documentos satisfacen las condiciones del art. 11.1, es decir, si cumple los requisitos para que le sea atribuida una fecha de presentación internacional. En cuanto la Oficina Receptora haya comprobado los documentos, avisará al solicitante.
- 3.-El número de la supuesta solicitud internacional indicado más abajo ha sido otorgado automáticamente a estos documentos. Se invita al solicitante a mencionar este número en toda la correspondencia con la Oficina Receptora.

Número de presentación	300003732	
Solicitud Número PCT	PCT/ES2009/070475	
Fecha de recepción	29 octubre 2009	
Oficina Receptora	Oficina Española de Patentes y Marcas, Madrid	
Referencia del expediente del solicitante o mandatario	PCT1641-286	
Solicitante	CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)	
Número de solicitantes	4	
País	ES	
Título de la invención	PREPARACION DE MATERIALES BIOCOMPATIBLES A PARTIR DE DESECHOS DEL PROCESO DE FABRICACION DE CERVEZA Y SUS USOS	
Documentos presentados	PCT1641286-pkda.xml PCT1641286-appb.xml PCT1641286-vlog.xml PCT1641286-appb-P000001.pdf (10	PCT1641286-requ.xml PCT1641286-fees.xml pct101.GML PCT1641286-appb-P000002.pdf (2

	<p>p.)</p> <p>PCT1641286-appb-P000003.pdf (1 p.)</p> <p>pct101.1WO</p> <p>pct101u.gml</p>	<p>p.)</p> <p>PCT1641286-abst.txt</p> <p>Pct101.PDF (5 p.)</p> <p>referenc.inf</p>
Presentado por	<p>EMAIL=gfuster@pons.es,CN=Angel  Pons,OU=www.verisign.com/repository/CPS Incorp. by  Ref.,LIAB.LTD(c)99,OU=WIPO Customer CA,O=World Intellectual Property  Organization</p>	
Método de Transmisión	<p>Online</p>	
Fecha y hora de expedición del recibo	<p>29 octubre 2009, 15:02 (CET)</p>	
Información oficial condensada de la presentación	<p>45:AE:B4:AC:26:A8:C3:31:73:7B:6A:42:07:9C:DE:44:D6:86:2E:BE</p>	

/Madrid, Oficina Receptora/

**PETITORIO PCT**

Impresión (original en formato electrónico)

<b>0</b>	<b>Para uso de la oficina receptora únicamente</b>	
<b>0-1</b>	Solicitud internacional No.	
<b>0-2</b>	Fecha de presentación internacional	
<b>0-3</b>	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	
<b>0-4</b>	<b>Formulario PCT/RO/101 Petitorio PCT</b>	
0-4-1	Preparado usando	<b>PCT-SAFE Version 3.51.043.219 MT/FOP 20091001/0.20.5.17</b>
<b>0-5</b>	<b>Petición</b> El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes	
<b>0-6</b>	<b>Oficina receptora (indicada por el solicitante)</b>	<b>Oficina Española de Patentes y Marcas (RO/ES)</b>
<b>0-7</b>	<b>Referencia al expediente del solicitante o del mandatario</b>	<b>PCT1641-286</b>
<b>I</b>	<b>Título de la invención</b>	<b>PREPARACION DE MATERIALES BIOCOMPATIBLES A PARTIR DE DESECHOS DEL PROCESO DE FABRICACION DE CERVEZA Y SUS USOS</b>
<b>II</b>	<b>Solicitante</b>	
II-1	Esta persona es:	<b>Solicitante únicamente</b>
II-2	Solicitante para	<b>Todos los Estados salvo los Estados Unidos de América</b>
II-4	Nombre	<b>CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)</b>
II-5	Dirección	<b>C/ Serrano 117 28006 Madrid España</b>
II-6	Estado de nacionalidad	<b>ES</b>
II-7	Estado de domicilio	<b>ES</b>

## PETITORIO PCT

Impresión (original en formato electrónico)

<b>III-1</b>	<b>Solicitante y/o inventor</b>	
III-1-1	Esta persona es:	<b>Solicitante e inventor</b>
III-1-2	Solicitante para	<b>Estados Unidos de América únicamente</b>
III-1-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	<b>YATES BUXCEY, Malcolm</b>
III-1-5	Dirección	<b>INSTITUTO DE CATALISIS Y PETROLEOQUIMICA (ICP) Campus de Cantoblanco 28049 Madrid España</b>
III-1-6	Estado de nacionalidad	<b>ES</b>
III-1-7	Estado de domicilio	<b>ES</b>
<b>III-2</b>	<b>Solicitante y/o inventor</b>	
III-2-1	Esta persona es:	<b>Solicitante e inventor</b>
III-2-2	Solicitante para	<b>Estados Unidos de América únicamente</b>
III-2-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	<b>MARTIN LUENGO, Maria de los Angeles</b>
III-2-5	Dirección	<b>INSTITUTO DE CIENCIA DE MATERIALES DE MADRID (ICMM) Campus de Cantoblanco 28049 Madrid España</b>
III-2-6	Estado de nacionalidad	<b>ES</b>
III-2-7	Estado de domicilio	<b>ES</b>
<b>III-3</b>	<b>Solicitante y/o inventor</b>	
III-3-1	Esta persona es:	<b>Solicitante e inventor</b>
III-3-2	Solicitante para	<b>Estados Unidos de América únicamente</b>
III-3-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	<b>CASAL PIGA, María Blanca</b>
III-3-5	Dirección	<b>CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES METALURGICAS (CENIM) Avda. Gregorio del Amo s/n 28040 Madrid España</b>
III-3-6	Estado de nacionalidad	<b>ES</b>
III-3-7	Estado de domicilio	<b>ES</b>

## PETITORIO PCT

Impresión (original en formato electrónico)

<b>IV-1</b>	<b>Mandatario o representante común; o dirección para la correspondencia</b> La persona identificada a continuación se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:	<b>Mandatario</b>
IV-1-1	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	<b>PONS ARIÑO, Angel</b>
IV-1-2	Dirección	<b>Glorieta Rubén Darío 4 28010 Madrid España</b>
IV-1-3	No. de teléfono	<b>+34 91 700 76 00</b>
IV-1-4	No. de facsímil	<b>+34 91 308 61 03</b>
IV-1-5	Correo electrónico	<b>patentes@pons.es</b>
IV-1-5(a) )	Autorización a utilizar el correo-e La Oficina receptora, la Administración de búsqueda internacional, la Oficina Internacional y la Administración de examen preliminar internacional se han autorizadas a utilizar la dirección de correo-e para enviar con antelación, si la Oficina y la Administración así lo desean, copias de las notificaciones de la presente solicitud internacional.	<b>Sí</b>
<b>V</b>	<b>DESIGNACIONES</b>	
<b>V-1</b>	<b>Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.</b>	
<b>VI-1</b>	<b>Reivindicación de prioridad de una solicitud nacional anterior</b>	
VI-1-1	Fecha de presentación	<b>21 Noviembre 2008 (21.11.2008)</b>
VI-1-2	Número	<b>200803331</b>
VI-1-3	País	<b>ES</b>
<b>VI-2</b>	<b>Petición de documento de prioridad</b> Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) identificada(s) supra como punto(s):	<b>VI-1</b>

## PETITORIO PCT

Impresión (original en formato electrónico)

<b>VI-3</b>	<b>Incorporación por referencia :</b> cuando un elemento de la solicitud internacional mencionado en el Artículo 11.1)iii)d) o e) o una parte de la descripción, de las reivindicaciones o de los dibujos mencionada en la Regla 20.5.a) no está contenido en otro lugar en esta solicitud internacional pero figura íntegramente en una solicitud anterior cuya prioridad se reivindica en la fecha en la que uno o varios elementos mencionados en el Artículo 11.1)iii) fueron recibidos inicialmente por la Oficina receptora, ese elemento o esa parte, a reserva de confirmación según la Regla 20.6, se incorporará por referencia en esta solicitud internacional a los efectos de la Regla 20.6.		
<b>VII-1</b>	<b>Administración encargada de la búsqueda internacional elegida</b>	<b>Oficina Española de Patentes y Marcas (ISA/ES)</b>	
<b>VIII</b>	<b>Declaraciones</b>	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración sobre la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad	-	
<b>IX</b>	<b>Lista de verificación</b>	Número de hojas	Fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Petitorio (incluidas las hojas de declaración)	<b>5</b>	✓
IX-2	Descripción	<b>10</b>	✓
IX-3	Reivindicaciones	<b>2</b>	✓
IX-4	Resumen	<b>1</b>	✓
IX-5	Dibujos	<b>0</b>	-
IX-7	TOTAL	<b>18</b>	
	<b>Elementos de acompañamiento</b>	Documento(s) en papel adjunto(s)	Fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tasas	-	✓
IX-18	Soporte físico PCT-SAFE	-	-
<b>IX-20</b>	<b>Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen</b>		
<b>IX-21</b>	<b>Idioma de presentación de la solicitud internacional</b>	<b>castellano</b>	

**PETITORIO PCT**

Impresión (original en formato electrónico)

X-1	Firma del solicitante , del mandatario o del representante común	(PKCS7 Firma Digital)
X-1-1	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	PONS ARIÑO, Angel
X-1-2	Nombre del firmante	
X-1-3	Calidad	

**PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE**

10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional	
10-2	Dibujos:	
10-2-1	Recibido	
10-2-2	No recibido	
10-3	Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completan la pretendida solicitud internacional	
10-4	Fecha de recepción, dentro del plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Administración encargada de la búsqueda internacional	ISA/ES
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda	

**PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL ÚNICAMENTE**

11-1	Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional	
------	---	--

**PCT (ANEXO - HOJA DE CALCULO DE TASAS)**

Impresión (original en formato electrónico)

(Esta hoja no forma parte de la solicitud internacional y no cuenta como una de sus hojas)

<b>0</b>	<b>Para uso de la oficina receptora únicamente</b>		
0-1	Solicitud internacional No.		
<b>0-2</b>	<b>Sello con la fecha de la Oficina receptora</b>		
<b>0-4</b>	<b>Formulario PCT/RO/101 (Anexo) Hoja de cálculo de tasas PCT</b>		
0-4-1	Preparado usando	<b>PCT-SAFE Version 3.51.043.219 MT/FOP 20091001/0.20.5.17</b>	
<b>0-9</b>	<b>Referencia al expediente del solicitante o del mandatario</b>	<b>PCT1641-286</b>	
<b>2</b>	<b>Solicitante</b>	<b>CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTIFICAS (CSIC)</b>	
<b>12</b>	<b>Calculo de las tasas prescritas</b>	Importe de la tasa/ multiplicador	Importes totales (EUR)
12-1	Tasa de transmisión <b>T</b>	⇒	<b>70.64</b>
12-2-1	Tasa de búsqueda <b>S</b>	⇒	<b>1700</b>
12-2-2	Búsqueda internacional a efectuar por	<b>ES</b>	
12-3	Tasa de presentación internacional (30 primeras hojas) <b>i1</b>	<b>848</b>	
12-4	Hojas restantes	<b>0</b>	
12-5	Cantidad adicional <b>(X)</b>	<b>0</b>	
12-6	Total de la cantidad adicional <b>i2</b>	<b>0</b>	
12-7	<b>i1 + i2 =</b> <b>i</b>	<b>848</b>	
12-12	Reducción SAFE (Imagen) <b>R</b>	<b>-128</b>	
12-13	Total de la tasa de presentación internacional (i-R) <b>I</b>	⇒	<b>720</b>
12-14	Tasa por documento de prioridad		
	Número de documentos de prioridad solicitados	<b>1</b>	
12-15	Tasa por documento <b>(X)</b>	<b>28.25</b>	
12-16	Total de la tasa por documento de prioridad: <b>P</b>	⇒	<b>28.25</b>
12-17	Tasa por la restauración del derecho de prioridad <b>RP</b>		
	Número de las peticiones de restauración del derecho de prioridad	<b>0</b>	
	Total de las tasas por la restauración del derecho de prioridad		
<b>12-19</b>	<b>TOTAL DE LAS TASAS PAGADERAS (T+S+I+P+RP)</b>	⇒	<b>2518.89</b>
<b>12-21</b>	<b>Modo de pago:</b>	<b>Otro : ADEUDO EN CUENTA</b>	



## **PREPARACIÓN DE MATERIALES BIOCOMPATIBLES A PARTIR DE DESECHOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CERVEZA Y SUS USOS**

### **SECTOR DE LA TÉCNICA**

5           La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de material biocompatible a partir del secado y tratamiento térmico de bagazo de cerveza, así como su uso en ingeniería de tejidos óseos. Por tanto, desde el punto de vista del procedimiento, la presente invención se encuadra dentro del sector de la síntesis y preparación de nuevos materiales. En cuanto a sus  
10   aplicaciones o usos, la invención se encuadra dentro del sector de la salud, y más concretamente en implantes de tejidos óseos.

### **ESTADO DE LA TÉCNICA**

15           En la actualidad, a nivel mundial, la ingeniería de biomateriales ha despertado gran interés, llegando a ser de gran importancia económica, como opción viable para reemplazar tejidos y órganos, dado el aumento progresivo de la edad media de la población. El desarrollo actual de la ingeniería tisular se basa tanto en el desarrollo de los cultivos de estirpes celulares más o menos pluripotenciales, de factores inductores y reguladores de la diferenciación  
20   celular, como en el desarrollo de matrices con capacidad de soporte y estructura. Concretamente en el desarrollo de la regeneración ósea se han diseñado múltiples modelos de características osteoconductoras, ricas en contenidos fosfocálcicos.

25           Usualmente, una parte de ellos proceden del tratamiento de estructuras animales de las que se eliminan total o parcialmente sus componentes proteicos, conservando la fase mineralizada y otra proceden de los fosfatos cálcicos mediante procesos de síntesis.

30           Numerosas cirugías necesitan restaurar tejidos, a menudo en presencia de cantidades insuficientes de material natural y por ello los procedimientos de regeneración son parte primordial de estas terapias. Los biomateriales

utilizados deben tener las características adecuadas de composición, resistencia mecánica, porosidad, velocidad de degradación en las soluciones biológicas adecuadas, propiedades de transporte de materia e intercambio de nutrientes y productos de desecho, utilizándose para este fin polímeros, proteínas y materiales inorgánicos (alúmina, zirconia, hidroxiapatito, fosfatos cálcicos y vidrios bioactivos), principalmente. [Matthew B. Murphy and Antonios G. Mikos (2007), "Principles of Tissue Engineering" (Third Edition), 309-321. Chapter Twenty-Two - Polymer scaffold fabrication]. [S. J. Kalita, A. Bhardwaj and H. A. Bhatt (2007), Nanocrystalline calcium phosphate ceramics in biomedical engineering, *Materials Science and Engineering: C*, 27, 441-449]

Usualmente los sólidos utilizados son sintéticos (A. L. Oliveira, P. B. Malafaya, R. L. Reis (2003), Sodium silicate gel as a precursor for the in vitro nucleation and growth of a bone-like apatite coating in compact and porous polymeric structures, *Biomaterials*, 24, 2575-2584), (A.G. Dias, I.R. Gibson, J.D. Santos, M.A. Lopes (2007), Physicochemical degradation studies of calcium phosphate glass ceramic in the CaO–P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>–MgO–TiO<sub>2</sub> system, *Acta Biomaterialia*, 3, 263-269 ) o de origen animal, aunque recientemente las enfermedades relacionadas con la población bovina han elevado el temor entre los seres humanos en implantarse materiales con dicha procedencia, siendo mas recomendable el uso de materiales de procedencia no animal. Los materiales sintéticos, por otro lado, son a menudo obtenidos mediante complicadas síntesis de gran cantidad de pasos sintéticos, utilizando reactivos tóxicos (p.ej. peróxido de benzoilo, benceno, anilinas), con calcinaciones a temperaturas muy elevadas cercanas a 1500°C, para producir los materiales biocerámicos, a las que se añade para terminar silicio, mediante hidrólisis de TEOS, con un paso final de sinterización a mas de 1100°C. [M. B. Nair, S. S. Babu, H.K. Varma, A. John (2008). A triphasic ceramic-coated porous hydroxyapatite for tissue engineering application, *Acta Biomaterialia*, 4, 173-181]

El presente trabajo se basa en la obtención de sólidos biocompatibles de valor añadido utilizando como materia prima subproductos de origen agrícola, llevando a cabo procesos acordes con un desarrollo sostenible, es decir evitando el uso de sustancias o procedimientos tóxicos. La estructura de los

materiales finales se puede diseñar cambiando las variables del proceso de preparación, para que puedan ser utilizados en crecimiento celular, según sus características texturales y cristalinas finales.

5

### **DESCRIPCIÓN BREVE DE LA INVENCION**

La presente invención se basa en tres aspectos fundamentales: 1) la obtención de materiales que comprenden fosfatos y silicatos, mediante el secado y tratamiento térmico del bagazo de cerveza (residuos precedentes del proceso de fabricación de cerveza), 2) el material obtenido mediante este procedimiento 3) su uso en ingeniería de tejidos óseos, así como su uso como catalizador.

10

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA**

La presente invención se basa en un procedimiento, desarrollado por los inventores, para obtener materiales biocompatibles que comprenden fosfatos y silicatos a partir de residuos de bagazo de cerveza. Los materiales obtenidos, dada su similitud con la fase mineral del hueso, son adecuados para la ingeniería de tejidos óseos.

15

Por tanto, un aspecto de la presente invención es el procedimiento de obtención de materiales que comprenden fosfatos y silicatos, en adelante procedimiento de la invención, mediante el secado y tratamiento térmico del bagazo de cerveza.

20

En esta invención se define bagazo de cerveza como el subproducto de la industria cervecera resultante del prensado y filtrado del mosto obtenido del grano de la cebada malteada, tras su sacarificación. El bagazo de cerveza posee gran cantidad de líquido, debido al procesado de los materiales originales, y un contenido de materia seca del 20-25%.

25

La gran cantidad de líquido existente en el bagazo de cerveza hace necesaria su separación del sólido. Dicho sólido se va a tratar, posteriormente, por calentamiento convencional variando temperaturas y tiempos para controlar

30

las características texturales del material final, dependiendo además de la composición química y del tipo y cantidad de poros del material.

Un aspecto preferente de la presente invención es el procedimiento de la invención que se desarrolla a través de las etapas de:

- 5 i) Secado de bagazo de cerveza mediante calentamiento desde temperatura ambiente hasta 100-200°C con una rampa de temperatura comprendida entre 1 y 10 °C/min y manteniendo de la temperatura final durante al menos dos horas para parar así la fermentación del sólido original.
- 10 ii) Tratamiento del sólido resultante en i) desde temperatura ambiente hasta una temperatura dentro del rango de 350-1200 °C, manteniendo la temperatura final durante más de 1 horas

Un aspecto más preferente de la presente invención es el procedimiento de la invención en el que la temperatura final de la etapa i) es 150°C.

15 Otro aspecto más preferente de la presente invención es el procedimiento de la invención en el que la temperatura final de la etapa ii) es 850°C, dando lugar a un material que comprende fósforo, silicio, calcio y magnesio como elementos principales, además de cantidades inferiores de sodio y potasio. Por diferentes técnicas de caracterización (ver ejemplo 1) se ha demostrado que el material obtenido mediante el procedimiento de la invención, utilizando ésta  
20 temperatura final de 850°C, se puede utilizar en ingeniería de tejidos oseos.

Otro aspecto más preferente de la presente invención es el procedimiento de la invención en que la rampa de calentamiento utilizada en i) es de de 5°C/min.

25 Otro aspecto más preferente de la presente invención es el procedimiento de la invención en que la temperatura final en la etapa i) se mantiene durante 4 horas.

Otro aspecto más preferente de la presente invención es el procedimiento de la invención en que la temperatura final en la etapa ii) se mantiene durante 2 horas.

Otro aspecto más preferente de la presente invención es el procedimiento de la invención en el que la temperatura final de la etapa ii) es 350°C, dando lugar a un material que comprende carbono, fósforo, silicio, calcio y magnesio, además de cantidades inferiores de sodio y potasio. Por diferentes técnicas de caracterización (ver ejemplo 2) se ha demostrado que el material obtenido mediante el procedimiento de la invención, utilizando ésta temperatura final de 350°C, se puede utilizar como catalizador, absorbente o semiconductor.

Otro aspecto de la presente invención es el material obtenido mediante el procedimiento de la invención, en adelante material de la invención.

La observación del material de la invención con difracción de rayos X determina una estructura cristalina que corresponde a fosfatos y silicatos de calcio y magnesio. El análisis textural del material de la invención indica la presencia de macroporos por encima de 100 micras y un área específica de entorno a 8m<sup>2</sup>/g. Los resultados de análisis químico y de análisis por microsonda confirman la presencia de fósforo, silicio, calcio y magnesio como elementos principales del material de la invención, además de cantidades inferiores de sodio y potasio.

Otro aspecto preferente de la invención es el material de la invención caracterizado por que comprende mayoritariamente fósforo, silicio, calcio y magnesio, además de cantidades inferiores de sodio y potasio.

Dada su similitud con la fase mineral del hueso, el material de la invención es adecuado para la ingeniería de tejidos óseos y además su contenido en iones presentes en el medio fisiológico (sodio, calcio, magnesio, potasio) lo hace altamente biocompatibles. La presencia de fósforo, silicio y magnesio es beneficiosa para la ingeniería de tejidos, ya que los fosfatos suelen ser más solubles en los fluidos biológicos que el hidroxiapatito. La presencia de silicio se utiliza para modificar la capacidad de disolución del biomaterial, habiéndose encontrado una mayor disolución de iones silicio y reabsorción más rápida en composites sílice-fosfato cálcico que en materiales sin sílice.

También, la presencia de cationes biológicamente activos como el magnesio es un factor coadyuvante en las propiedades de este tipo de biomateriales, pues influye sobre el proceso de la posterior biomineralización del sólido. Los materiales bioreabsorbibles son importantes para regeneración de tejidos, ya que no requieren una segunda operación para extraer el implante.

Por tanto, otro aspecto de la presente invención es el uso del material de la invención en ingeniería de tejidos óseos

Así, el material de la invención, dada su biocompatibilidad y sus características texturales con diámetros de poro de varios cientos de micras, que se pueden modificar por procedimientos diseñados al respecto, es útil para el crecimiento de células madre de grasa. Esta es la primera ocasión en la que un material renovable, dada su procedencia de desechos agrícolas, tras las modificaciones necesarias, es utilizado para el cultivo de células madre procedentes de la grasa. Materiales naturales basados en coral han sido utilizados con fines similares, aunque su sostenibilidad es dudosa, ya que los materiales coralinos no pueden ser considerados renovables y su presencia es muy importante para el equilibrio del medio donde se desarrollan.

El origen vegetal del material de la invención, a partir de residuos de la industria agrícola, evita el posible contagio de enfermedades que puedan transmitirse a través de la masa ósea de animales. Además, el material de la invención contiene silicio en su composición, por lo que no es necesario añadirse para modificar la dureza y biodegradabilidad de los biomateriales finales, con el consiguiente beneficio económico.

Otro aspecto de la presente invención es el uso del material de la invención como catalizador.

### **EJEMPLOS DE REALIZACIÓN DE LA INVENCION**

**EJEMPLO 1 – Preparación de material biocompatible a partir de bagazo de cerveza y caracterización para comprobar su aplicación en ingeniería de tejidos óseos.**

El bagazo de cerveza obtenido directamente de la fabrica de MAHOU en Alovera, Guadalajara, se seca mediante calentamiento desde temperatura ambiente hasta 150°C con una rampa de temperatura de 5 °C/min y manteniendo la temperatura final durante cuatro horas para parar así la fermentación del sólido original. A continuación, el sólido resultante se calienta desde temperatura ambiente hasta una temperatura de 850 °C, manteniendo la temperatura final durante 2 horas.

El material obtenido comprende mayoritariamente fósforo, silicio, calcio y magnesio como elementos principales, además de cantidades inferiores de sodio y potasio. Se ha estudiado la influencia de sus características estructurales, superficiales, texturales y su biocompatibilidad sobre el crecimiento de células madre de grasa.

Para la caracterización de las fases cristalinas del material objeto de la patente, se utilizó difracción de rayos X de polvo con un difractómetro Policristal X'Pert Pro PANalytical. El diagrama de difracción de rayos X se llevo a cabo en condiciones estándar usando radiación  $K\alpha$  de Cu ( $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ ). Se realizaron los diagramas de difracción de rayos X, encontrándose picos entre 22 y 25° y a 31, 33 y 34,5  $2\theta$  correspondientes a fosfato tricálcico (PDF 09-0348) y silicato cálcico a 29,5  $2\theta$  (PDF 01-1029). Los picos obtenidos para el material en estudio son comparables a los encontrados en la bibliografía para compuestos similares utilizados en crecimiento de tejido óseo:  $\beta$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  (pirofosfato cálcico; 30.8 $2\theta$ )  $\alpha$ -TCP (22.9 $2\theta$ ).  $\alpha$ -TCP e hidroxiapatito (31.6 $2\theta$ ).  $\beta$ - $\text{Ca}_2\text{P}_2\text{O}_7$  (29.0 y 30.2 $2\theta$ ). [D. Tadic and M. Epple, A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone , *Biomaterials*, 25, (2004) 987-994; A.Oyane, Y. Ishikawa, A. Yamazaki, Yu Sogo, K. Furukawa, T. Ushida, Atsuo Ito Reduction of surface roughness of a laminin–apatite composite coating via inhibitory effect of Mg ions on apatite crystal growth, *Acta Biomaterialia*, Volume 4, (2008) 1342-1348].

Las porosidades de los materiales preparados se determinaron por las técnicas de adsorción de nitrógeno en un equipo Micromeritics ASAP 2010 con

- N<sub>2</sub> a 77 K y porosimetría de mercurio, en un equipo de intrusión-extrusión de mercurio Fisons Pascal 140/240. Para las medidas de adsorción de N<sub>2</sub> las muestras se sometieron previamente a un proceso de evacuado durante 16 horas a 300°C para eliminar cualquier especie que pudiera estar débilmente adsorbida en la superficie. Las superficies específicas aparentes ( $S_{\text{BET}}$ ) se obtuvieron según el método BET, asumiendo un área para la molécula de nitrógeno de 0.162 nm<sup>2</sup>. Rouquerol, F., Rouquerol J., Sing, K.; Adsorption by powders and porous solids- principles, methodology and applications, (1999), Academic Press, London).
- 10 Las distribuciones de tamaño de partículas y meso y macroporos fueron determinadas por porosimetría de intrusión de mercurio, después de secar las muestras en un horno a 150° C durante 16 horas. Para estas medidas se asume como estándar un ángulo de contacto de mercurio de 141° y una tensión superficial de 484 mNm<sup>-1</sup> según recomendaciones de la IUPAC.
- 15 La adsorción de nitrógeno en las muestras, da lugar a isothermas tipo II. Debido a esta característica, el área superficial aparente se determinó mediante el método BET en un rango de presión relativa  $p/p^\circ = 0.05-0.30$ .
- 20 La curva obtenida en la medida de porosimetría de intrusión de mercurio, indica tamaños de partícula de varios cientos de micras. El estudio de porosidad revela que el material tiene una estructura abierta de poros, con más de 80% de ellos entre 100 y 300 micras de diámetro. La densidad aparente del material es de 0,35 g/cc, indicando que posee una porosidad de 86%. La densidad esquelética es 2,5 g/cc.
- 25 La porosidad de sólidos similares, tomados para comparación en búsquedas bibliográficas suele estar en un rango de 50 a 500 micras. Los resultados de caracterización textural confirman que dependiendo de los parámetros utilizados para el diseño de los sólidos, estos tienen capacidad para servir como “scaffolds” en crecimiento celular, que se confirman por análisis realizados con microscopia electrónica de barrido.
- 30 Con espectroscopia infrarroja (FTIR) se observan bandas a 3570 cm<sup>-1</sup>, que se atribuyen a grupos hidroxilo y a 1190-976 cm<sup>-1</sup> y 660-520 cm<sup>-1</sup> que se



atribuyen a grupos fosfato y/o silicato. Dada la similitud de los modos vibracionales de los grupos silicato y fosfato es difícil distinguir sus bandas con esta técnica (Acta biomaterialia 4 (2008) 173). Preparation and bioactivity evaluation of bone-like hydroxyapatite nanopowder, M.H. Fathia\*, A. Hanifia, V. Mortazavi).

Realizando cultivos de células madre procedentes de grasa en este sólido, se ha comprobado como dichas células crecen en su superficie de manera similar a lo que ocurre en un hidroxiapatito de origen animal, utilizado habitualmente en técnicas regenerativas y empleado como control. La ausencia de inhibición de crecimiento en la placa es otro dato que corrobora su biocompatibilidad.

**EJEMPLO 2 – Preparación de material biocompatible a partir de bagazo de cerveza y caracterización para comprobar su aplicación como catalizador, absorbente de sustancias o semiconductor.**

El bagazo de cerveza obtenido directamente de la fabrica de MAHOU en Alovera, Guadalajara, se seca mediante calentamiento desde temperatura ambiente hasta 150°C con una rampa de temperatura de 5 °C/min y manteniendo la temperatura final durante cuatro horas para parar así la fermentación del sólido original. A continuación, el sólido resultante se calienta desde temperatura ambiente hasta una temperatura de 350 °C, manteniendo la temperatura final durante 2 horas.

La textura de este material se determino por la técnica de adsorción-desorción de nitrógeno en un equipo Micromeritics ASAP 2010 con N<sub>2</sub> a 77 K, sometiendo el sólido previamente a un proceso de evacuado durante 16 horas a 300°C para eliminar cualquier especie que pudiera estar débilmente adsorbida en la superficie. Las superficies específicas aparentes ( $S_{BET}$ ) se obtuvieron según el método BET, asumiendo un área para la molécula de nitrógeno de 0.162 nm<sup>2</sup> [Rouquerol, F., Rouquerol J., Sing, K.; Adsorption by powders and porous solids- principles, methodology and applications, (1999), Academic Press, London].

Para la caracterización de las fases cristalinas del material objeto de la patente, se utilizó difracción de rayos X de polvo con un difractómetro Policristal X'Pert Pro PANalytical. El diagrama de difracción de rayos X se llevo a cabo en condiciones estándar usando radiación  $K\alpha$  de Cu ( $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ ).

5 El material obtenido comprende mayoritariamente carbono, fósforo, silicio, calcio y magnesio como elementos principales, además de cantidades inferiores de sodio y potasio. La observación de este sólido con difracción de rayos X permite determinar su carácter no cristalino y el análisis textural de este material indica la presencia de microporos y un área superficial específica ( $S_{\text{BET}}$ )  
10 de  $500\text{m}^2/\text{g}$ .

Materiales similares a éste (carbón con fósforo y silicio en su composición) han sido recientemente utilizados como semiconductores [Silicon-doped carbon  
semiconductor from rice husk char Materials Chemistry and Physics Volume 109, Issue 1, 15 May 2008, Pages 169-173 S. Maiti, P. Banerjee, S.  
15 Purakayastha and B. Ghosh], como catalizadores [Catalytic performance of carbonaceous materials in the esterification of succinic acid Catalysis Communications 9 (2008) 1709–1714 J. H. Clark, V. Budarin, T. Dugmore, R. Luque, D. J. Macquarrie, V. Strelko] y como adsorbentes de sustancias tóxicas [Removal of trace organics from water using a pumped bed-membrane  
20 bioreactor with powdered activated carbon, C. G. Dosoretz and K. W. Bøddeker, Journal of Membrane Science Volume 239, Issue 1, 1 August 2004, Pages 81-90].

## **REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento de obtención de materiales que comprenden fosfatos, silicatos caracterizado porque se realiza a partir del secado y tratamiento térmico del bagazo de cerveza.
- 5 2. Procedimiento según reivindicación 1 caracterizado porque se lleva a cabo a través de las etapas de:
  - i) secado de bagazo de cerveza mediante calentamiento desde temperatura ambiente hasta 100-200°C con una rampa de temperatura comprendida entre 1 y 10°C/min y manteniendo de la temperatura final durante al menos dos horas para parar así la fermentación del sólido original,
  - 10 ii) tratamiento del sólido resultante en i) desde temperatura ambiente hasta una temperatura dentro del rango de 350-1200°C, manteniendo la temperatura final durante más de 1 horas.
- 15 3. Procedimiento según reivindicación 2 caracterizado porque la temperatura final de la etapa i) es 150°C.
4. Procedimiento según reivindicación 2 caracterizado porque la temperatura final de la etapa ii) es 850°C.
5. Procedimiento según reivindicación 2 caracterizado porque la rampa de calentamiento utilizada en i) es de de 5°C/min.
- 20 6. Procedimiento según reivindicación 2 caracterizado porque la temperatura final en la etapa i) se mantiene durante 4 horas.
7. Procedimiento según reivindicación 2 caracterizado porque la temperatura final de la etapa ii) es 350°C.
- 25 8. Procedimiento según reivindicación 2 caracterizado porque la temperatura final en la etapa ii) se mantiene durante 2 horas.
9. Material obtenido mediante las reivindicaciones anteriores.

10. Material obtenido mediante reivindicación 4 caracterizado porque comprende mayoritariamente fósforo, silicio, calcio y magnesio, además de cantidades inferiores de sodio y potasio.
- 5 11. Material obtenido mediante reivindicación 7 caracterizado porque comprende mayoritariamente carbono, fósforo, silicio, calcio y magnesio, además de cantidades inferiores de sodio y potasio
12. Uso del material obtenido mediante las reivindicaciones 1-7, en ingeniería de tejidos óseos.
- 10 13. Uso del material obtenido mediante las reivindicaciones 1-7 como catalizador.
14. Uso del material obtenido mediante las reivindicaciones 1-7 como adsorbente de sustancias tóxicas
15. Uso del material obtenido mediante las reivindicaciones 1-7 como semiconductor

15

20

25

**RESUMEN****PREPARACIÓN DE MATERIALES BIOCÓMPATIBLES A PARTIR DE  
DESECHOS DEL PROCESO DE FABRICACIÓN DE CERVEZA Y SUS USOS**

5           La presente invención se refiere al procedimiento de obtención de  
material biocompatible que comprenden fosfatos y silicatos, a partir de  
desechos de la industria agroalimentaria, y más concretamente a partir del  
secado y tratamiento térmico de bagazo de cerveza, residuo precedente de la  
fabricación de cerveza. La invención también se refiere al uso de estos  
10   materiales biocompatibles en ingeniería de tejidos óseos.