



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 862**

51 Int. Cl.:
A61L 27/32 (2006.01)
A61L 27/06 (2006.01)
A61L 27/10 (2006.01)
A61F 2/30 (2006.01)
A61C 8/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01996400 .6**
86 Fecha de presentación : **19.11.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1351722**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2003**

54 Título: **Implante intraóseo.**

30 Prioridad: **20.11.2000 WO PCT/EP00/11510**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **Universite de Genève**
24, rue du General-Dufour
1211 Genève 4, CH
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne
(EPFL)

72 Inventor/es: **Descouts, Pierre;**
Aronsson, Björn-Owe;
Grätzel, Michael;
Viorner, Carine y
Pechy, Peter

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 267 862 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 267 862 T3

DESCRIPCIÓN

Implante intraóseo.

5 La presente invención se refiere a un implante intraóseo cerámico o metálico exclusivo que se va a aplicar a un hueso humano o animal, teniendo dicho implante una textura superficial lisa o rugosa, y donde dicha superficie ha sido tratada con como mínimo un compuesto orgánico exclusivo que lleva al menos un grupo ácido fosfónico o un derivado del mismo.

10 Las superficies metálicas seleccionadas dentro del significado de la presente invención están hechas de metales como el cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidables o aleaciones de los mismos. Se excluyen las superficies de aleación metálica de titanio y de titanio metálico.

15 Las superficies cerámicas dentro del significado de la presente invención son preferiblemente de un óxido metálico, carburo metálico, nitruro metálico, oxinitruro metálico, carbonitruro metálico, y/o oxicarburos metálicos. Ejemplos de dichos óxidos, carburos, nitruros, oxinitruros, carbonitruro o bien oxicarburos metálicos son los de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidables o aleaciones de los mismos, incluyendo también el carburo de titanio, nitruro de titanio, oxinitruro de titanio, carbonitruro de titanio y/o oxicarburo de titanio.

20 Los implantes conforme a la presente invención pueden ser utilizados como prótesis en medicina, más específicamente en ortopedia, para reemplazar o reforzar huesos rotos o enfermos, y en odontología, para el anclaje de dientes artificiales y para el anclaje de prótesis auditivas ancladas al hueso. Se ha demostrado que las superficies conforme a la presente invención incrementan de forma sorprendente la resistencia de la unión ósea.

25 Los implantes que se utilizan como prótesis en medicina para reemplazar o reforzar los huesos rotos o enfermos o bien como dientes artificiales son bien conocidos. Estos implantes deben estar hechos de un material no corrosivo y deben ser compatibles con el tejido que los rodea sin producir reacciones inmunológicas que den lugar a algún tipo de rechazo por parte del cuerpo. A continuación los términos “superficie” o “superficie de contacto” se refieren a la superficie metálica definida o a la superficie del implante de cerámica que no ha sido tratada conforme a la presente invención y el término “superficie modificada” a aquella superficie tratada conforme a la presente invención.

30 Se sabe que los implantes en forma de tornillos, placas, clavos, agujas y especialmente piezas de formas determinadas que se introducen en la estructura esquelética de los seres humanos y de los animales como prótesis artificiales son un medio para el reemplazo permanente de piezas estructurales ausentes o bien como elementos de anclaje permanente. Se precisa una “integración o regeneración ósea” excelente para esas situaciones en las que el implante debería quedar adherido de forma permanente a la superficie ósea de contacto.

35 Se sabe como utilizar los metales seleccionados y los materiales de cerámica seleccionados para los implantes. Cuando esto se efectúa con cuidado, el implante con su superficie exhiben biocompatibilidad en el sentido de que éste se mantiene pasivo en cuanto a la regeneración ósea y no induce de por sí reacciones adversas como inflamación o generación de tejido blando o encapsulación. La superficie de contacto obtenida entre el implante y el tejido óseo consiste normalmente en una capa proteínica de unos 100 nm a 1 μ m de grosor que impide que el tejido óseo entre en contacto molecular directo con el implante.

45 El estado actual de la tecnología para los implantes intraóseos se basa en distintos métodos, por ejemplo (i) la creación de una aspereza adecuada de la superficie del implante que da lugar a un entrelazado o enclavamiento mecánico entre el hueso y el implante y o (ii) el revestimiento de la superficie del implante, por ejemplo, de una hidroxiapatita artificial para mejorar el proceso de curación y el contacto íntimo hueso-implante.

50 Se sabe que una aspereza elevada de la superficie incrementa la estabilidad mecánica del implante en el tejido óseo. El tratamiento de la superficie mecánica altera de forma significativa la topografía mientras que la química superficial se mantiene sustancialmente inalterada. Los inconvenientes de un implante con una aspereza superficial elevada son que un anclaje puramente mecánico es muy sensible a los micromovimientos que pueden llevar a un deterioro del anclaje mecánico y a que el periodo de integración o regeneración ósea del implante sea relativamente largo.

55 Revestir la superficie del implante con una hidroxiapatita artificial disminuye el tiempo de regeneración ósea. Sin embargo, es muy difícil, si no imposible, crear revestimientos de hidroxiapatita con una estabilidad a largo plazo sobre implantes que soportan una carga. La superficie de contacto entre el revestimiento y el implante a menudo está hecha pedazos o el revestimiento está exfoliado.

60 Ahora se ha descubierto que si la superficie de un implante intraóseo que tiene una superficie metálica o cerámica determinada tal como la que aquí se ha definido se trata con al menos un compuesto orgánico que lleva al menos un grupo de ácido fosfónico ($-P(O)OH_2$) o bien un derivado del mismo, tal como se define aquí a continuación, dicha superficie muestra una fuerza o resistencia de enlace óseo sorprendentemente mejorada y un periodo o tiempo de regeneración ósea sorprendentemente acortado en comparación con la superficie no tratada y no presenta los inconvenientes que se conocen para las superficies que tienen un revestimiento de hidroxiapatita.

ES 2 267 862 T3

La presente invención se ha definido en las reivindicaciones. La presente invención se refiere específicamente a un implante intraóseo que se va a aplicar a un hueso animal o humano, teniendo dicho implante una superficie hecha de un metal determinado o de una aleación metálica determinada o bien de una cerámica, donde dicho metal respecto a la aleación metálica se elige entre el cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidables o una aleación de los mismos, teniendo dicha superficie una textura suave o rugosa, que se caracteriza porque dicha superficie ha sido tratada con al menos un compuesto orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico que lleva un grupo de ácido fosfónico o un derivado del mismo como mínimo, que es un éster o una amida o una sal del mismo aceptable desde un punto de vista farmacéutico, tal como se describe en la reivindicación 1.

La presente invención se refiere además a un proceso para crear el implante conforme a la presente invención, que se caracteriza porque dicha superficie se trata con al menos un compuesto orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico que lleva al menos un grupo de ácido fosfónico o un derivado del mismo, preferiblemente un éster o una amida o una sal del mismo.

La superficie metálica de un implante intraóseo que va a ser tratada conforme a la presente invención está hecha de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidables o una aleación de alguno de ellos. Dichos metales y las aleaciones metálicas para fabricar los implantes se describen, por ejemplo, en Breme y cols., *Metals as Biomaterials*, pp.1-71(1998), John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England; J.B. Park and R.S. Lakes, *Biomaterials, An Introduction* (1992), 2nd Edition, Plenum Press, New York) p.79-115 y 293-354; R. Schmidt, *Comportement des matériaux dans les milieux biologiques, Applications en médecine et biotechnologie*, Vol. 7(1999) pp. 294-343, Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, Switzerland.

Alternativamente, la superficie del implante intraóseo que va a ser tratado de acuerdo con la presente invención puede estar hecha de una cerámica. Dichas superficies de cerámica son, por ejemplo, superficies metálicas que han sido tratadas térmicamente o químicamente o bien tratadas con un plasma u otro método apropiado. Dichos tratamientos son conocidos y se han descrito en la literatura, como las superficies de óxido, superficies de carburos, superficies de nitruros, superficies de oxinitruro, superficies de carbonitruro o superficies de oxycarburo, por ejemplo, las de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidables o aleaciones de los mismos. Se incluyen el carburo de titanio, nitruro de titanio, oxinitruro de titanio, carbonitruro de titanio y/o oxycarburo de titanio. Se excluyen de la presente invención las superficies a base de óxido de titanio.

Dichas superficies y su producción se conocen y se han descrito, por ejemplo, en H. Bender *et al.*, *Surf. Interface Anal.* 14(1989) pp.373fs. Las superficies de cerámica preferidas que están hechas de óxidos metálicos, son de óxido de aluminio o de óxido de zirconio o de óxido de silicón, preferiblemente de apatitas, preferiblemente de hidroxiapatita o fluorapatita, o materiales como la apatita, preferiblemente el fosfato de tricalcio, o capas tipo brushita como las que se describen, por ejemplo, en Breme y cols., *Metals as Biomaterials*, pp. 219-264 (1998), ed. J.A. Helsen *et al.*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, England; o J.B. Park and R.S. Lakes, *Biomaterials, An Introduction* (1992), 2nd edition, Plenum Press, New York, pp. 117-140 y 169-183; o bien R. Schmidt, *Comportement des matériaux dans les milieux biologiques, Applications en médecine et biotechnologie*, Vol. 7(1999) pp. 294-343, Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, Switzerland.

Otras superficies cerámicas que se pueden utilizar en el ámbito de la presente invención pueden ser superficies tipo vidrio hechas, por ejemplo, de vidrio de silicato o de vidrio de borosilicato, o de biovidrio tal como se describe, por ejemplo, en R. Schmidt, *Comportement des matériaux dans les milieux biologiques, Applications en médecine et biotechnologie*, Vol. 7(1999) pp. 306-314, Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, Switzerland así como en otras referencias bibliográficas citadas con anterioridad.

Los compuestos orgánicos que se utilizarán en el ámbito de la presente invención tienen al menos un grupo ácido fosfónico o un derivado del mismo, que es preferiblemente un éster o una amida o una sal del mismo. Los implantes tienen una superficie que ha sido tratada con como mínimo un compuesto orgánico, o una mezcla de dichos compuestos, que corresponde a la fórmula general (I):



o bien a un derivado aceptable desde un punto de vista farmacéutico de los mismos, que es preferiblemente un éster o una amida o una sal de los mismos, donde A equivale a A₁ o bien A₂, y A₁ es un residuo de un hidrocarburo saturado o insaturado con n átomos de carbono, donde dicho residuo puede ser sustituido por un grupo carboxilo y opcionalmente interrumpido además por uno o más átomos de oxígeno y/o de sulfuro y/o de nitrógeno, que lleven p grupos de ácido fosfónico, donde

n es un número del 1 al 70, preferiblemente 1 al 40, preferiblemente 1 a 22, y

p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 1, 2, 3, 4 ó 5, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4; o bien

ó A equivale a A₂ y A₂ es un residuo de un aminoácido o de una secuencia de aminoácidos, de una proteína o de un polipéptido, preferiblemente un residuo de la superfamilia de Transforming Growth Factor beta (TGF-β); o bien un residuo de una molécula de fármaco específica, donde cada residuo A₂ lleva p grupos de ácido fosfónico, y

ES 2 267 862 T3

p es 1 a 6, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4, preferiblemente 1, 2 ó 3, cuando A₂ es un residuo de un aminoácido, de una secuencia de aminoácidos, de una proteína o de un polipéptido; o bien

p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 1, 2, ó 3, y preferiblemente 1, cuando A₂ es un residuo de una molécula de fármaco específica que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente cae bajo la definición dada para A₁.

Compuestos (i) e (ii) de fórmula general (I) son los preferidos:

(i) Si A tiene un significado de A₁, entonces: cuando n es 1 y p es 2: A es preferiblemente -CH₂-; o bien cuando n es 1: p es preferiblemente 3 ó 4, preferiblemente 3; o cuando n es 2 a 10: p es preferiblemente 2, siempre que cada grupo de ácido fosfónico o grupo de éster de ácido fosfónico o grupo de amida de ácido fosfónico esté ligado a un átomo de carbono diferente dentro de la misma molécula; o cuando n es 2 a 10: p es preferiblemente 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 3, 4 ó 5, preferiblemente 3 ó 4, o bien cuando n es 11 a 70: p es preferiblemente 2, 3, 4, 5 o bien 6, preferiblemente 2, 3, 4 ó 5, preferiblemente 2, 3 ó 4.

(ii) Si A tiene el significado de A₂, entonces: p es preferiblemente 1 ó 3-6, preferiblemente 1, para el caso en que A₂ es un residuo de una molécula de fármaco específica que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente cae bajo la definición dada para A₁.

Se asume que los compuestos de fosfonato como aquí se han especificado, especialmente como ácidos o sales, forman un enlace covalente con la superficie del implante, mejorando con ello las propiedades de integración o regeneración ósea de dicha superficie en un grado notable e inesperado. Sin embargo, la presente invención no está ligada a esta explicación.

A₁ es preferiblemente un residuo de hidrocarburo saturado de la fórmula -(C_nH_{2n+2-p})- donde n equivale a 1 hasta 70, preferiblemente 1 hasta 40, preferiblemente 1 hasta 22. Se prefiere el ácido libre o la forma salina del compuesto de fórmula (I), preferiblemente donde la sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es una sal alcalina, preferiblemente sal de sodio o de potasio.

Ejemplos de los compuestos de fórmula (I) donde A₁ es un residuo de un hidrocarburo saturado (por ejemplo, una cadena de alquilo con 1 a 70 átomos de carbono (C₁-C₇₀-alquilo) son los ácidos monofosfónicos tales como el ácido metanofosfónico, ácido etanofosfónico, ácido propanofosfónico o ácidos polifosfónicos como el ácido metilendifosfónico, etano-1,2-difosfónico, propano-1,3-difosfónico, etano-1,1,2-trifosfónico, propano-1,1,3-trifosfónico, butano-1,1,4-trifosfónico, pentano-1,1,5-trifosfónico, pentano-2,2,5-trifosfónico, hexano-2,2,6-trifosfónico, pentano-1,1,5,5-tetrafosfónico, heptano-1,4,4,7-tetrafosfónico, propano-1,1,3,3-tetrafosfónico o bien nonano-1,5,5,9-tetrafosfónico.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde A₁ es un residuo de un hidrocarburo insaturado son los ácidos polifosfónicos y los ácidos monofosfónicos insaturados tales como los que se indican en H. Fleisch, Bisphosphonates in bone disease, del Laboratory to the patient 2000, 4ª edición, The Parthenon Publishing Group, p. 31-33.

Si se utiliza el éster aceptable desde el punto de vista farmacéutico, se prefieren los ésteres de fosfonato de isopropilo o de etilo, preferiblemente de los ácidos que se indican en los dos capítulos anteriores. Otros ejemplos de dichos ésteres son: metilendifosfonato de tetraisopropilo, etano-1,1,2-trifosfonato de hexaetilo, butano-1,1,4-trifosfonato de hexaisopropilo, pentano-1,1,5-trifosfonato de hexaisopropilo, pentano-2,2,5-trifosfonato de hexaisopropilo, hexano-2,2,6-trifosfonato de hexaisopropilo, propano-1,1,3,3-tetrafosfonato de octaisopropilo, heptano-1,4,4,7-tetrafosfonato de octaisopropilo, nonano-1,5,5,9-tetrafosfonato de octaisopropilo.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde A₂ es un residuo de una proteína o de un polipéptido son los compuestos en la forma de un Transforming Growth Factor beta (TGF-β), en los que se incluyen todos los miembros de la superfamilia de factores de crecimiento y en particular el TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4, y TGF-β5 tal como se ha descrito, por ejemplo, en A.B. Roberts, M.B. Sporn, Handbook of Experimental Pharmacology, 95(1990) pp. 419-472 ó D.M. Kingsley, Genes and Development 8 (1994) p.133-146, y referencias en el mismo, donde la cadena peptídica ha sido modificada para contener al menos un grupo ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo, preferiblemente un éster o una amida o una sal del mismo.

Ejemplos de los compuestos de fórmula (I) donde A es un residuo de una Proteína Morfogénica Ósea (BMP)(siendo una subfamilia de la familia TGF) son los compuestos, por ejemplo, el BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, tal como se ha hallado en J.M. Wozney y cols., Science 242 (1988) 1528-1534; A.J.Celeste y cols., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990) 9843-9847; E. Özkaynak y cols., J.Biol. Chem. 267 (1992) 25220-25227; Takao y cols., Biochem. Biophys. Res. Com. 219 (1996) 656-662; WO 93/00432; WO 94/26893; WO 94/26892; WO 95/16035 y referencias en ellos, donde la cadena peptídica ha sido modificada para contener un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo, preferiblemente un éster o una amida o una sal del mismo. En este sentido, el compuesto de fórmula (I) representa una proteína morfogénica ósea (BMP), preferiblemente la BMP-2(BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, donde la cadena peptídica ha sido

ES 2 267 862 T3

modificada para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo, preferiblemente un éster o una amida o una sal del mismo.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde A_2 es un residuo de un aminoácido son el ácido 2-amino-4,4-bis-(dietoxi-fosforil)-butírico tal como se describe, por ejemplo, en O. Fabulet y cols., Phosphorus, Sulphur Silicon and Related Elements, 101, 225-234 (1995); el ácido 2-amino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico tal como se describe, por ejemplo, en I.G. Andronova y cols., Russ.J.Gen.Chem. 66, 1068-1071 (1996); el ácido 2-amino-4-fosfonobutírico tal como se describe, por ejemplo, en X.Y. Jiao y cols., Synth. Común.22, 1179-1186 (1992) y referencias en el mismo. Otros ejemplos son los principales veinte aminoácidos tal como se han descrito, por ejemplo, en L. Stryer, Biochemistry, 3ª edición (1988), pp 17-22, donde el aminoácido es modificado de forma análoga con un grupo de ácido alquilfosfónico, donde preferiblemente el compuesto de la fórmula (I) es uno de los principales veinte aminoácidos, preferiblemente la arginina, glicina, ácido aspártico, alanina, valina, prolina, serina, treonina, cisteína o lisina, donde el aminoácido ha sido modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo, preferiblemente un éster o una amida o una sal del mismo.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde A_2 es un residuo de un péptido comprenden pero no se limitan a péptidos que contienen RGD, péptidos-RGDS, péptidos-GRGDS, péptidos-RGDV, péptidos-RGDE y o péptidos-RGDT. Dichos péptidos se han descrito, por ejemplo, en Y. Hirano, J. Biomed. Materials Res., 25(1991), pp. 1523-1534 o bien en WO 98/52619 y referencias en el mismo. Incluidos en el ámbito de la presente invención se conocen también péptidos similares que tienen actividades biológicas específicas como el acoplamiento celular y la prevención del acoplamiento celular, y que se preparan análogamente a los péptidos anteriormente mencionados. En este sentido, el compuesto de fórmula (I) es un péptido que contiene RGD, preferiblemente un RGDS-péptido, un GRGDS-péptido, un RGDV-péptido, un RGDE-péptido, y/o un RGDT-péptido, que ha sido modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo, preferiblemente un éster o una amida o una sal del mismo.

Ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde A_2 es un residuo de una molécula de fármaco específica son el ácido 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilidendifosfónico, o bien el ácido cicloheptilaminometilendifosfónico, o el ácido 1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)-piridin-3-il-etilidendifosfónico o bien el ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil) etilidendifosfónico o bien el ácido (4-clorofenil)tiometilendifosfónico o bien un ácido 1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etilideno-difosfónico y los compuestos afines tal como se describe, por ejemplo, en H. Fleisch, Bisphosphonates in bone disease, del Laboratory to the patient 2000, 4ª edición, The Partenón Publishing Group, p. 31-33.

Los compuestos preferidos de fórmula (I) son los que contienen un residuo A_2 tal como se ha definido anteriormente, preferiblemente un residuo de un aminoácido o de una secuencia de aminoácidos o bien de una proteína o de un polipéptido, preferiblemente un residuo de la superfamilia de Transforming Growth Factor beta (TGF- β), preferiblemente una proteína morfogénica ósea (BMP).

Se recomienda llevar a cabo las siguientes etapas para producir el implante conforme a la presente invención, es decir, para tratar la superficie del implante con como mínimo un compuesto de fórmula (I) o bien una mezcla de estos compuestos. El implante se limpia primero en un baño de limpieza para retirar las moléculas no deseadas o las impurezas de la superficie. Preferiblemente, el implante se tratará primero con un agente desengrasante, por ejemplo, un disolvente orgánico como el alcohol, cloroformo, y otro disolvente orgánico y/o un detergente inorgánico como una solución alcalina acuosa a base de hidróxido sódico o de hidróxido potásico. Posteriormente, el implante se lava cuidadosamente en agua pura, preferiblemente en agua ultra-pura destilada, que tiene preferiblemente una resistencia de conductividad de al menos 15 ohm x cm. Después de la limpieza y el lavado, el implante se seca con gas nitrógeno que fluye o aire caliente o seco que fluye y se guarda en unas condiciones controladas. Alternativamente, después del desengrasado, el implante puede ser tratado adicionalmente en un plasma de descarga luminosa para limpiar la superficie. La superficie limpia del implante se trata luego con al menos un compuesto de fórmula (I) o bien con un éster o una sal del mismo, es decir, con al menos un compuesto o una mezcla de compuestos de ese tipo. El compuesto o la mezcla de dichos compuestos se lleva a la superficie del implante mediante un método apropiado, como el cepillado, pulverizado, goteo o evaporación, lo que incluye la deposición de vapor del plasma de descarga luminosa. El compuesto de ácido fosfónico o el éster o la sal del mismo se disuelve preferiblemente en un disolvente polar, de manera que se obtiene una solución con una concentración entre $1,0 \times 10^{-5}$ mol/10 ml y 5×10^{-2} mol/10 ml, preferiblemente entre 5×10^{-4} mol/10 ml y $2,0 \times 10^{-2}$ mol/10 ml con respecto al peso del disolvente. Preferiblemente, la concentración es tal que se forma una capa monomolecular parcial o total (1% al 100%, preferiblemente 50% al 100% de a) en la superficie del implante. El disolvente preferido es agua destilada pura. El implante se deja en contacto con la solución durante un tiempo suficientemente largo, preferiblemente durante algunos minutos hasta unas horas. Seguidamente el implante se lava cuidadosamente con agua pura y se empaqueta con un material de embalaje plástico o metálico limpio, preferiblemente en un envase hermético al aire que preferiblemente se evacúa o llena con un gas inerte como el nitrógeno o bien un líquido inerte como el agua pura tal como se ha definido con anterioridad. Dicha agua pura puede contener sales inorgánicas, preferiblemente sales alcalinas, como cloruros de álcalis, sulfatos, fosfatos, fosfonatos, preferiblemente las sales de sodio y/o potasio, y/o compuestos de la fórmula (I) o bien un éster o una sal de los mismos, que corresponde preferiblemente a una concentración entre $1,0 \times 10^{-5}$ mol/10 ml y 5×10^{-2} mol/10 ml, preferiblemente entre 5×10^{-4} mol/10 ml y $2,0 \times 10^{-2}$ mol/10 ml de disolvente, que es preferiblemente agua destilada.

Las investigaciones analíticas, por ejemplo, el Análisis de Espectroscopia Fotoelectrónica de rayos X (XPS) o la RMN, han demostrado que al poner en contacto el compuesto de ácido fosfónico de fórmula (I) con la superficie

ES 2 267 862 T3

del implante, tiene lugar una adsorción inmediata. Se forma un fuerte enlace entre la superficie y el compuesto de ácido fosfónico de manera que se obtiene una modificación de la superficie química. Diferentes ácidos polifosfónicos, sales, ésteres y amidas, tal como los mencionados, han sido sintetizados. Los implantes dentales producidos con estos compuestos conforme a la presente invención han dado unos resultados excelentes.

Los implantes conforme a la presente invención pueden presentarse en forma de tornillos, placas, clavos, agujas, y especialmente piezas moldeadas y pueden ser utilizados como prótesis en medicina, más específicamente en ortopedia, para reemplazar o reforzar huesos rotos o enfermos, y en odontología, para el anclaje de dientes artificiales y para el anclaje de prótesis auditivas ancladas al hueso en la estructura esquelética del ser humano y de los animales. El área superficial del implante que se ha de enlazar o unir al tejido óseo o a los huesos, puede tener una superficie lisa o rugosa. Dichas texturas superficiales son conocidas y se pueden obtener, por ejemplo, tratando la superficie mecánicamente y/o con ácidos y/o electrolíticamente y/o con un plasma de descarga luminosa y/o con pulverizado de plasma y/o por mecanizado eléctrico. Dichos materiales y procesos se han descrito en distintas publicaciones, por ejemplo, en B.-O. Aronsson y cols., J. Biomed. Mater. Res. 35(1997), pp.49f.

Los compuestos conforme a la fórmula general (I), donde p es 3 a 6, preferiblemente 3 ó 4, y n es 4 hasta 70, preferiblemente 4 hasta 40, preferiblemente 4 hasta 22, las sales o los ésteres o las amidas de los mismos son nuevos. Ejemplos de dichos compuestos son el ácido butano-1,1,4-trifosfónico, el ácido pentano-1,1,5-trifosfónico, ácido pentano-2,2,5-trifosfónico, hexano-2,2,6-trifosfónico, pentano-1,1,5,5-tetrafosfónico, heptano-1,4,4,7-tetrafosfónico, o bien nonano-1,5,5,9-tetrafosfónico.

Los compuestos butano-1,1,4-trifosfonato de hexaisopropilo y heptano-1,4,4,7-tetrafosfonato de octaisopropilo, o bien una mezcla de estos compuestos, se obtienen de manera que un metal alcalino, preferiblemente el sodio, un tetrametilendifosfonato de un grupo alquilo inferior, preferiblemente el metilendifosfonato de tetraisopropilo, reacciona con al menos una cantidad estequiométrica de un dihalometano, preferiblemente el dibromometano, en presencia de un disolvente orgánico que no tiene átomos de hidrógeno activos, preferiblemente un hexano o benceno o tolueno seco.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 30 y 125°C, preferiblemente entre 40 y 110°C, hasta que la reacción ha finalizado, lo que generalmente se produce en un periodo de tiempo de 10 a 48 horas, preferiblemente de 18 a 36 horas.

Al producto de reacción se añade luego el producto purificado de fosfito de triisopropilo que ha reaccionado con diisopropil-3-bromopropano. La mezcla obtenida de compuestos puede separarse entonces de forma convencional, por ejemplo, mediante una cromatografía de columna.

De forma análoga, haciendo reaccionar el 1,4-dibromobutano en un porcentaje molar en exceso del orden de 1:6 a 1:0,5 con fosfito de triisopropilo, se sintetizan sorprendentemente los nuevos compuestos de pentano-1,1,5-trifosfonato de hexaisopropilo y nonano-1,5,5,9-tetrafosfonato de octaisopropilo. Además, de forma análoga, se obtenían el pentano-2,2,5-trifosfonato de hexaisopropilo y el hexano-2,2,6-trifosfonato de hexaisopropilo haciendo reaccionar partes iguales de etano-1,1-difosfonato de tetraisopropilo con 3-bromopropilfosfonato de diisopropilo.

El proceso se caracteriza además porque estos productos son hidrolizados para producir los ácidos análogos mediante su reflujo en un exceso molar de HCl durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y 12 horas, preferiblemente 1 y 6 horas. Los compuestos se secan luego preferiblemente al vacío sobre P₂O₅.

Los ejemplos siguientes ilustran pero no limitan la presente invención.

Ejemplo 1

Síntesis de ácidos polifosfónicos de alcanos

El ácido metilendifosfónico se sintetizaba conforme a la patente americana 3.400.176 y B.A. Arbusov, Pure Appl. Chem. 9(1967), pp. 307-353 y a sus referencias. El compuesto se caracterizaba mediante RMN (¹H, ³¹P, ¹³C), análisis elemental de espectroscopia de masas y por su punto de fusión. Todos estos datos están de acuerdo con la literatura O.T. Quimby y cols., ésteres de metilendifosfonato metalados, preparación, caracterización y aplicaciones sintéticas, J. of Organomet. Chem. 13, 199-207(1968).

El ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico se sintetizaba a partir de metilendifosfonato de tetraisopropilo. La solución de ácido tetrafosfónico se concentraba al vacío, se secaba sobre P₂O₅ al vacío. Los resultados de ¹H, ³¹P, ¹³C RMN (D₂O) están de acuerdo con los datos bibliográficos indicados.

De forma análoga, se sintetizan el ácido propano-1,3-difosfónico, etano-1,1,2-trifosfónico, butano-1,1,4-trifosfónico, pentano-1,1,5-trifosfónico, pentano-2,2,5-trifosfónico, hexano-2,2,6-trifosfónico, pentano-1,1,5,5-tetrafosfónico o bien heptano-1,4,4,7-tetrafosfónico.

ES 2 267 862 T3

Ejemplo 2

A) Se crea de forma convencional un implante dental a base de titanio en forma de un tornillo, que tiene un diámetro de 4 mm y una longitud de 10 mm. La superficie que se va a implantar en el cuerpo dispone de una aspereza superficial conforme a EP 0 388 575, que se consigue mediante el chorreado de arena de la superficie usando unas dimensiones de grano medias de 0,25-0,5 mm, a lo que sigue un tratamiento con una mezcla de una solución ácida acuosa que contiene una mezcla de ácido clorhídrico/ácido sulfúrico/agua en una relación 2:1:1, a una temperatura de unos 80°C durante aproximadamente 5 minutos, de manera que se obtiene una superficie áspera del implante que es unas 3,6 veces mayor en comparación con la superficie pulida, todo ello medido con el método voltamétrico en un electrolito acuoso con NaCl 0,15 M. La superficie del implante es tratada luego químicamente con un plasma de nitrógeno para dar una superficie de nitruro de titanio tal como se describe en B.-O. Aronsson y cols., J. Biomed. Mater. Res. 35 (1997), pp. 49f. El implante o la superficie tratada es sonicada en agua bidestilada durante 15 minutos a 30°C, se lava con agua pura y a ello sigue un proceso de sonicación en agua (tres veces) durante 10 minutos y luego un lavado con hexano puro y un secado al vacío (10 mm Hg, temperatura ambiente).

B) El implante tal como se ha creado en el apartado A) se coloca luego en una solución acuosa de (i) ácido metilendifosfónico ($1,5 \times 10^{-3}$ mol por 10 ml de agua destilada), (ii) ácido etano-1,1,2-trifosfónico ($6,2 \times 10^{-4}$ mol/10 ml, en agua destilada), (iii) ácido pentano-1,1,5-trifosfónico ($1,2 \times 10^{-4}$ mol/10 ml, en agua destilada), (iv) sal potásica de ácido pentano-1,1,5-trifosfónico ($1,2 \times 10^{-4}$ mol/10 ml, en agua destilada) y se deja allí a temperatura ambiente durante 15 minutos. El implante se lava luego con agua pura.

Los implantes preparados conforme a las preparaciones B(i), B(ii), B(iii) y B(iv) son implantados en la mandíbula superior de un mini cerdo. La integración o regeneración ósea se mide como la torsión necesaria para separar el implante de la mandíbula donde se había integrado. Los resultados comparativos se muestran para el implante no tratado. Los resultados se dan en la *tabla 1*. Resultados análogos se obtienen para otros ácidos fosfónicos que aquí se mencionan. El análisis con XPS y ToF-SIMS indicaba que se formaba una (mono) capa molecular en la superficie del implante así como en la superficie de nitruro de titanio, y que la aspereza de la superficie parecía no influir en este comportamiento.

TABLA 1

Preparación	Torsión después 2 semanas (Ncm)	Torsión después 3 semanas (Ncm)	Torsión después 4 semanas (Ncm)
B(i)	31	72	130
B(ii)	30	80	125
B(i)	31	72	130
B(ii)	30	80	125
Prueba comparativa	20	60	100

Los resultados ilustran una integración ósea mejorada de los implantes conforme a la presente invención en comparación con los implantes no tratados.

Ejemplo 3

El ejemplo 2 se repite con la diferencia de que la superficie de titanio original del implante se trata con metano en un plasma de descarga luminosa de argón, de manera que se obtiene una superficie de carburo de titanio. El tratamiento se realiza tal como se describe en B.-O. Aronsson y cols., J. Biomed. Mater. Res (1997), pp. 49f. Se obtienen resultados análogos del ensayo que serán análogos a los que se indican en la tabla 1.

Ejemplo 4

El ejemplo 2 se repite con la diferencia de que el implante es a base de zirconio, que tiene una superficie de óxido de zirconio, y de que el compuesto conforme a la fórmula (I) es ácido de etano-1,1,3-trifosfónico que ha sido modificado por el enlace a un grupo amina de una molécula glicina a uno de los grupos de fosfonato. Se obtienen resultados análogos como los que se dan en la tabla 1.

ES 2 267 862 T3

Ejemplo 5

Se repiten los ejemplos 2 y 3 con la diferencia de que el compuesto conforme a la fórmula (I) es el ácido etano-
1,1,3-trifosfónico que ha sido modificado mediante su enlace al grupo amina de un polipéptido de enlace celular
5 GRGDS a uno de los grupos fosfonato. Se obtienen resultados análogos a los que se indican en la tabla 1.

Ejemplo 6

Se repiten los ejemplos 2 y 3 con la diferencia de que el compuesto conforme a la fórmula (I) es el ácido etano-
10 1,1,3-trifosfónico que ha sido modificado por su enlace al grupo amina (metionina) de una proteína morfogénica ósea
humana (BMP-2) a uno de los grupos fosfonato. Se obtienen resultados análogos a los que se indican en la tabla 1.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Implante intraóseo que se aplica a un hueso humano o animal, teniendo dicho implante una superficie a base de un metal determinado o bien una aleación metálica determinada o una cerámica, donde dicho metal o aleación metálica se elige del cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidable o bien una aleación de los mismos, teniendo dicha superficie una textura suave o rugosa, que se **caracteriza** porque dicha superficie ha sido tratada con al menos un compuesto orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico que lleva como mínimo un grupo de ácido fosfónico o un derivado del mismo, que es un éster aceptable desde un punto de vista farmacéutico, una amida o sal del mismo, que corresponde a la fórmula general (I):



donde A equivale a A₁ o bien A₂, y A₁ es un residuo de un hidrocarburo saturado o insaturado con n átomos de carbono, donde dicho residuo puede ser sustituido por un grupo carboxilo y opcionalmente interrumpido además por uno o más átomos de oxígeno y/o de sulfuro y/o de nitrógeno, que lleven p grupos de ácido fosfónico, donde

n es un número del 1 al 70, y

p es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o bien

A equivale a A₂ y A₂ es un residuo de un aminoácido o de una secuencia de aminoácidos, de una proteína o de un polipéptido; o bien un residuo de una molécula de fármaco específica, en la que cada residuo A₂ lleva p grupos de ácido fosfónico, y p es de 1 a 6, cuando A₂ es un residuo de un aminoácido, de una secuencia de aminoácidos, de una proteína o de un polipéptido; o bien

P es 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, cuando A₂ es un residuo de una molécula de fármaco específica que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, y que opcionalmente cae bajo la definición dada para A₁.

2. Implante conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque la superficie del implante está hecha de una cerámica a base de superficies de óxido, carburos, nitruros, oxinitruros, carbonitruros o bien oxicarburos de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidable o aleaciones de los mismos.

3. Implante conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque la superficie del implante está hecha de carburo de titanio, nitruro de titanio, oxinitruro de titanio, carbonitruro de titanio y/o oxicarburo de titanio.

4. Implante conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque la superficie del implante está hecha de un óxido metálico, de apatitas, o de materiales como la apatita.

5. Implante conforme a la reivindicación 1, que se **caracteriza** porque la superficie del implante está hecha de un material tipo vidrio.

6. Implante conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que se **caracteriza** porque

n en el residuo A₁ es un número del 1 al 40, y

p en la fórmula (i) es 1,2,3,4 ó 5; o bien

p es 1, 2, 3 o bien 4, cuando A₂ es un residuo de un aminoácido o de una secuencia de aminoácidos, de una proteína o de un polipéptido; o bien

p es 1, 2, o bien 3, cuando A₂ es un residuo de una molécula específica de fármaco que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente cae bajo la definición dada para A₁.

7. Implante conforme a la reivindicación 1, donde A tiene un significado de A₁, y: cuando n es 1 y p es 2: A es -CH₂-; o cuando n es 1: p es 3 ó 4; o bien cuando n es 2 a 10: p es 2, siempre que cada grupo de ácido fosfónico o bien grupo de éster de ácido fosfónico está ligado a un átomo de carbono distinto dentro de la misma molécula; o bien cuando n es 2 a 0: p es 3, 4, 5 ó 6; o bien cuando n es 11 a 70; p es 2, 3, 4, 5 ó 6.

8. Implante conforme a la reivindicación 1, donde A tiene un significado de A₂, y : p es 1 ó 3-6, para el caso en que A₂ es un residuo de una molécula de fármaco específica que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente cae bajo la definición dada para A₁.

9. Implante conforme a la reivindicación 1, donde A₁ es un residuo de hidrocarburo saturado de la fórmula -(C_nH_{2n+2-p}) donde n equivale a 1 a 70.

10. Implante conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-9, que se **caracteriza** porque el compuesto de fórmula (I) es una sal alcalina.

ES 2 267 862 T3

11. Implante conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que se **caracteriza** porque el compuesto de fórmula (I) elegido entre un ácido monofosfónico, preferiblemente el ácido metanofosfónico, el ácido etanofosfónico, propanofosfónico o bien un ácido polifosfónico, preferiblemente el ácido metilendifosfónico, etano-1,2-difosfónico, propano-1,2-difosfónico, propano-1,3-difosfónico, etano-1,1,2-trifosfónico, butano-1,1,4-trifosfónico, pentano-1,1,5-trifosfónico, pentano-2,2,5-trifosfónico, hexano-2,2,6-trifosfónico, pentano-2,2,5-trifosfónico, hexano-2,2,6-trifosfónico, pentano-1,1,5,5-tetrafosfónico, heptano-1,4,4,7-tetrafosfónico, propano-1,1,3,3-tetrafosfónico, o bien nonano-1,5,5,9-tetrafosfónico o bien de un ácido monofosfónico insaturado y de un ácido polifosfónico.

12. Implante conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que se **caracteriza** porque el éster farmacéuticamente aceptable es el fosfonato de isopropilo o el éster de fosfonato de etilo.

13. Implante conforme a la reivindicación 12, que se **caracteriza** porque el éster se elige del grupo del tetrametilendifosfonato de isopropilo, etano-1,1,2-trifosfonato de hexaetilo, butano-1,1,4-trifosfonato de hexaisopropilo, pentano-1,1,5-trifosfonato de hexaisopropilo, pentano-2,2,5-trifosfonato de hexaisopropilo, hexano-2,2,6-trifosfonato de hexaisopropilo, propano-1,1,3,3-tetrafosfonato de octaisopropilo, heptano-1,4,4,7-tetrafosfonato de octaisopropilo, nonano-1,5,5,9-tetrafosfonato de octaisopropilo.

14. Implante conforme a la reivindicación 1, en que el compuesto de fórmula (I) representa un Transforming Growth Factor beta (TGF- β) tal como ha sido definido por los miembros de la superfamilia de factores de crecimiento, elegido entre TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, TGF- β 4 y TGF- β 5, donde cada vez la cadena peptídica se ha modificado para contener al menos un grupo ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo.

15. Implante conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) representa una proteína morfogénica ósea (BMP), elegida del BMP-2 (BMP-2a), BMP-3, BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-9, BMP-10, BMP-11, BMP-12, BMP-13, donde la cadena peptídica ha sido elegida para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo.

16. Implante conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) se elige entre el ácido 2-amino-4,4-bis-(dietoxi-fosforil)-butírico, el ácido 2-amino-5-(dietoxi-fosforil)-pentanoico, y/o el ácido 2-amino-4-fosfonobutírico.

35

40

45

50

55

60

65