

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 485**

51 Int. Cl.:

A61K 6/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06804812 .3**

96 Fecha de presentación: **17.10.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1940339**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.07.2008**

54 Título: **Implante dental y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:
27.10.2005 CH 17232005

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.04.2012

73 Titular/es:
**THOMMEN MEDICAL AG
HAUPTSTRASSE 26D
4437 WALDENBURG, CH**

72 Inventor/es:
**SCHLOTTIG, Falko;
SCHNABELRAUCH, Matthias y
KAUTZ, Armin, Rex**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 379 485 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).

DESCRIPCIÓN

Implante dental y procedimiento para su fabricación

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un implante dental que presenta un recubrimiento al menos por zonas en áreas superficiales que en el estado implantado se encuentran en contacto con tejido duro y/o blando.

Estado de la técnica

10 Las partes heridas o dañadas del tejido duro y/o blando del cuerpo humano se regeneran del mejor modo usándose tejido duro y/o blando del propio cuerpo. Por diversos motivos esto no es siempre posible y, por lo tanto, en muchos casos se usa material sintético como material de sustitución temporal (biodegradable o que puede retirarse después de la operación) o permanente.

Actualmente se usan los más diversos implantes para la introducción en tejido duro y/o blando. Entre los pequeños implantes que se usan clínicamente de manera satisfactoria desde hace muchos años figuran los implantes dentales que se introducen en la mandíbula para colocar dientes artificiales o prótesis.

15 Para el anclaje de los implantes y la compatibilidad de los implantes en la superficie de contacto de la superficie del implante / tejido adyacente, tiene una gran importancia la superficie del implante dental. Mediante un cambio de la superficie del implante dental puede acelerarse el proceso de curación.

20 Para el tratamiento de la superficie y la estructuración de la superficie se usan los más diversos métodos, véase por ejemplo Titanium in Medicine, Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications Series: Engineering Materials, (Brunette, D.M.; Tengvall, P.; Textor, M.; Thomsen, P. (Eds.)); y las referencias citadas en el mismo.

Está bien establecido por ejemplo el aumento de la rugosidad (para muchos véase Titanium in Medicine, Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications Series: Engineering Materials, (Brunette, D.M.; Tengvall, P.; Textor, M.; Thomsen, P. (Eds.))).

25 Además existen trabajos que describen la modificación química de superficies de implante dental para lograr una mejor conexión del hueso a la superficie del implante dental (por ejemplo D. Buser, N. Broggini, M. Wieland, R. Schenk, A. Denzer, D. Cochran, B. Hoffmann, A. Lussi, S. Steinemann, J.Dent.Res. 83 (7): 529-533, 2004).

Planteamientos más recientes son modificaciones farmacéuticas de la superficie para acelerar la osteointegración del implante dental y/o promover o estimular la regeneración del tejido duro y/o blando circundante, por ejemplo con factores de crecimiento.

30 Otros grupos de medicamentos interesantes para la modificación farmacéutica de la superficie son productos farmacéuticos que se han desarrollado para el tratamiento sistémico de la osteoporosis, tales como por ejemplo calcitonina, ranelato de estroncio y distintos bisfosfonatos.

35 Los bisfosfonatos pueden concebirse como análogos estructurales del pirofosfato en los que el grupo P-O-P está sustituido por un grupo P-C-P enzimáticamente estable. Mediante sustitución de los átomos de hidrógeno en el átomo de C del grupo P-C-P puede accederse a bisfosfonatos con elementos estructurales y propiedades diferentes. Bisfosfonatos conocidos, autorizados para la aplicación clínica, son por ejemplo ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido clodrónico o ácido etidrónico. En la Medicina se han establecido bisfosfonatos para el tratamiento de osteopatías metabólicas, especialmente hipercalcemias asociadas con tumores, metástasis óseas osteolíticas así como osteoporosis inducidas por glucocorticoides y tras la menopausia. En función de su estructura, los bisfosfonatos conocidos se diferencian en parte claramente en su eficacia terapéutica. Presentan un elevado efecto terapéutico especialmente aquellos bisfosfonatos que en la unidad estructural presentan entre los dos átomos de fósforo una función amino. En lo siguiente estos compuestos se denominan como amino-bisfosfonatos.

45 El efecto farmacológico de los bisfosfonatos se basa en una alta afinidad hacia las estructuras de fosfato de calcio de la superficie ósea, a consecuencia de lo cual se inhiben las células que degradan los huesos (osteoclastos), lo que lleva a una disminución de la reabsorción ósea y al mismo tiempo a una reactivación de las células que generan los huesos (osteoblastos). Debido a la farmacocinética especial de los bisfosfonatos ha de preferirse una terapia local a la administración sistémica.

50 Basándose en este estado de conocimiento, en los últimos años se han realizado numerosas investigaciones, en las que se investigaron la inmovilización de bisfosfonatos seleccionados en implantes de tejido duro así como su repercusión sobre el crecimiento interno del implante respectivo.

De este modo, por ejemplo en el documento US 5.733.564, se describió el recubrimiento de materiales (endoprótesis, tornillos, clavos, etc.) con disoluciones acuosas de bisfosfonato con el objetivo de acelerar la

reconstitución ósea alrededor del implante. La mala adherencia de los bisfosfonatos a las superficies metálicas y su solubilidad en agua representan sin embargo una desventaja de este modo de proceder.

5 Yoshinari y col. (Biomaterials 23 (2002), 2879-2885) mostraron, por medio de estudios *in vivo*, que los implantes dentales de titanio puro recubiertos con fosfato de calcio que se impregnaron con una disolución acuosa de pamidronato, presentan una osteogénesis mejorada en la superficie del implante dental, en relación a los implantes no impregnados con pamidronato. Debido a la alta afinidad de los bisfosfonatos hacia sustratos que contienen iones calcio, las superficies de fosfato de calcio representan un posible sustrato para la inmovilización de bisfosfonatos, dado que sobre estas superficies se da la biodisponibilidad de los bisfosfonatos y por lo tanto su eficacia terapéutica mediante interacción con iones calcio en mayor medida que sobre superficies libres de iones calcio en su mayor parte.

10 El documento WO-A-02/04038 describe una variante adicional de la inmovilización de bisfosfonatos en recubrimientos que contienen hidroxiapatita de implantes óseos. Dado que los implantes metálicos desempeñan un papel dominante en el campo del tejido duro y, por otro lado, un recubrimiento de fosfato de calcio de superficies metálicas conlleva elevados gastos de fabricación, en los últimos tiempos se realizaron numerosos intentos de modificar materiales metálicos para implantes de modo que se posibilite sobre ellos una inmovilización de bisfosfonato eficaz.

15 Así se conocieron trabajos en los que se introducen iones calcio por medio del implante de haz de electrones en la superficie de implantes de titanio (documento JP 2000070288, H. Kajiwara y col. Biomaterials 26 (2005), 581-587), para lograr una adherencia mejorada de los bisfosfonatos. No obstante, este procedimiento tiene la desventaja de un elevado coste del equipo.

20 Otros trabajos se dedican a la deposición electrolítica de etidronato de calcio sobre titanio puro (K. Duan y col. J. Biomed. Mater. Res.: Appl. Biomater. 72B (2005), 43-51), en los que si bien se podían depositar películas delgadas de bisfosfonato, sin embargo presentan inhomogeneidades y mostraban al secarse fenómenos de contracción.

25 En el documento WO-A-2005/018699 se describen implantes metálicos recubiertos con bisfosfonato que se fabrican de manera que en primer lugar se inmoviliza una capa de proteína, por ejemplo de fibrinógeno, sobre la superficie metálica. A esta capa de proteína, por ejemplo a través de grupos carboxilo libres, se unen covalentemente a través de grupos funcionales reactivos a continuación, por ejemplo a través de activación química de los grupos carboxilo, uno o varios bisfosfonatos. Una desventaja esencial de este método se basa en el uso de reactivos tóxicos en la inmovilización o reticulación de la capa de proteína y la conexión covalente del bisfosfonato.

30 Adicionalmente se indica el documento WO 2005/094784 A que describe disoluciones médicas bioadhesivas que contienen bisfosfonatos o sus sales en conexión con monolaurato de polioxietileno sorbitano (Tween 20) o compuestos similares, así como su uso en la implantología oral. En la descripción de este documento se afirma que mediante la disolución propuesta se logra una mejor disponibilidad de los bisfosfonatos en el sitio de acción así como una eficacia prolongada. Estos efectos se justifican por los autores especialmente por una buena adherencia (bioadhesividad) de la disolución tanto sobre la superficie del implante como sobre el tejido circundante y se mencionan como característica distintiva con respecto al estado de la técnica. Es decir el principio en el que se basa esta revelación consiste en un reajuste de las propiedades superficiales de implante y tejido (véanse los perfiles tensiométricos indicados) mediante la adición de una sustancia tensioactiva en forma de monolaurato de polioxietileno sorbitano tal como por ejemplo Tween 20. Entre otras cosas en este documento, además del humedecimiento del sitio corporal del implante, se propone humedecer un implante con la disolución indicada e implantarlo en estado humedecido.

Exposición de la invención

35 La invención se basa, por lo tanto, entre otras cosas, en el objetivo de proporcionar un implante dental mejorado que muestre por ejemplo una osteointegración, o integración ósea, adecuada así como libre de complicaciones, y que no obstante pueda fabricarse en un procedimiento sencillo y rentable.

40 Una solución de este objetivo se consigue por ejemplo porque el implante dental presenta un recubrimiento al menos por zonas en áreas superficiales que en el estado implantado se encuentran al menos indirectamente en contacto con tejido duro y/o blando. En este contexto, al menos indirectamente en contacto significa que el recubrimiento puede estar directamente en contacto con el tejido duro y/o blando, o también a través de canales, aberturas y/o una capa o capas adicionales, que no influyan ni modifiquen, o sólo de manera insignificante, la característica de liberación descrita a continuación del bisfosfonato. Este recubrimiento contiene tanto al menos un amino-bisfosfonato según la reivindicación 1, como al menos un componente anfífilo y/o un componente polimérico iónico soluble en agua según la reivindicación 1.

45 También son posibles mezclas de diferentes amino-bisfosfonatos de este tipo así como mezclas de diferentes componentes anfífilos o componentes poliméricos iónicos solubles en agua.

50 Como sustituyentes para el grupo alquilo de Y se tienen también en cuenta derivados de amonio C2-C5 catiónicos tales como por ejemplo $N(CH_2CH_3)_3$.

Y es un grupo alquilo C1 - C7 lineal sustituido con NH₂, N(CH₃)₂, NH(CH₃), N(CH₃)₃, piridinilo o imidazolilo. El componente anfífilo es un carboxilato de alquilo C10-C20 lineal no sustituido o sulfato de alquilo.

5 Uno de los núcleos de la invención consiste por lo tanto en mezclar o unir el bisfosfonato, que sin medidas específicas debido a la gran solubilidad es demasiado móvil en disoluciones acuosas y tras la instalación del implante se eliminaría rápidamente de la superficie, en una sal mixta con un segundo componente, lo que lleva a que esta sal mixta, que presenta una solubilidad esencialmente baja en agua, y por lo tanto también en el entorno fisiológico tras la instalación del implante, por tanto pueda ejercer la eficacia durante un periodo de tiempo esencialmente más largo en la superficie de contacto decisiva. Se establece que con el uso del recubrimiento según la invención esta garantizada sorprendentemente la disponibilidad del bisfosfonato contenido en el recubrimiento en la superficie del implante o en el entorno directo del implante durante de varios días a semanas. Sorprendentemente esto puede conseguirse mediante una elección específica de componentes añadidos. El componente anfífilo o el bisfosfonato y el componente polimérico iónico soluble en agua se encuentran como sal mixta (el componente anfífilo es asimismo iónico) con baja solubilidad en agua, y se muestra que mediante el uso del componente anfífilo o polimérico iónico soluble en agua puede conseguirse una adherencia sorprendentemente buena del bisfosfonatos, sobre materiales de implante dental habituales. En el caso del recubrimiento se trata de manera preferente de un recubrimiento seco.

20 En contraposición al estado de la técnica mencionado al principio, que recomienda para la aplicación por ejemplo disoluciones acuosas de bisfosfonato, la presente invención se basa por lo tanto en la consideración de que la liberación de un principio activo de bajo peso molecular a partir de un recubrimiento de implante al medio circundante, en el caso de un implante medio acuoso, se determina esencialmente por su difusión a partir de la capa seca al entorno, y que esta liberación se determina a su vez por la solubilidad del principio activo en el medio acuoso circundante. Los bisfosfonatos son por regla general compuestos adecuadamente solubles en agua, de modo que ha de contarse con una difusión rápida a partir de un humedecimiento e igualmente a partir de un recubrimiento seco y, por lo tanto, con un pequeño retardo del principio activo en el sitio de acción. Por lo tanto, uno de los pensamientos centrales de la presente invención es transformar el principio activo originalmente ya como disolución o que se encuentra en una forma de sal ligeramente soluble y usado de esta manera de forma correspondiente al estado de la técnica, en una forma de sal difícilmente soluble en una capa seca. La disponibilidad del principio activo se determina entonces mediante un equilibrio de solubilidad entre principio activo libre original y el principio activo que se encuentra en forma de una sal insoluble. Cuando ahora se difunde a partir del recubrimiento en el medio acuoso el principio activo libremente disponible de manera correspondiente al producto de solubilidad de la sal de principio activo difícilmente soluble, el equilibrio se desplaza a favor del principio activo libre y de esta manera tiene lugar una liberación paulatina del principio activo a partir de la sal de principio activo difícilmente soluble. En otras palabras, un equilibrio de solubilidad desplaza al equilibrio de difusión y la eliminación del principio activo a partir de la sal de principio activo difícilmente soluble reemplaza a la difusión como etapa determinante de la velocidad de la liberación de principio activo. Un requisito para la aplicación de este concepto es la capacidad de los bisfosfonatos para formar en medio acuoso sales difícilmente solubles con componentes de reacción aniónicos o catiónicos correspondientes, del componente iónico anfífilo o polimérico iónico soluble en agua propuesto según la invención.

40 En las sales mencionadas de amino-bisfosfonatos y del componente iónico anfífilo, es decir aniónico, específicamente los alcano-sulfatos o -carboxilatos de cadena larga, el respectivo bisfosfonato forma el componente catiónico y el componente iónico anfífilo o polimérico iónico soluble en agua, específicamente el carboxilato o alcano-sulfato de cadena larga respectivo, el componente aniónico. Se descubrió además que mediante la adición simultánea o posterior de una sal soluble en agua tal como por ejemplo de una sal de calcio o de estroncio puede reducirse adicionalmente la solubilidad en agua de la sal en cuestión a partir de amino-bisfosfonatos y sales de ácido carboxílico de cadena larga o alcano-sulfatos de cadena larga. Es también según la invención el uso de ácidos carboxílicos de cadena larga así como de ácidos alquil-sulfúricos de cadena larga en lugar de las formas de sal solubles en agua correspondientes.

50 La invención se basa además, tal como ya se mencionó anteriormente, en el hallazgo sorprendente de que los amino-bisfosfonatos forman en agua, con los polímeros iónicos solubles en agua reivindicados, que se derivan de (bio)polímeros biológicamente tolerables en sí conocidos en forma de polisacáridos, sales de bisfosfonato-polímero poco solubles, que asimismo se adhieren a superficies no metálicas o metálicas, sin que sean necesarios otros agentes de formación de capas o un vehículo (portador). Las sales mencionadas a partir de amino-bisfosfonatos y ácidos carboxílicos de cadena larga o alcano-sulfatos de cadena larga así como las sales de bisfosfonato-polímero mencionadas son adecuadas como recubrimientos para superficies no metálicas o metálicas y liberan de manera retardada bisfosfonato en el medio acuoso.

55 Es por ejemplo según la invención que las sales mencionadas a partir de amino-bisfosfonatos y ácidos carboxílicos de cadena larga o alcano-sulfatos de cadena larga así como las sales de bisfosfonato-polímero mencionadas pueden aplicarse como suspensiones finamente distribuidas a partir de agua o disolventes orgánicos sumamente volátiles, tales como por ejemplo a partir de cloroformo o mezclas de cloroformo mediante un procedimiento de recubrimiento, es decir por ejemplo mediante inmersión, pulverización o goteo sobre superficies no metálicas o metálicas, formando recubrimientos muy adherentes.

60

- 5 En el caso del recubrimiento se trata de un recubrimiento que se encuentra sin vehículo adicional o portador adicional. En otras palabras el recubrimiento está compuesto esencialmente o incluso completamente sólo por las sales mixtas mencionadas. Esto simplifica esencialmente la fabricación de implantes de este tipo. En concreto se muestra sorprendentemente que las sales mixtas propuestas, en contraposición a otros principios activos, pueden aplicarse directamente como recubrimiento, y no es necesario un vehículo o un portador específico adicional.
- El recubrimiento puede aplicarse en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o aplicación por goteo sobre la superficie que va a recubrirse y, tras la evaporación o volatilización del disolvente se forma un recubrimiento que contiene bisfosfonato poco soluble en agua mediante la formación de sal *in situ*.
- 10 Es decir, el recubrimiento se caracteriza, entre otras cosas, de manera preferente porque, tras la introducción en el tejido humano o animal o en el hueso humano o animal cede el bisfosfonato de manera retardada a lo largo de un periodo de tiempo más largo al entorno inmediato del implante o despliega la eficacia en el entorno no inmediato del implante.
- 15 Según una primera forma de realización preferida, la mezcla o la sal mixta está provista de una solubilidad en agua pura inferior a 1 mg/ml a temperatura ambiente, de manera especialmente preferente en el intervalo de 0,05 – 0,9 mg/ml a temperatura ambiente.
- 20 Una forma de realización preferida adicional se caracteriza porque en el caso del bisfosfonato se trata de ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido neridrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido olpadrónico, ácido ibandrónico, ácido minodrónico o ácido cimadrónico o una mezcla y/o sales alcalinas o alcalinotérreas de los mismos. Han resultado especialmente eficaces los componentes ya mencionados ácido pamidrónico y/o ácido alendrónico opcionalmente en forma de la sal alcalina o alcalinotérrea, así por ejemplo alendronato de sodio o pamidronato de sodio. En general se prefiere cuando el bisfosfonato se encuentra en la forma de ácido fosfónico libre, la forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio y/o estroncio.
- 25 En el caso del componente anfífilos, que en la sal mixta con el bisfosfonato facilita una solubilidad reducida del bisfosfonato, de al menos un componente seleccionado del grupo de los sulfatos de alquilo o carboxilatos de alquilo C10-C20 lineales no sustituidos o sus sales alcalinas o alcalinotérreas, de manera especialmente preferente de laurato, estearato, palmitato, miristato, oleato, behenato, dodecilsulfato, preferentemente como sales alcalinas o alcalinotérreas o mezclas de los mismos.
- 30 En el caso del componente polimérico iónico soluble en agua, que en la sal mixta con el bisfosfonato facilita una solubilidad reducida del bisfosfonato, se trata según la invención de un componente polimérico con grupos aniónicos libres, que se derivan de biopolímeros biológicamente tolerables. Se trata de derivados carboxilados, carboximetilados, sulfatados o fosforilados de polisacáridos naturales, de manera especialmente preferente de polisacáridos seleccionados de dextrano, pululano, quitosano, almidón o celulosa o mezclas de los mismos.
- 35 Preferentemente, el bisfosfonato seleccionado de manera especialmente preferente como amino-bisfosfonato y el componente anfífilos seleccionado de manera especialmente preferente como alquilsulfato o alquilcarboxilato se encuentra en el recubrimiento en una relación molar entre 10 : 1 y 1 : 5, de manera especialmente preferente en una relación molar de desde 2 : 1 hasta 1 : 2. De manera correspondiente el bisfosfonato seleccionado como amino-bisfosfonato y el componente polimérico iónico soluble en agua se encuentra en el recubrimiento de manera preferente en una relación molar entre 10 : 1 y 1 : 5, de manera especialmente preferente en una relación molar de desde 2 : 1 hasta 1 : 2, en cada caso con respecto a los grupos amino del bisfosfonato que contiene grupos amino usado y los grupos aniónicos presentes del componente polimérico.
- 40 Un recubrimiento de este tipo puede aplicarse sobre una superficie lisa, porosa y/o rugosa. La estructura superficial puede fabricarse a este respecto mediante procedimientos mecánicos (por ejemplo chorros de arena) y/o mediante procedimientos químicos (por ejemplo tratamiento con ácido).
- 45 En principio, este recubrimiento puede aplicarse sobre implantes dentales según el estado de la técnica, así por ejemplo sobre un implante dental de base metálica y/o cerámica. A este respecto se muestra que el recubrimiento no depende de una capa subyacente específica o de un vehículo/portador adicional, para inmovilizar el bisfosfonato, lo que simplifica esencialmente y hace más rentable la fabricación. De manera correspondiente el recubrimiento puede aplicarse directamente y sin capa intermedia sobre un implante dental de este tipo. En el caso del implante dental se trata por ejemplo de un implante dental a base de cerámicas de fosfato de calcio, biovidrio, cerámicas de vidrio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, polímeros orgánicos o materiales compuestos de los materiales mencionados, o a base de titanio puro, aleaciones de titanio, aleaciones de cobalto y cromo o acero fino, o a base de elementos nativos tales como colágeno, gelatina o materiales de origen alogénico.
- 50 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un implante dental, especialmente del tipo que se describió anteriormente. A este respecto se prepara una suspensión o disolución, que contiene tanto un bisfosfonato de fórmula general, tal como se indicó anteriormente, como al menos un componente
- 55

5 anfífilos, tal como se indicó anteriormente, y/o un componente polimérico iónico soluble en agua, tal como se indicó anteriormente, y el recubrimiento se aplica mediante inmersión, pulverización o aplicación por goteo de esta suspensión o disolución (o de la mezcla de disolventes o de agentes de suspensión) sobre la superficie que va a recubrirse del implante dental y tras la evaporación o volatilización del disolvente o agente de suspensión (o mezcla de disolventes o de agentes de suspensión) se forma un recubrimiento poco soluble en agua.

10 A este respecto, el recubrimiento puede prepararse o bien de manera que en una primera etapa de recubrimiento se aplica una disolución por ejemplo de un amino-bisfosfonato en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o aplicación por goteo sobre la superficie que va a recubrirse y tras la evaporación o volatilización del disolvente en una segunda etapa de recubrimiento se aplica un componente anfífilos y/o polimérico en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o aplicación por goteo sobre la superficie que va a recubrirse y tras la evaporación o volatilización del segundo disolvente mediante la formación de sal *in situ* se forma un recubrimiento que contiene bisfosfonato poco soluble en agua.

15 Pero también es posible preparar los dos componentes en primer lugar en una disolución acuosa, precipitarlos en la misma, y a continuación aplicarlos junto con un disolvente o agente de suspensión adecuado con los métodos mencionados. Así por ejemplo el bisfosfonato y el componente anfífilos y/o el componente polimérico iónico soluble en agua puede prepararse mezclándose bisfosfonatos disueltos en agua con el componente anfífilos disuelto en agua o componente polimérico iónico soluble en agua y, opcionalmente tras la adición de sales adicionales, tales como por ejemplo cloruro de calcio, aislándose el producto de precipitación como sal mixta, y disolviéndose a continuación esta sal mixta en un disolvente o agente de suspensión (por ejemplo disolventes orgánicos tales como cloroformo o también agua) o mezcla de disolventes o de agentes de suspensión o suspendiéndose en los mismos. 20 La sal adicional, que se usa para la precipitación puede usarse a este respecto por ejemplo en una relación de bisfosfonato : sal adicional de en el intervalo de 1 : 2 a 2 : 1.

25 El secado de los implantes recubiertos puede realizarse mediante un procedimiento de secado conocido, es decir por ejemplo mediante secado en corriente de gas o con la aplicación de presión negativa y/o temperatura elevada. Es según la invención que la aplicación de las dos disoluciones puede realizarse también en orden invertido. De manera preferente también es posible aplicar la sal mixta sobre un implante calentado, por ejemplo a una temperatura del implante de más de 70 grados Celsius.

30 Según la invención, con las composiciones que contienen bisfosfonato descritas pueden recubrirse superficies de implante dental no metálicas y metálicas. En el primer caso se prefieren especialmente materiales de óxido de aluminio-óxido de zirconio o mezclas de estas cerámicas y polímeros. En el segundo caso consisten en aleaciones de metal o metales puros habituales en la Medicina, tales como por ejemplo titanio puro, aleaciones de titanio, aleaciones de cobalto-cromo o acero fino. Se prefiere especialmente el uso de implantes con superficie estructurada.

35 Según una forma de realización preferida del procedimiento según la invención las concentraciones de las disoluciones de recubrimiento que contienen el amino-bisfosfonato y el componente anfífilos y/o el componente polimérico se seleccionan de modo que en el recubrimiento que se genera mediante formación de sal *in situ* el (amino-)bisfosfonato y el componente anfífilos o el componente polimérico se encuentren en una relación molar entre 10 : 1 y 1 : 5, preferentemente entre 2 : 1 y 1 : 2.

40 Como disolvente o agente de suspensión o mezcla de disolventes o de agentes de suspensión pueden usarse además de agua uno o varios disolventes y/o agentes de suspensión orgánicos, así por ejemplo cloroformo como agente de suspensión o una mezcla de cloroformo y trietilenglicol en la relación de 97,5 : 2,5 como disolvente.

Además la presente invención se refiere a una composición que contiene bisfosfonato con baja solubilidad en medio acuoso, en forma de una sal mixta. Esta composición contiene tanto un amino-bisfosfonato, como al menos un componente anfífilos.

45 A este respecto Y del amino-bisfosfonato es un grupo alquilo C1 - C7 lineal sustituido con NH₂, N(CH₃)₂, NH(CH₃), N(CH₃)₃, piridinilo o imidazolilo. Además el componente anfífilos es un carboxilato de alquilo C10 - C20 lineal no sustituido o sulfato de alquilo.

50 A este respecto, la sal mixta está provista de manera preferente de una solubilidad en agua pura inferior a 1 mg/ml a temperatura ambiente, de manera especialmente preferente en el intervalo de inferior a 0,05 – 0,9 mg/ml a temperatura ambiente. Preferentemente, en el caso del bisfosfonato se trata de ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido neridrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido olpadrónico, ácido ibandrónico, ácido minodrónico o ácido cimadrónico o una mezcla y/o sales alcalinas o alcalinotérricas de los mismos, prefiriéndose especialmente ácido pamidrónico y/o ácido alendrónico opcionalmente en forma de la sal alcalina o alcalinotérrica, y de manera especialmente preferente el bisfosfonato se encuentra en la forma de ácido fosfónico libre, la forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio y/o estroncio. Además en el caso del componente anfífilos se trata 55 de al menos un componente seleccionado del grupo de los sulfatos de alquilo o carboxilatos de alquilo C8-C20 lineales no sustituidos o sus sales alcalinas o alcalinotérricas, preferentemente de laurato, estearato, palmitato, miristato, oleato, behenato, dodecilsulfato preferentemente como sales alcalinas o alcalinotérricas o mezclas de los mismos, o en el caso del componente polimérico iónico soluble en agua se trata de un componente polimérico con

grupos aniónicos libres, que se derivan de biopolímeros biológicamente tolerables, tratándose en el caso del componente polimérico iónico soluble en agua de derivados carboxilados, carboximetilados, sulfatados o fosforilados de polisacáridos naturales, de manera especialmente preferente de polisacáridos seleccionados de dextrano, pululanos, quitosano, almidón o celulosa o mezclas de los mismos.

- 5 Además la presente invención se refiere a un uso de una composición, tal como se describió anteriormente, para el recubrimiento de superficies de implante dental no metálicas (poliméricas, cerámicas, u otras), metálicas o nativas, pudiendo ser las superficies de implante dental lisas, estructuradas y/o porosas.

Otras formas de realización preferidas de la invención se desprenden de las reivindicaciones dependientes.

Breve explicación de la figura

- 10 La invención se explicará en detalle a continuación por medio de ejemplos de realización en relación con la figura. La figura 1 muestra el par de afloje para implantes con diferentes superficies.

Rutas para la realización de la invención

- 15 Los siguientes ejemplos sirven para explicar en detalle la invención sin limitarla. Variaciones de los ejemplos de realización presentados, tal como se abarcan por las reivindicaciones siguientes, se encuentran accesibles para el experto en el contexto de sus conocimientos especializados técnicos, y de manera correspondiente los ejemplos de realización mostrados a continuación no se expondrán para limitar el ámbito de protección concedido por las reivindicaciones sino sólo para apoyo.

Preparación de una sal de estearato de ácido alendrónico

- 20 100 mg (0,3076 mmol) de alendronato de sodio se disuelven en 10 ml de agua a 80 °C y se añaden a una disolución de 94,3 mg (0,3076 mmol) de estearato de sodio en 5 ml de agua (disueltos a 80 °C). La suspensión lechosa que se forma a este respecto se agita durante 18 horas a 80 °C en condiciones inertes. La suspensión se centrifuga a continuación durante 10 min a 14000 rpm. Tras retirar el sobrenadante se lava el precipitado con agua destilada y se seca en desecador a vacío (1,0 mPa) a temperatura ambiente al menos durante 2 días. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 30%.

Preparación de un estearato-pamidronato de calcio

- 25 Se disuelven 20 mg (0,0717 mmol) de pamidronato de disodio en 5 ml de agua y 21,97 mg (0,0717 mmol) de estearato de sodio en 5 ml de agua a en cada caso 80 °C. Las dos disoluciones transparentes se mezclan y se agitan durante 30 min a 80 °C. Tras la adición de disolución de cloruro de calcio 1 M (relación de pamidronato : estearato : $\text{CaCl}_2 = 1 : 1 : 1$) se forma una suspensión blanca lechosa, que se agita durante 18 horas a 80 °C en condiciones inertes. A continuación se centrifuga el precipitado (14000 rpm; 10 min) y se retira el sobrenadante. El precipitado restante se lava una vez con agua destilada. El producto final se seca en el desecador a vacío (1,0 mPa) al menos durante 2 días. El estearato-pamidronato de calcio se obtiene con un rendimiento del 69,3%.
- 30

Preparación de dodecilsulfato de ácido alendrónico

- 35 100 mg (0,3076 mmol) de alendronato de sodio se disuelven en 10 ml de agua a temperatura ambiente y se añaden a una disolución de 88,7 mg (0,3076 mmol) de dodecilsulfato de sodio (SDS) en 5 ml de agua (disueltos a TA) y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de disolución de cloruro de calcio 1 M en la relación alendronato : SDS : $\text{CaCl}_2 = 1 : 1 : 1$ precipita un precipitado blanco. La suspensión se agita durante otras 18 horas a temperatura ambiente. Tras la centrifugación (14000 rpm; 10 min) se retira el sobrenadante transparente y se lava el precipitado con agua destilada. El producto final se seca en el desecador a vacío (10 mbar) a temperatura ambiente al menos durante 2 días. El rendimiento obtenido de dodecilsulfato de ácido alendrónico asciende al 88,4%.
- 40

Preparación de una sal de calcio-ácido alendrónico-carboximetildextrano

- 45 Se mezclan 50 mg (0,15378 mmol) de alendronato de sodio (disuelto en 4 ml de agua) con 22,98 mg (0,1038 mmol) de carboximetildextrano (CMD) con un grado de sustitución de 0,74, disueltos en 1 ml de agua, y se agitan durante 30 min a temperatura ambiente. Tras la adición de disolución de cloruro de calcio 1 M en la relación de alendronato : CMD : $\text{CaCl}_2 = 2 : 1 : 2$ se formó un precipitado lechoso blanco. La suspensión se agitó otras 18 horas a temperatura ambiente. Tras la centrifugación (14000 rpm; 10 min) se tomó el sobrenadante transparente y se lavó el precipitado restante con agua destilada. El producto final se seca en el desecador a vacío (10 mbar) a temperatura ambiente al menos durante 2 días. La relación de alendronato con respecto a CMD se varió desde 2 : 1 hasta 1 : 2. Los rendimientos de las mezclas madres respectivas ascendieron al 54,2% para 2 : 1, al 44,8% para 1 : 1 y al 12,2% para 1 : 2.
- 50

Recubrimiento de implantes dentales

Un implante dental a base de titanio se raspó en primer lugar en un procedimiento de chorro de arena y de mordiente con ácido en las partes expuestas al hueso. A continuación se preparó una suspensión de la sal de

estearato de ácido alendrónico preparada anteriormente en cloroformo mediante la adición de 0,025 g de la sal de estearato de ácido alendrónico a 4,975 g de cloroformo (3,3 ml) con agitación en el plazo de 10 min. Mediante el tratamiento con un homogeneizador de ultrasonidos (20 vatios de potencia total) se obtuvo una suspensión homogénea.

- 5 Los implantes dentales se calentaron hasta 80 °C y se pulverizaron con la suspensión descrita varias veces con una pistola de pulverización convencional (3x). Durante el proceso de pulverización giraban los implantes sujetos en un dispositivo adecuado de manera uniforme alrededor de su eje longitudinal. Entre los ciclos de pulverización se secaron los implantes dentales a 80 °C hasta que el disolvente se había evaporado por completo.

Ensayos en animales

- 10 Los implantes así fabricados mostraron un comportamiento de encarnamiento libre de complicaciones y una osteointegración mejorada en comparación con los implantes dentales según el estado de la técnica. Además se muestra también una buena integración en tejido blando (por ejemplo encías).

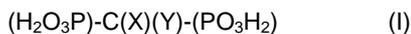
15 La figura 1 muestra los resultados correspondientes de ensayos realizados con tres tipos de implantes de superficie diferentes. En este caso se usó un implante de titanio con un diámetro de 4,2 mm y una longitud de 8 mm. Las superficies, en el caso del implante (1) se sometieron a chorro de arena y a mordiente con ácido sin recubrimiento adicional, en el caso del implante (2) se oxidaron de manera anódica químicamente por plasma sin recubrimiento adicional y en el caso del implante (3) se sometieron a chorro de arena y a mordiente con ácido y se recubrieron con un recubrimiento esencialmente según el ejemplo descrito anteriormente para el recubrimiento de implantes (véase anteriormente: capítulo de recubrimiento de implantes dentales) y después se compararon los implantes (1), (2) y (3) en el ensayo en animales. Las superficies oxidadas de manera anódica químicamente por plasma y sometidas a chorro de arena y a mordiente con ácido corresponden a las superficies de implantes dentales difundidos comercialmente y usados con frecuencia.

25 Los implantes se implantaron en la pala pelviana de ovejas. Tras un tiempo de cicatrización de 2 semanas se determinó el par de afloje en Nmm que era necesario para separar los implantes encarnados del hueso. Tal como muestra la figura 1, se encuentra un encarnamiento significativamente mejor del implante (3) recubierto según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Implante dental que presenta un recubrimiento al menos por zonas en áreas superficiales que en el estado implantado se encuentran al menos indirectamente en contacto con tejido duro y/o blando, que contiene tanto un amino-bisfosfonato de fórmula general

5



en la que

X se selecciona de H, OH, Cl, F o de un grupo metilo

Y es un grupo alquilo C1 - C7 lineal sustituido con NH₂, N(CH₃)₂, NH(CH₃), N(CH₃)₃, piridinilo o imidazolilo,

10 o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, como al menos un componente anfífilo que está en forma de un carboxilato de alquilo C10-C20 lineal no sustituido o una mezcla de los mismos o sulfato de alquilo,

15 y/o un componente polimérico iónico soluble en agua con grupos aniónicos libres en forma de un derivado carboxilado, carboximetilado, sulfatado o fosforilado de polisacáridos naturales, presentándose en el recubrimiento el amino-bisfosfonato y el componente anfífilo o el bisfosfonato y el componente polimérico iónico soluble en agua como sal mixta con baja solubilidad en agua, encontrándose el recubrimiento sin vehículo adicional o portador adicional.

20 2. Implante dental según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la mezcla o porque la sal mixta presenta una solubilidad en agua pura inferior a 1 mg/ml a temperatura ambiente, de manera especialmente preferente en el intervalo de inferior a 0,05 – 0,9 mg/ml a temperatura ambiente.

25 3. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** en el caso del bisfosfonato se trata de un amino-bisfosfonato, en particular de ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido neridrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido olpadrónico, ácido ibandrónico, ácido minodrónico o ácido cimadrónico o una mezcla y/o sales alcalinas o alcalinotérricas de los mismos, prefiriéndose especialmente ácido pamidrónico y/o ácido alendrónico eventualmente en forma de la sal alcalina o alcalinotérrica.

4. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el amino-bisfosfonato se encuentra en la forma de ácido fosfónico libre, la forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio y/o estroncio.

30 5. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** en el caso del componente anfífilo se trata de laurato, estearato, palmitato, miristato, oleato, behenato, dodecilsulfato preferentemente como sales alcalinas o alcalinotérricas o mezclas de los mismos.

35 6. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** en el caso del polisacárido natural del componente polimérico iónico soluble en agua se trata de un polisacárido seleccionado de dextrano, pululanos, quitosano, almidón o celulosa o mezclas de los mismos.

7. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el amino-bisfosfonato y el componente anfífilo se encuentran en el recubrimiento en una relación molar entre 10 : 1 y 1 : 5, de manera especialmente preferente en una relación molar de 2 : 1 a 1 : 2.

40 8. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el amino-bisfosfonato y el componente polimérico iónico soluble en agua se encuentran en el recubrimiento en una relación molar entre 10 : 1 y 1 : 5, de manera especialmente preferente en una relación molar de 2 : 1 a 1 : 2, en cada caso con respecto a los grupos amino del amino-bisfosfonato usado y los grupos aniónicos del componente polimérico.

9. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el recubrimiento se aplica sobre una superficie lisa, porosa y/o rugosa sin vehículo o portador.

45 10. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** se trata de un implante dental de base metálica y/o cerámica y/o polimérica y/o nativa, aplicándose de manera especialmente preferente el recubrimiento directamente y sin capa intermedia sobre un implante dental de este tipo, y tratándose preferentemente en el caso del implante dental de cerámicas de fosfato de calcio, biovidrio, cerámicas de vidrio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, polímeros orgánicos o materiales compuestos de los materiales mencionados, o de superficies de implante dental de titanio puro, aleaciones de titanio, aleaciones de cobalto y cromo o acero fino, o de superficies nativas de implante dental que están compuestas por colágeno, gelatina o materiales de origen alógeno.

50

11. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el recubrimiento, tras la introducción en el tejido humano o animal, o en el hueso humano o animal, cede al entorno el bisfosfonato de manera retardada.
- 5 12. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el recubrimiento presenta un grosor en el intervalo de 0,1 - 10, preferentemente de 0,5 - 5 μm .
13. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** se trata de un recubrimiento seco, esencialmente libre de disolvente y esencialmente libre de agua.
- 10 14. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el componente anfífilo presenta carácter aniónico, presentando de manera especialmente preferente una carga negativa monovalente o divalente.
15. Implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el recubrimiento se aplica como lechada o suspensión en un disolvente orgánico preferentemente en un proceso de pulverización o de inmersión y a continuación se seca completamente.
- 15 16. Procedimiento para la fabricación de un implante dental según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** se prepara una suspensión o disolución o una mezcla de disolventes o de agentes de suspensión, que contiene tanto un amino-bisfosfonato de fórmula general
- $$(H_2O_3P)-C(X)(Y)-(PO_3H_2) \quad (I)$$
- en la que
- 20 X se selecciona de H, OH, Cl, F o de un grupo metilo
Y es un grupo alquilo C1 - C7 lineal sustituido con NH_2 , $N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$, $N(CH_3)_3$, piridinilo o imidazolilo,
- 25 o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo, como al menos un componente anfífilo que está en forma de un carboxilato de alquilo C10-C20 lineal no sustituido o sulfato de alquilo o una mezcla de los mismos, y/o un componente polimérico iónico soluble en agua con grupos aniónicos libres en forma de un derivado
- 25 carboxilado, carboximetilado, sulfatado o fosforilado de polisacáridos naturales, y el recubrimiento se aplica mediante inmersión, pulverización o aplicación por goteo de esta suspensión o disolución o de la mezcla de disolventes o de agentes de suspensión sobre la superficie que va a recubrirse del implante dental y tras la evaporación o volatilización del agente de suspensión o del disolvente o de la mezcla de disolventes o de agentes de suspensión se forma un recubrimiento que contiene amino-bisfosfonato poco soluble en agua.
- 30 17. Procedimiento según la reivindicación 16, **caracterizado porque** en una primera etapa de recubrimiento se aplica una disolución de un amino-bisfosfonato en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o aplicación por goteo sobre la superficie que va a recubrirse y tras la evaporación o volatilización del disolvente en una segunda etapa de recubrimiento se aplica el componente anfífilo y/o polimérico en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o aplicación por goteo sobre la superficie previamente recubierta y tras la
- 35 evaporación o volatilización del segundo disolvente mediante la formación de sal *in situ* se forma un recubrimiento que contiene bisfosfonato poco soluble en agua.
- 40 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 ó 17, **caracterizado porque** las concentraciones de las disoluciones de recubrimiento que contienen el amino-bisfosfonato y el componente anfífilo y/o el componente polimérico, se seleccionan de modo que en el recubrimiento que se genera mediante formación de sal *in situ* el amino-bisfosfonato y el componente anfífilo se encuentran en una relación molar entre 10 : 1 y 1 : 5, preferentemente entre 2 : 1 y 1 : 2.
- 45 19. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16-18, **caracterizado porque** el bisfosfonato y el componente anfífilo y/o el componente polimérico iónico soluble en agua se preparan mezclándose bisfosfonato disuelto en agua con componente anfífilo disuelto en agua o componente polimérico iónico soluble en agua y, eventualmente tras la adición de sales adicionales, tales como por ejemplo cloruro de calcio, se aísla el producto de precipitación como sal mixta, y a continuación se disuelve, o se suspende, esta sal mixta en un disolvente o agente de suspensión o mezcla de disolventes o de agentes de suspensión.
- 50 20. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16-19, **caracterizado porque** como disolvente o agente de suspensión o mezcla de disolventes o de agentes de suspensión, se usan agua o uno o varios disolventes y/o agentes de suspensión orgánicos, así por ejemplo cloroformo como agente de suspensión o una mezcla de cloroformo y trietilenglicol preferentemente en la relación de 97,5 : 2,5 como disolvente.
21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16-20, **caracterizado porque** el recubrimiento se aplica como lechada o suspensión en un disolvente orgánico preferentemente en un proceso de pulverización o de inmersión y a continuación se seca completamente.

22. Composición que contiene bisfosfonato con baja solubilidad en medio acuoso, en forma de una sal mixta, que contiene tanto un amino-bisfosfonato de fórmula general



en la que

- 5 X se selecciona de H, OH, Cl, F o de un grupo metilo
 Y es un grupo alquilo C1 - C7 lineal sustituido con NH₂, N(CH₃)₂, NH(CH₃), N(CH₃)₃, piridinilo o imidazolilo,
 o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo,
 como al menos un componente anfífilos que está en forma de un carboxilato de alquilo C10-C20 lineal no sustituido
 o sulfato de alquilo o una mezcla de los mismos,
 10 y/o un componente polimérico iónico soluble en agua con grupos aniónicos libres en forma de un derivado
 carboxilado, carboximetilado, sulfatado o fosforilado de polisacáridos naturales.

23. Composición según la reivindicación 22, **caracterizada porque** la sal mixta presenta una solubilidad en agua pura inferior a 1 mg/ml a temperatura ambiente, de manera especialmente preferente en el intervalo de inferior a 0,05 – 0,9 mg/ml a temperatura ambiente.

- 15 24. Composición según una de las reivindicaciones 22 ó 23, **caracterizada porque** en el caso del amino-bisfosfonato se trata de ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido neridrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido olpadrónico, ácido ibandrónico, ácido minodrónico o ácido cimadrónico o una mezcla y/o sales alcalinas o alcalinotérricas de los mismos, prefiriéndose especialmente ácido pamidrónico y/o ácido alendrónico
 eventualmente en forma de la sal alcalina o alcalinotérrica, y porque de manera especialmente preferente el
 20 bisfosfonato se encuentra en la forma de ácido fosfónico libre, la forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio y/o estroncio.

- 25 25. Composición según una de las reivindicaciones 22-24, **caracterizada porque** en el caso del componente anfífilos se trata de laurato, estearato, palmitato, miristato, oleato, behenato, dodecilsulfato preferentemente como sales alcalinas o alcalinotérricas o mezclas de los mismos, o porque en el caso del componente polimérico iónico soluble en agua se trata de derivados de polisacáridos seleccionados de dextrano, pululanos, quitosano, almidón o celulosa o mezclas de los mismos.

26. Uso de una composición según una de las reivindicaciones 22-25 para el recubrimiento de superficies de implante dental no metálicas, metálicas o nativas, siendo las superficies de implante dental de manera especialmente preferente lisas, estructuradas y/o porosas.

30

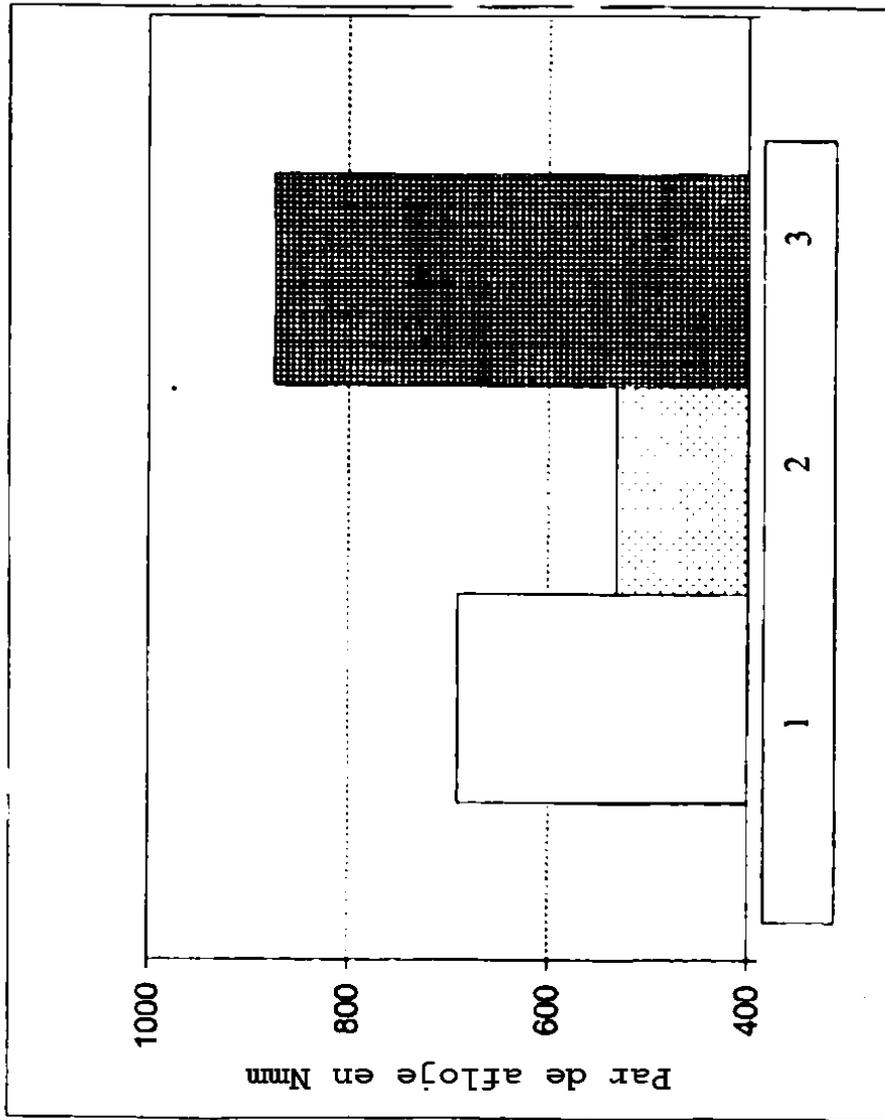


Fig. 1