

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 MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2001 E 01996400 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **17.02.2016 EP 1351722**

54

Título: **Implante intraóseo**

30

Prioridad:

20.11.2000 WO PCT/EP00/11510

45

Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:

28.04.2016

73 Titular/es:

UNIVERSITE DE GENEVE (50.0%)

24, rue du Général-Dufour

1211 Genève 4, CH y

**ECOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE
LAUSANNE (EPFL) (50.0%)**

72 Inventor/es:

DESCOUTS, PIERRE;

ARONSSON, BJÖRN-OWE;

GRÄTZEL, MICHAEL;

VIORNERY, CARINE y

PECHY, PETER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 267 862 T5

DESCRIPCIÓN

Implante intraóseo

- 5 La presente invención se refiere a un implante intraóseo cerámico seleccionado o metálico seleccionado que se va a aplicar a un hueso de un ser humano o de un animal, teniendo dicho implante una textura superficial lisa o rugosa, y donde dicha superficie se ha tratado al menos con un compuesto orgánico seleccionado que lleva al menos tres grupos de ácido fosfónico o un derivado del mismo, como se define adicionalmente en las reivindicaciones.
- 10 Las superficies metálicas seleccionadas dentro del significado de la presente invención están compuestas de metales tales como cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidables o aleaciones de los mismos. Se excluyen las superficies de titanio metálico y de aleación de titanio metálico.
- 15 Las superficies cerámicas dentro del significado de la presente invención están compuestas de un óxido metálico, carburo metálico, nitruro metálico, oxinitruro metálico, carbonitruro metálico y/u oxicarburo metálico. Dichos óxidos, carburos, nitruros, oxinitruros, carbonitruros u oxicarburos metálicos son los de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, , 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/u oxicarburo de titanio.
- 20 Los implantes conforme a la presente invención pueden utilizarse 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 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 se ha tratado 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 como elementos de anclaje permanente. En estas situaciones se precisa una "oseointegración" excelente en la 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 o encapsulación de tejido blando. La superficie de contacto obtenida entre el implante y el tejido óseo consiste normalmente en una capa proteica de un grosor aproximadamente 100 nm a 1 µm que impide que el tejido óseo entre en contacto molecular directo con el implante.
- 40 El estado actual de la técnica para los implantes intraóseos se basa en distintas estrategias, por ejemplo (i) la creación de una rugosidad 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.
- 45 Se sabe que una rugosidad 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 rugosidad 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.
- 50 El revestimiento de la superficie del implante con una hidroxiapatita artificial disminuye el tiempo de oseointegración. Sin embargo, es muy difícil, si no imposible, producir revestimientos de hidroxiapatita con una estabilidad prolongada sobre implantes que soportan una carga. A menudo, la superficie de contacto entre el revestimiento y el implante está alterada o los revestimientos se han desprendido.
- 55 El documento US-A-5.733.564 se refiere al uso de bisfosfonatos para el tratamiento de materiales intraóseos que incluyen implantes para utilizarse en cirugía antes de su introducción en el cuerpo humano.
- 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 se ha definido en el presente documento, se trata con al menos un compuesto
- 65

orgánico que lleva al menos un grupo de ácido fosfónico (-P(O)OH)₂) o un derivado del mismo, tal como se define más adelante en el presente documento, 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.

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 compuesta de un metal seleccionado o de una aleación metálica seleccionada o de una cerámica seleccionada, de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho metal o aleación metálica se selecciona de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidable o una aleación de los mismos, teniendo dicha superficie una textura suave o rugosa, que se caracteriza por que dicha superficie se ha tratado con al menos un compuesto orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico que lleva al menos tres grupos de ácido fosfónico o un derivado del mismo, que es un éster o una amida o una sal del mismo aceptable desde el punto de vista farmacéutico, tal como se describe en la reivindicación 1.

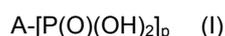
La presente invención se refiere además a un proceso para crear el implante conforme a la presente invención, que se caracteriza por que dicha superficie se trata con al menos un compuesto orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico que lleva al menos tres grupos de ácido fosfónico o un derivado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

La superficie metálica de un implante intraóseo que va a tratarse conforme a la presente invención está compuesta de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidable o una aleación de alguno de ellos. Dichos metales y las aleaciones metálicas para fabricar los implantes se describen, por ejemplo, en Breme et al., *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, Nueva 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, Suiza.

Alternativamente, la superficie del implante intraóseo que va a tratarse de acuerdo con la presente invención puede estar compuesta de una cerámica. Dichas superficies de cerámica son, por ejemplo, superficies metálicas que se han tratado térmica o químicamente o que se han tratado con un plasma o con otro método apropiado. Dichos tratamientos son conocidos y se han descrito en la bibliografía 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, , cobalto, níquel, aceros inoxidable 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. Una superficie de cerámica preferida que está compuesta de óxidos metálicos es la superficie de óxido de zirconio. Por ejemplo, en Breme et al., *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), 2ª edición, Plenum Press, Nueva York, pp. 117-140 y 169-183; o en 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, se encuentra información adicional.

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



o un derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico de los mismos, que es un éster o una amida o una sal de los mismos, donde A equivale a A₁ o a 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 estar interrumpido además por uno o más átomos de oxígeno y /o de azufre y /o de nitrógeno, que lleven p grupos de ácido fosfónico, donde

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

p es 3, 4, 5 o 6, preferiblemente 3, 4 ó 5, preferiblemente 3 ó 4; o

A_2 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 del Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β); o un residuo de una molécula de fármaco específica, donde cada residuo A_2 lleva p grupos de ácido fosfónico, y

5 p es 3 a 6, preferiblemente 3 ó 4, preferiblemente 3, cuando A_2 es un residuo de un aminoácido, de una secuencia de aminoácidos, de una proteína o de un polipéptido; o

p es 4, 5 o 6, preferiblemente 3, cuando A_2 es un residuo de una molécula de fármaco específica que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente se incluye en la definición dada para A_1 .

10

Se prefieren los compuestos (i) e (ii) de fórmula general (I):

15 (i) Si A tiene un significado de A_1 , entonces: cuando n es 1: p es 3 ó 4, preferiblemente 3; o cuando n es 2 a 10: p es 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 3, 4 ó 5, preferiblemente 3 ó 4, o cuando n es 11 a 70: p es 3, 4, 5 o 6, preferiblemente 3, 4 o 5, preferiblemente 3 o 4.

20 (ii) Si A tiene el significado de A_2 , entonces: p es 3-6, para el caso en que A_2 sea un residuo de una molécula de fármaco específica que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente se incluye en la definición dada para A_1 .

25

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

30

A_1 es preferiblemente un residuo de hidrocarburo saturado de la fórmula $-(C_nH_{2n+2-p})-$ donde n significa de 1 a 70, preferiblemente de 1 a 40, preferiblemente de 1 a 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.

35

Son ejemplos de compuestos de fórmula (I), donde A_1 es un residuo de un hidrocarburo saturado (por ejemplo, una cadena de alquilo con 1 a 70 átomos de carbono (C_1 - C_{70} -alquilo), los ácidos polifosfónicos como el 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 nonano-1,5,5,9-tetrafosfónico.

40

Son ejemplos de compuestos de fórmula (I), donde A_1 es un residuo de un hidrocarburo insaturado, los ácidos polifosfónicos insaturados.

45 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: 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.

50 Son ejemplos de compuestos de fórmula (I), donde A_2 es un residuo de una proteína o de un polipéptido, los compuestos en la forma de un Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β), en los que se incluyen todos los miembros de la superfamilia de factores de crecimiento y, en particular, TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 , TGF- β_4 y TGF- β_5 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 se ha modificado para contener un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo que es un éster o una amida o una sal del mismo. En este sentido el compuesto de fórmula (I) representa un Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β) como los definidos en los miembros de la superfamilia de factores de crecimiento, preferiblemente TGF- β_1 , TGF- β_2 , TGF- β_3 , TGF- β_4 y TGF- β_5 , en el que cada vez la cadena peptídica se ha modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo que es un éster o una amida o una sal del mismo.

55

60 Son ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde A es un residuo de una Proteína Morfogénica Ósea (BMP)(que es una subfamilia de la familia TGF) por ejemplo, los compuestos, 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 o BMP-13, tal como se ha hallado, por ejemplo, en J.M. Wozney et al., Science 242 (1988) 1528-1534; A.J.Celeste et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87 (1990) 9843-9847; E. Özkaynak et al., J.Biol. Chem. 267 (1992) 25220-25227; Takao et al., 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 se ha modificado para contener un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo que es un éster o una amida o una sal del mismo. En este sentido, el compuesto de fórmula (I) representa una proteína

65

morfogénica ósea (BMP), preferiblemente 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 se ha modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo que es un éster o una amida o una sal del mismo.

5 Son ejemplos de compuestos de fórmula (I) donde A_2 es un residuo de un aminoácido, los veinte aminoácidos principales, como se describe, 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 veinte aminoácidos principales, preferiblemente, arginina, glicina, ácido aspártico, alanina, valina, prolina, serina, treonina, cisteína o lisina, donde el aminoácido se ha modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo, que es un éster o una amida o una sal del mismo.

15 Los 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 que contienen RGDS, péptidos que contienen GRGDS, péptidos que contienen RGDV, péptidos que contienen RGDE y/o péptidos que contienen RGDT. Dichos péptidos se han descrito, por ejemplo, en Y. Hirano, J. Biomed. Materials Res., 25(1991), pp. 1523-1534 o en el documento 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 tales como el acoplamiento celular o 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 péptido que contiene RGDS, un péptido que contiene GRGDS, un péptido que contiene RGDV, un péptido que contiene RGDE y/o un péptido que contiene RGDT, que se ha modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo que es un éster o una amida o una sal del mismo.

25 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 de una proteína o de un polipéptido, preferiblemente un residuo de la superfamilia del Factor de Crecimiento Transformante (TGF- β), preferiblemente una proteína morfogénica ósea (BMP).

30 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 al menos un compuesto de fórmula (I) o con una mezcla de estos compuestos. El implante se limpia primero en un baño de limpieza para retirar de la superficie las moléculas o las impurezas no deseadas. Preferiblemente, el implante se tratará primero con un agente desengrasante, por ejemplo, con un disolvente orgánico, tal como, alcohol, cloroformo, y otro disolvente orgánico y/o un detergente inorgánico tal 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 ultrapura 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 condiciones controladas. Alternativamente, después del desengrasado, el implante puede tratarse adicionalmente en un plasma de descarga luminosa para limpiar la superficie. La superficie limpia del implante se trata después con al menos un compuesto de fórmula (I) o 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 cualquier método apropiado, como 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 de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ mol/10 ml a 5×10^{-2} mol/10 ml, preferiblemente de aproximadamente 5×10^{-4} mol/10 ml a $2,0 \times 10^{-2}$ 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 envasa con un material de envase plástico o metálico limpio, preferiblemente en un envase hermético al aire que preferiblemente se vacía o se llena con un gas inerte, tal como nitrógeno o un líquido inerte, tal como agua pura, tal como se ha definido con anterioridad. Dicha agua pura puede contener sales inorgánicas, preferiblemente sales alcalinas, tales como cloruros alcalinos, sulfatos, fosfatos, fosfonatos, preferiblemente sales de sodio y/o potasio, y/o compuestos de la fórmula (I) o un éster o una sal de los mismos, que corresponde preferiblemente a una concentración de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ mol/10 ml a 5×10^{-2} mol/10 ml, preferiblemente de aproximadamente 5×10^{-4} mol/10 ml a $2,0 \times 10^{-2}$ mol/10 ml de disolvente, que es preferiblemente agua destilada.

60 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 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. Se han sintetizado diferentes ácidos polifosfónicos, sales, ésteres y amidas, tales como los mencionados. 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 utilizarse 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 va a unir al tejido o huesos del cuerpo, puede tener una textura superficial 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 electromecanizado. Dichos materiales y procesos se han descrito en distintas publicaciones, por ejemplo, en B.-O. Aronsson et al., 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 a 70, preferiblemente 4 a 40, preferiblemente 4 a 22, las sales o los ésteres o las amidas de los mismos son nuevos. Son ejemplos de dichos compuestos el ácido butano-1,1,4-trifosfónico, el ácido pentano-1,1,5-trifosfónico, el ácido pentano-2,2,5-trifosfónico, el ácido hexano-2,2,6-trifosfónico, el ácido pentano-1,1,5,5-tetrafosfónico, el ácido heptano-1,4,4,7-tetrafosfónico o el ácido 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 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 hexano o benceno o tolueno seco.

La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura entre 30 °C y 125 °C, preferiblemente entre 40 °C 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 después el producto purificado de fosfito de triisopropilo que ha reaccionado con diisopropil-3-bromopropano. La mezcla obtenida de compuestos puede separarse después de manera convencional, por ejemplo, mediante 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 nonato-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 por que estos productos se hidrolizan para producir los ácidos análogos mediante su reflujo en un exceso molar de HCl durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 a 12 horas, preferiblemente 1 a 6 horas. Los compuestos se secan después 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 (compuesto de referencia) se sintetizó conforme a la patente americana 3.400.176 y al documento B. A. Arbusov, Pure Appl. Chem. 9(1967), pp. 307-353 y sus referencias. El compuesto se caracterizó 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 bibliografía O.T. Quimby et al., Metalated methylenephosphonate esters, preparation, characterization and synthetic applications, J. of organomet. Chem. 13, 199-207 (1968)).

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

De forma análoga, se sintetizaron ácido propano-1,3-difosfónico (compuesto de referencia), ácido etano-1,1,2-trifosfónico, ácido butano-1,1,4-trifosfónico, ácido pentano-1,1,5-trifosfónico, ácido pentano-2,2,5-trifosfónico, ácido hexano-2,2,6-trifosfónico, ácido pentano-1,1,5,5-tetrafosfónico o ácido heptano-1,4,4,7-tetrafosfónico.

Ejemplo 2

A) De manera convencional, se produjo un implante dental de titanio en forma de tornillo, que tenía un diámetro de 4 mm y una longitud de 10 mm. La superficie que se va a implantar en el cuerpo dispone de una superficie rugosa conforme al documento EP 0 388 575, que se consigue puliendo la superficie con un chorro de arena usando un tamaño de grano promedio de 0,25-0,5 mm, seguido de 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 aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 5 minutos, de manera que se obtiene una superficie rugosa de implante que es aproximadamente 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 se trató después químicamente con un plasma de nitrógeno para dar una superficie de nitruro de titanio tal como se describe en B.-O. Aronsson et al., J. Biomed. Mater. Res. 35(1997), pp. 49f. El implante tratado o la superficie tratada se sometió a ultrasonido en agua bidestilada durante 15 minutos a 30 °C, se lavó con agua pura seguido de ultrasonido en agua (tres veces) durante 10 minutos y después se lavó con hexano puro y se secó al vacío (10 mm Hg, temperatura ambiente).

B) El implante tal como se produjo en el apartado A) anterior, se puso después en una solución acuosa de (i) ácido metilendifosfónico (compuesto de referencia) [$1,5 \times 10^{-3}$ 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 dejó allí a temperatura ambiente durante 15 minutos. El implante se lavó después con agua pura.

Los implantes preparados conforme a las preparaciones B(i), B(ii), B(iii) y B(iv) se implantaron en la mandíbula superior de un cerdo enano. La oseointegración se midió como la torsión necesaria para separar el implante de la mandíbula donde se había oseointegrado. Se muestran resultados de ensayo comparativos del implante no tratado. Los resultados se dan en la tabla 1. Se obtuvieron resultados análogos para otros ácidos fosfónicos mencionados anteriormente en el presente documento. El análisis con XPS y ToF-SIMS indicó que se formaba una (mono) capa molecular en la superficie del implante así como en la superficie de nitruro de titanio, y que la rugosidad 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
Ensayo comparativo	20	60	100
* la torsión se da en Ncm como un valor promedio de tres medidas para cada ensayo			

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

Ejemplo 3

El ejemplo 2 se repitió, con la diferencia de que la superficie de titanio original del implante se trató con metano en un plasma de descarga luminosa de argón, de manera que se obtuvo una superficie de carburo de titanio. El tratamiento se realizó tal como se describe en B.-O. Aronsson et al., J. Biomed. Mater. Res (1997), pp. 49f. Se obtuvieron resultados de ensayo análogos a los indicados en la tabla 1.

Ejemplo 4

El ejemplo 2 se repitió, con la diferencia de que el implante era de zirconio, que tenía una superficie de óxido de zirconio, y que el compuesto conforme a la fórmula (I) era ácido de etano-1,1,3-trifosfónico que se había modificado ligando el extremo amina de una molécula de Glicina con uno de los grupos fosfonato. Se obtuvieron resultados de ensayo análogos a los indicados en la tabla 1.

Ejemplo 5

Los ejemplos 2 y 3 se repitieron, con la diferencia de que el compuesto conforme a la fórmula (I) era ácido etano-1,1,3-trifosfónico que se había modificado ligando el extremo amida de un polipéptido de unión celular GRGDS con uno de los grupos fosfonato. Se obtuvieron resultados de ensayo análogos a los indicados en la tabla 1.

Ejemplo 6

Los ejemplos 2 y 3 se repitieron, con la diferencia de que el compuesto conforme a la fórmula (I) era ácido etano-1,1,3-trifosfónico que se había modificado ligando el extremo amina (Metionina) de una proteína morfogénica ósea de tipo 2 (BMP-2) humana con uno de los grupos fosfonato, obteniéndose resultados de ensayo análogos a los indicados en la tabla 1.

REIVINDICACIONES

1. Implante intraóseo que se aplica a un hueso humano o animal, teniendo dicho implante una superficie compuesta de un metal seleccionado o de una aleación metálica seleccionada o una cerámica, donde dicho metal o aleación metálica se selecciona de cromo, niobio, tántalo, vanadio, zirconio, aluminio, cobalto, níquel, aceros inoxidables o una aleación de los mismos, teniendo dicha superficie una textura suave o rugosa, caracterizado por que dicha superficie se ha tratado 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, que es un éster, una amida o una sal de los mismos aceptable desde el punto de vista farmacéutico, que corresponde a la fórmula general (I):



donde A equivale a A₁ o a A₂, y

A₁ es un residuo de un hidrocarburo, saturado o insaturado, lineal o ramificado, con n átomos de carbono, donde dicho residuo puede ser sustituido por un grupo carboxilo y opcionalmente estar interrumpido además por uno o más átomos de oxígeno y /o de azufre y /o de nitrógeno, que lleven p grupos de ácido fosfónico, donde n es un número de 1 a 70, y

p es 3, 4, 5 o 6, o

A significa A₂ y

A₂ es un residuo de un aminoácido o de una secuencia de aminoácidos respectivamente de una proteína o de un polipéptido, o un residuo de una molécula de fármaco específica, donde cada residuo A₂ lleva p grupos de ácido fosfónico, y

p es de 3 a 6, cuando A₂ es un residuo de un aminoácido, de una secuencia de aminoácidos, de una proteína o de un polipéptido; o

p es 4, 5 o 6, preferiblemente 3, cuando A₂ es un residuo de una molécula de fármaco específica que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente se incluye en la definición dada para A₁.

2. Implante conforme a la reivindicación 1, caracterizado por que

n en el residuo A₁ es un número de 1 a 40, y

p en la fórmula (i) es 3, 4 o 5; o

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

p es 3, cuando A₂ es un residuo de una molécula específica de fármaco que originalmente no lleva ningún grupo fosfónico, que opcionalmente se incluye en la definición dada para A₁.

3. Implante conforme a la reivindicación 1, donde A tiene un significado de A₁, y: cuando n es 1: p es 3 o 4; o cuando n es de 2 a 10: p es 3, 4, 5 o 6; o cuando n es de 11 a 70; p es 3, 4, 5 o 6.

4. Implante conforme a la reivindicación 1, donde A tiene un significado de A₂, y: p es 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 se incluye en la definición dada para A₁.

5. Implante conforme a la reivindicación 1, donde A₁ es un residuo de hidrocarburo saturado de la fórmula $-(C_nH_{2n+2})_p$ donde n significa de 1 a 70.

6. Implante conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) es una sal alcalina.

7. Implante conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de un ácido polifosfónico, preferiblemente ácido etano-1,1,2-trifosfónico, ácido butano-1,1,4-trifosfónico, ácido pentano-1,1,5-trifosfónico, ácido pentano-2,2,5-trifosfónico, ácido hexano-2,2,6-trifosfónico, ácido pentano-2,2,5-trifosfónico, ácido hexano-2,2,6-trifosfónico, ácido pentano-1,1,5,5-tetrafosfónico, ácido heptano-1,4,4,7-tetrafosfónico, ácido propano-1,1,3,3-tetrafosfónico, o ácido nonano-1,5,5,9-tetrafosfónico o de un ácido polifosfónico insaturado.

8. Implante conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado por que el éster aceptable desde el punto de vista farmacéutico es el fosfonato de isopropilo o el éster de fosfonato de etilo.

9. Implantes conforme a la reivindicación 8, caracterizados por que el éster se selecciona del grupo de 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.

- 5 10. Implante conforme a la reivindicación 1, en que el compuesto de fórmula (I) representa un Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β) tal como se ha definido por los miembros de la superfamilia de factores de crecimiento, seleccionado de 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 de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo.
- 10 11. Implante conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) representa una proteína morfogénica ósea (BMP), seleccionada de 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 se ha modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo.
- 15 12. Implante conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de uno de los veinte aminoácidos principales, donde el aminoácido se ha modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo.
- 20 13. Implante conforme a la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) es un péptido que contiene RGD, seleccionado de un péptido que contiene RGDS, un péptido que contiene GRGDS, un péptido que contiene RGDV, un péptido que contiene RGDE y/o un péptido que contiene RGDT, que se ha modificado para contener al menos un grupo de ácido alquilfosfónico o un derivado del mismo.
- 25 14. Proceso para la producción del implante conforme una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado por que dicha superficie se trata con al menos un compuesto orgánico aceptable desde el punto de vista farmacéutico de fórmula (I) o una sal o un éster o una amida del mismo.
- 30 15. Implantes conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 en forma de tornillos, placas, clavos y agujas.
16. Un material de envase plástico o metálico hermético al aire que opcionalmente se vacía o se llena con un gas inerte o un líquido inerte que contiene un implante conforme a la reivindicación 15.
17. Un envase conforme a la reivindicación 16, caracterizado por que dicho envase se llena con agua pura que contiene una sal inorgánica y/o un compuesto de la fórmula (I) o una sal o un éster del mismo, que corresponde preferiblemente a una concentración de aproximadamente $1,0 \times 10^{-5}$ mol/10 ml a 5×10^{-2} mol/10 ml de agua.