

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 552**

51 Int. Cl.:

A61L 27/32 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.10.2006 E 06804811 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 1940482**

54 Título: **Implante que contiene amino-bisfosfonatos y procedimiento para su producción**

30 Prioridad:

27.10.2005 CH 17242005

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

15.10.2014

73 Titular/es:

**NEXILIS AG (100.0%)
DAMMSTRASSE 14
2540 GRENCHEM, CH**

72 Inventor/es:

**SCHLOTTIG, FALKO;
SCHNABELRAUCH, MATTHIAS y
KAUTZ, ARMIN REX**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 507 552 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 que contiene amino-bisfosfonatos y procedimiento para su producción

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un implante, que presenta en estado implantado al menos por zonas un revestimiento en zonas de superficie que 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 de la mejor manera o se refuerzan mecánicamente, usándose tejido duro y/o blando del propio organismo. Esto no es siempre posible por distintos motivos, y por lo tanto se utiliza en muchos casos material sintético como material de sustitución temporal (biodegradable o retirable después de la operación) o permanente.

15 Los implantes, que se anclan en el tejido duro y/o blando, sirven para la sustitución temporal o permanente o para el soporte de partes dañadas por accidente, desgaste, síndrome de deficiencia o por enfermedad o degeneradas de otro modo del cuerpo humano. Como implante se denomina normalmente un material artificial, químicamente estable, que se introduce en el cuerpo como sustitución plástica o para el refuerzo mecánico (véase por ejemplo Roche Lexikon Medizin, Urban & Fischer, (ed.); 5ª edición de 2003). La función auxiliar y de sustitución en el cuerpo se adopta basándose en las propiedades mecánicas y en el diseño del implante. De este modo, desde hace muchos años, se utilizan clínicamente con éxito por ejemplo prótesis de cadera y de rodilla, implantes de columna vertebral y prótesis vasculares. Para el anclaje de implantes y la compatibilidad de implante en la superficie de contacto superficie de implante / tejido adyacente tiene una gran importancia la superficie de implante. Mediante una modificación de la superficie de implante puede acelerarse el proceso de curación.

20 Para el tratamiento de superficie y la estructuración de 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 allí mencionadas.

25 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.)).

30 Además existen trabajos que describen la modificación química de superficies de implante para conseguir una mejor unión del hueso a la superficie de implante (Xue W, Liu X, Zheng X, Ding C, Biomaterials. 26 de junio de 2005 (16): 3029-37).

Planteamientos más recientes son modificaciones farmacéuticas de la superficie para acelerar la osteointegración de los implantes y/o promover o estimular la regeneración del tejido duro y/o blando circundante, por ejemplo con factores de crecimiento (Raschke MJ, Schmidmaier G. Unfallchirurg. Agosto de 2004; 107(8): 653-63).

35 A diferencia de esto, pueden servir capas cargadas con sustancias activas para impedir reacciones indeseadas en implantes, por ejemplo prótesis vasculares (Hausleiter J, y col., Eur. Heart J. Agosto de 2005; 26(15) : 1475-81. Epub 23 de junio de 2005).

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

40 Los bisfosfonatos puede interpretarse como análogos estructurales del pirofosfato, en los que la agrupación PO-P está sustituida por una agrupación P-CP enzimáticamente estable. Mediante la sustitución de los átomos de hidrógeno en el átomo de C de la agrupación P-C-P se encuentran accesibles bisfosfonatos con diferentes elementos estructurales y propiedades. Bisfosfonatos conocidos, permitidos para la aplicación química 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 enfermedades óseas metabólicas, en particular hipercalcemias asociadas con tumor, metástasis óseas osteolíticas así como osteoporosis postmenopáusica e inducida por glucocorticoides. Además algunos ensayos muestran que los bisfosfonatos pueden usarse para la prevención o para el tratamiento de reestenosis vascular (documento WO00/003677).

50 En función de su estructura, los bisfosfonatos conocidos se diferencian en parte claramente en su eficacia terapéutica. Tienen un alto efecto terapéutico en particular aquellos bisfosfonatos que tienen en la unidad estructural entre los dos átomos de fósforo una función amino. A continuación estos compuestos se denominan amino-bisfosfonatos.

El efecto farmacológico de los bisfosfonatos se basa en una alta afinidad hacia estructuras de fosfato de calcio de la superficie ósea, a consecuencia de lo cual se inhiben las células osteoclasticas (osteoclastos), lo que lleva a una

reducción de la reabsorción ósea y al mismo tiempo a una reactivación de células osteoclasticas (osteoblastos). Debido a la especial farmacocinética de los bisfosfonatos se prefiere una terapia local de dosis sistémica.

5 Basándose en este grado de conocimiento se han llevado a cabo en los últimos años numerosos ensayos, en los que se sometió a ensayo la inmovilización de bisfosfonatos seleccionados sobre implantes de tejido duro así como su acción sobre el comportamiento de encarnación del implantes respectivo.

De este modo, por ejemplo en el documento US 5.733.564, se describe el revestimiento de materiales (endoprótesis, tornillos, barras, etc.) con disoluciones acuosas de bisfosfonato con el objetivo de acelerar la reconstitución ósea alrededor del implante. La escasa adherencia de los bisfosfonatos sobre superficies de metal y su solubilidad en agua representan sin embargo una desventaja de este modo de proceder.

10 Yoshinari y col. (Biomaterials 23 (2002), 2879-2885) muestran, por medio de estudios *in vivo*, que implantes de titanio puro, recubiertos con fosfato de calcio, que se impregnaron con una disolución acuosa de pamidronato, presentan una osteogénesis mejorada en la superficie de implante, que 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
15 superficies está dada la biodisponibilidad de los bisfosfonatos y con ello su eficacia terapéutica mediante interacción con iones calcio en mayor medida que sobre superficies en gran parte libres de iones calcio.

El documento WO-A-02/04038 describe una variante adicional de la inmovilización de bisfosfonatos en revestimientos que contienen hidroxiapatita de implantes óseos. Dado que los implantes metálicos desempeñan un papel dominante en la zona del tejido duro y, por otro lado, un revestimiento de fosfato de calcio de superficies de metal conlleva costes de fabricación elevados, se efectuaron en los últimos tiempos numerosos ensayos para modificar los materiales de implante metálicos, de modo que sobre ellos sea posible una inmovilización eficaz de bisfosfonato.
20

De este modo 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 conseguir una adherencia mejorada de los bisfosfonatos. Este procedimiento tiene no obstante la desventaja de un coste de aparatos elevado.
25

Otros trabajos están dedicados 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 la que si bien podían depositarse películas delgadas de bisfosfonato, sin embargo presentan heterogeneidades y con el secado mostraban fenómenos de contracción.

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

35 El documento WO 02/098307 se refiere a implantes que contienen un bisfosfonato o que están recubiertos con el mismo. Sin hacer referencia específica a una de estas dos alternativas se propone, entre otras cosas, poner el bisfosfonato en mezcla con otros componentes.

Exposición de la invención

40 La invención se basa por consiguiente, entre otros, en el objetivo de proporcionar un implante mejorado, que muestre por ejemplo una osteointegración adecuada así como sin complicaciones, y que, no obstante, pueda producirse en un procedimiento sencillo y económico.

Una solución de este objetivo se consigue por ejemplo porque el implante presenta al menos por zonas un revestimiento en zonas de superficie que se encuentran al menos en contacto indirecto en estado implantado con tejido duro y/o blando. Al menos en contacto indirecto significa a este respecto que el revestimiento puede estar en
45 contacto directo con el tejido duro y/o blando, o también a través de canales, aberturas y/o una capa o capas adicionales, que en cambio no influyan en o no modifiquen, o sólo influyan en o modifiquen ligeramente, la característica de liberación descrita más adelante del bisfosfonato. Este revestimiento contiene tanto al menos un amino-bisfosfonato de acuerdo con la reivindicación 1, como también al menos un componente polimérico iónico soluble en agua y/o un componente anfífilo de acuerdo con la reivindicación 1.

50 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.

Como sustituyentes para el grupo alquilo de Y se tienen en cuenta también derivados de amonio C₂-C₅ catiónicos, tales como por ejemplo N(CH₂CH₃)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 sulfato de alquilo o carboxilato de alquilo C₁₀-C₂₀ lineal, no sustituido.

5 Uno de los núcleos de la invención consiste por lo tanto en mezclar o unir el bisfosfonato, que sin medidas específicas, a consecuencia de la gran solubilidad en disoluciones acuosas es demasiado móvil y que después de la incorporación del implante se llevaría demasiado rápidamente por la superficie, en una sal mixta con un segundo
10 componente, lo que lleva a que esta sal mixta, que en agua, y por lo tanto también en el entorno fisiológico después de la incorporación del implante, presenta una solubilidad esencialmente menor, por lo tanto la eficacia puede desempeñarse a través de una duración esencialmente mayor en la superficie límite decisiva. Se establece que con el uso del revestimiento de acuerdo con la invención está garantizada sorprendentemente la disponibilidad del bisfosfonato contenido en el revestimiento sobre la superficie de implante o en el entorno directo del implante durante varios días hasta semanas. Sorprendentemente esto puede conseguirse mediante una elección específica de componentes adicionales. El componente anfífilo o el bisfosfonato y el componente polimérico iónico soluble en agua se encuentran como sal mixta (es decir, el componente anfífilo es igualmente iónico) con baja solubilidad en
15 agua, y se muestra que mediante el uso del componente anfífilo específico o componente polimérico iónico soluble en agua puede conseguirse una adherencia asombrosamente buena del bisfosfonato sobre materiales de implante corrientes. Se trata preferentemente en el caso del revestimiento de un revestimiento seco.

La presente invención se basa por lo tanto, entre otras cosas, en la consideración de que la liberación de un principio activo de bajo peso molecular a partir de un revestimiento de implante al medio circundante, acuoso en el caso de un implante, se determina esencialmente mediante su difusión a partir de la capa seca al entorno, y que
20 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 muy solubles en agua, de modo que puede contarse con una rápida difusión a partir de una humectación e igualmente a partir de un revestimiento seco y, por lo tanto, con un pequeño retardo del principio activo en el sitio de acción. Por este motivo, una de las ideas centrales de la presente invención es convertir el principio activo que se encuentra ya originalmente como disolución o en una forma de sal fácilmente soluble y utilizado de manera correspondiente al estado de la técnica, en una forma de sal escasamente soluble, en una capa seca. La disponibilidad del principio activo se determina entonces mediante un equilibrio de solubilidad entre principio activo original y el principio activo que se encuentra en forma de una sal no soluble. Cuando ahora en el medio acuoso se difunde a partir del revestimiento el principio activo libremente disponible de manera correspondiente al producto de solubilidad de la sal de principio activo escasamente soluble, el equilibrio se
30 desplaza a favor del principio activo libre y tiene lugar de esta manera una liberación gradual del principio activo a partir de la sal de principio activo escasamente soluble. En otras palabras, se coloca previamente al equilibrio de difusión un equilibrio de solubilidad y el desprendimiento del principio activo a partir de la sal de principio activo escasamente soluble desencadena 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 de formar un medio acuoso sales escasamente solubles con componentes de reacción aniónicos o catiónicos, del componente iónico anfífilo o componente polimérico iónico soluble en agua propuesto de acuerdo con la invención.

En las sales mencionadas de amino-bisfosfonatos y del componente anfífilo iónico, es decir aniónico, específicamente los alcanosulfatos o carboxilatos de cadena larga, el bisfosfonato respectivo forma el componente catiónico y el componente iónico anfífilo o polimérico iónico soluble en agua, específicamente el carboxilato o
40 alcanosulfato de cadena larga respectivo forma el componente aniónico. Se encontró además que mediante la adición simultánea o posterior de una sal soluble en agua tal como por ejemplo una sal de calcio y/o estroncio puede reducirse adicionalmente la solubilidad en agua de la sal en cuestión a partir de amino-bisfosfonatos y sales de ácido carbónico de cadena larga o alcano-sulfatos de cadena larga. Es también de acuerdo con 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.

La invención se basa, tal como ya se mencionó anteriormente, entre otras cosas, además en el hallazgo sorprendente de que los amino-bisfosfonatos con los polímeros iónicos solubles en agua reivindicados, que se derivan de (bio)polímeros biológicamente compatibles en sí conocidos, forman en agua sales de polímero de bisfosfonato poco solubles, que se adhieren así mismo sobre superficies no metálicas o metálicas, sin que sean necesarios otros agentes formadores de capa o un soporte (portador). Las sales mencionadas de amino-bisfosfonatos y ácidos carboxílicos de cadena larga o alcanosulfatos de cadena larga así como las sales de polímero de bisfosfonato mencionadas son adecuadas como revestimientos para superficies no metálicas o metálicas y liberan bisfosfonato de manera retardada en medio acuoso.

Es por ejemplo de acuerdo con 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 polímero de bisfosfonato mencionadas como suspensiones finamente distribuidas de agua o disolventes orgánicos volátiles, tales como por ejemplo de cloroformo o mezclas de cloroformo, mediante un procedimiento de revestimiento, es decir, por ejemplo mediante inmersión, pulverización o goteo, pueden aplicarse sobre superficies no metálicas o metálicas o nativas o poliméricas, formando revestimientos muy adherentes.

60 En el caso del revestimiento se trata de un revestimiento, que se encuentra sin soporte adicional o portador adicional. En otras palabras, el revestimiento se compone esencialmente o incluso por completo sólo de las sales

mixtas mencionadas. Esto simplifica esencialmente la producción de implantes de este tipo. Se muestra en concreto sorprendentemente, que las sales mixtas propuestas, a diferencia de otros principios activos, pueden aplicarse directamente como revestimiento, y no es necesario un soporte o un portador específico adicional.

5 El revestimiento puede aplicarse en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o goteo sobre la superficie que va a recubrirse y después de la evaporación o volatilización del disolvente se forma mediante formación de sal *in situ* un revestimiento que contiene bisfosfonato poco soluble en agua.

10 Es decir, el revestimiento se caracteriza entre otras cosas preferentemente porque después de la introducción en el tejido humano o animal o en el hueso humano o animal el bisfosfonato se desprende de manera retardada a lo largo de un periodo de tiempo más largo en el entorno inmediato del implante o muestra eficacia en el entorno inmediato del implante.

De acuerdo con una primera forma de realización preferida la mezcla o la sal mixta dispone de una solubilidad en agua pura de menos de 1 mg/ml a temperatura ambiente, en particular preferentemente en el intervalo de 0,05 - 0,9 mg/ml a temperatura ambiente.

15 Como implante en el sentido de esta invención se entenderá aquella estructura de soporte, que es adecuada en particular para su uso en o integración en y/o sobre hueso o tejido humano o animal. Los implantes dentales están a este respecto expresamente excluidos. El implante puede presentar una superficie lisa o rugosa. Puede ser porosa o no porosa, esto último con poros abiertos, que atraviesan toda la estructura o también con una porosidad sólo superficial. Puede tratarse de una estructura de soporte no reforzada o reforzada, por ejemplo de una estructura de soporte reforzada con fibras. Los implantes de este tipo pueden seleccionarse por ejemplo del grupo: prótesis vascular, material de sustitución ósea, material de soporte óseo, matriz, lámina, barra, punzón, estructura, clavo, 20 alambre, tornillo, placa, tubo, tubo flexible, componente de espuma polimérica con estructura de poro abierta, fibra, tejido, prótesis cocleares, en particular prótesis articulares, redes, jaulas (*cages*), espumas metálicas, revestimientos metálicos y cerámicos porosos, implantes alogénicos y xenogénicos, implantes cardiovasculares, ligamentos artificiales, discos intervertebrales artificiales, implantes intracorneales e intraoculares, prótesis cocleares, implantes 25 activos, electrodos y/o combinaciones de los mismos. Además el implante puede estar diseñado incluso parcial o completamente de manera biodegradable.

30 En principio se prefieren estructuras de soporte que se preverán a medio plazo y a largo plazo en el cuerpo animal o humano. En cambio, es también posible aplicar el revestimiento de acuerdo con la invención sobre estructuras que están previstas sólo de manera temporal y opcionalmente sólo para el desprendimiento retardado en el tiempo de bisfosfonato en el organismo. De manera correspondiente puede tratarse en el caso del implante de acuerdo con la invención también de por ejemplo esferas recubiertas, fibras, tejido, lámina o similar. En particular en este contexto, es también posible configurar de manera biodegradable la verdadera estructura de soporte, de modo que tras el desprendimiento sucesivo del principio activo no tenga que retirarse de manera postoperatoria sino que se disuelva y se degrade por el propio organismo. De este modo los revestimientos pueden depositarse de acuerdo con la 35 invención sobre aquel material biodegradable por ejemplo después de un ataque general en el intervalo del hueso operado, desprender allí sucesivamente el principio activo siempre que éste sea necesario en esta zona, y se degrada a continuación por el organismo.

40 Una forma de realización preferida adicional se caracteriza por que en el caso del amino-bisfosfonato se trata de ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido neridrónico, ácido risedrónico, ácido zolendrónico, ácido olpadrónico, ácido ibandrónico, ácido minodrónico o ácido cimadrónico o una mezcla y/o sales de metal alcalino o alcalinotérreo de los mismos. Han resultado ser especialmente eficaces los componentes ya conocidos ácido pamidrónico y/o ácido alendrónico opcionalmente en forma de la sal de metal alcalino o alcalinotérreo, 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, de la sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio y/o estroncio.

45 En el caso del componente anfífilo, que ocasiona en la sal mixta con el bisfosfonato una solubilidad reducida del bisfosfonato, se trata de al menos un componente seleccionado del grupo de los sulfatos de alquilo o carboxilatos de alquilo C₁₀-C₂₀ lineales no sustituidos o su sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferentemente se trata de laurato, estearato, palmitato, miristato, oleato, behenato, dodecilsulfato, preferentemente como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o mezclas de los mismos.

50 En el caso del componente polimérico iónico soluble en agua, que ocasiona en la sal mixta con el bisfosfonato una solubilidad reducida del bisfosfonato, se trata de acuerdo con la invención de un componente polimérico con grupos aniónicos libres, que se derivan de biopolímeros biológicamente compatibles. Principalmente se trata de derivado carboxilado, carboximetilado, sulfatado o fosforilado de polisacáridos naturales, en particular preferentemente de polisacáridos seleccionados de dextrano, pululano, quitosano, almidón o celulosa o mezclas de los mismos.

55 Preferentemente el bisfosfonato seleccionados en particular preferentemente como amino-bisfosfonato y el componente anfífilo seleccionado en particular preferentemente como alquilsulfato o alquilcarboxilato se encuentran en el revestimiento en una relación en moles entre 10 : 1 y 1 : 5, en particular preferentemente en una relación en moles de 2:1 a 1:2. De manera correspondiente, el bisfosfonato seleccionado como amino-bisfosfonato y el

componente polimérico iónico soluble en agua en el revestimiento se encuentran preferentemente en una relación en moles entre 10 : 1 y 1 : 5, en particular preferentemente en una relación en moles de 2:1 a 1:2, en cada caso con respecto a los grupos amino del bisfosfonato que contiene grupos amino utilizado y los grupos aniónicos presentes del componente polimérico.

- 5 Un revestimiento de este tipo puede estar aplicado sobre una superficie lisa, porosa y/o rugosa. La estructura de superficie puede producirse a este respecto a través de procedimientos mecánicos (por ejemplo chorro de arena) y/o a través de procedimientos químicos (por ejemplo tratamiento con ácido) y/o a través de procedimientos fisicoquímicos tales como por ejemplo inyección de plasma.

- 10 En principio puede aplicarse este revestimiento sobre implantes de acuerdo con el estado de la técnica, así por ejemplo sobre un implante de base metálica y/o cerámica. Se muestra a este respecto, que el revestimiento no está señalando a una capa subyacente específica o un soporte/portador adicional, para inmovilizar el bisfosfonato, lo que hace la producción esencialmente más sencilla y más económica. De manera correspondiente el revestimiento puede estar aplicado directamente y sin capa intermedia sobre un implante de este tipo. En el caso del implante se trata por ejemplo de un implante a base de cerámicas de fosfato de calcio, biovidrio, cerámicas de vidrio, carbonato de calcio, sulfato de calcio, polímeros orgánicos y preferentemente reabsorbibles o materiales compuestos de los materiales mencionados, o a base de titanio puro, aleaciones de titanio, aleaciones de cobalto-cromo o acero fino, o a base de elementos nativos tales como colágeno, gelatina o materiales de origen alogénico.
- 15

Preferentemente el revestimiento dispone de un grosor en el intervalo de 0,1-10 µm, preferentemente de 0,5 - 5 µm.

- 20 Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de un implante, en particular del tipo tal como se descubrió anteriormente. A este respecto se produce una suspensión o disolución, que contiene tanto un bisfosfonato de fórmula general, tal como se indicó anteriormente, como también al menos un componente anfífilo, tal como se indicó anteriormente, y/o un componente polimérico iónico soluble en agua, tal como se indicó anteriormente, y el revestimiento se aplica mediante inmersión, pulverización o goteo de esta suspensión o disolución (o de la mezcla de suspensión o disolvente) sobre la superficie que va a recubrirse del implante y después de la evaporación o volatilización de la suspensión o del disolvente (o mezcla de suspensión o disolventes) se forma un revestimiento poco soluble en agua.
- 25

- 30 El revestimiento puede producirse a este respecto o bien porque en una primera etapa de revestimiento se aplica una disolución de un amino-bisfosfonato en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o goteo sobre la superficie que va a recubrirse y después de la evaporación o volatilización del disolvente en una segunda etapa de revestimiento se aplica un componente anfífilo y/o polimérico en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o goteo sobre la superficie que va a recubrirse y después de la evaporación o volatilización del segundo disolvente mediante formación de sal *in situ* se forma un revestimiento que contiene bisfosfonato poco soluble en agua.

- 35 En cambio, es también posible producir los dos componentes en primer lugar en una disolución acuosa, precipitarlos en la misma, y a continuación aplicarlos junto con un disolvente adecuado o agente de suspensión con los métodos mencionados. De este modo puede producirse por ejemplo el bisfosfonato y el componente anfífilo y/o el componente polimérico iónico soluble en agua, mezclándose bisfosfonato disuelto en agua con componente anfífilo disuelto en agua o componente polimérico iónico soluble en agua y, opcionalmente después de la adición de sales adicionales, tal como por ejemplo cloruro de calcio, se aísla el producto de precipitación como sal mixta, y a continuación se disuelve esta sal mixta en una suspensión o un disolvente (por ejemplo disolvente orgánico tal como cloroformo o también agua) o mezcla de suspensión o disolvente o se suspende en los mismos. La sal adicional, que se usa para la precipitación, puede utilizarse a este respecto por ejemplo en una relación de bisfosfonato: sal adicional de en el intervalo de 1:2 a 2:1.
- 40

- 45 El secado de los implantes recubiertos puede tener lugar mediante un procedimiento de secado conocido, es decir por ejemplo mediante secado en corriente de gas o con la aplicación de subpresión y/o temperatura elevada. Es de acuerdo con la invención que la aplicación de las dos disoluciones puede llevarse a cabo también en orden inverso. Preferentemente es también posible aplicar la sal mixta sobre un implante calentado, por ejemplo a una temperatura del implante de más de 70 grados Celsius.

- 50 De acuerdo con la invención pueden recubrirse con las composiciones que contienen bisfosfonato descritas superficies de implante no metálicas y metálicas y nativas. En el primer caso se prefieren especialmente materiales de óxido de aluminio-óxido de zirconio, cerámicas de fosfato de calcio, biovidrio o cerámicas de vidrio o mezclas de estas cerámicas y preferentemente polímeros reabsorbibles. En el segundo caso se componen de, metales puros o aleaciones de metal habituales en la medicina de los implantes, tales como por ejemplo titanio puro, aleaciones de titanio, aleaciones de cobalto-cromo o acero fino. Los materiales nativos pueden componerse por ejemplo también de matrices de colágeno o implantes de aloinjerto.
- 55

El uso de implantes con superficie estructurada es especialmente preferente.

De acuerdo con una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención las concentraciones de las disoluciones de revestimiento que contienen el amino-bisfosfonato y el componente

anfífilo y/o el componente polimérico, se seleccionan de modo que en el revestimiento que se genera mediante formación de sal *in situ* el (amino-)bisfosfonato y el componente anfífilo o el componente polimérico se encuentren en una relación en moles entre 10 : 1 y 1 : 5, preferentemente entre 2:1 y 1:2.

- 5 Como agente de suspensión o disolvente o mezcla de suspensión o disolvente pueden usarse además de agua uno o varios agentes de suspensión y/o disolventes 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.

Otras formas de realización preferidas de la invención resultan de las reivindicaciones dependientes.

Breve descripción de la figura

La invención se explicará a continuación por medio de ejemplos de realización en relación con la figura.

- 10 La figura 1 muestra el par de extracción para implantes con diferentes superficies.

Modo de 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 siguientes reivindicaciones, se encuentran accesibles para el experto en el marco de sus conocimientos técnicos especializados, y de manera correspondiente, los ejemplos de realización mostrados a continuación no se expondrán para la limitación del ámbito de protección conferido por las reivindicaciones sino sólo para apoyarlo.

Producción 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 (disuelto 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. Después de retirar el sobrenadante se lava el residuo con agua destilada y se seca en el desecador a vacío (1 kPa (10 mbar)) a temperatura ambiente al menos durante 2 días. El producto final se obtuvo con un rendimiento del 30 %.

Producción 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 claras se mezclan y se agita durante 30 min a 80 °C. Después de 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 (10 mbar) durante como mínimo 2 días. El estearato-pamidronato de calcio se obtiene con un rendimiento del 69,3 %.
- 30

Producción 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 (disuelto a TA) y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de disolución de cloruro de calcio 1 M en una relación de alendronato: SDS : $\text{CaCl}_2 = 1 : 1 : 1$ precipita un precipitado blanco. La suspensión se agita durante 18 horas más a temperatura ambiente. Después de la centrifugación (14000 rpm; 10 min) se retira el sobrenadante claro y se lava el precipitado con agua destilada. El producto final se seca en el desecador a vacío (10 mbar) a temperatura ambiente durante como mínimo 2 días. El rendimiento conseguido de dodecilsulfato de ácido alendrónico asciende al 88,4 %.
- 40

Producción de una sal de calcio de carboximetildextrano de calcio-ácido alendrónico

- 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, disuelto en 1 ml de agua, y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. Después de la adición de disolución de cloruro de calcio 1 M en una relación de alendronato : CMD : $\text{CaCl}_2 = 2 : 1 : 2$ se formó un precipitado blanco, lechoso. La suspensión se agitó durante 18 horas más a temperatura ambiente. Después de la centrifugación (14000 rpm; 10 min) se retira el sobrenadante claro y se lava el precipitado restante con agua destilada. El producto final se seca en el desecador a vacío (1 kPa (10 mbar)) a temperatura ambiente durante como mínimo 2 días. La relación de alendronato con respecto a CMD se varió desde 2 : 1 hasta 1 : 2. Los rendimientos de las preparaciones 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

5 Un implante (implante de cadera) a base de titanio se hizo rugoso en primer lugar en un procedimiento de chorro de arena en la parte expuesta al hueso. A continuación se produjo una suspensión de la sal de estearato de ácido alendrónico-estearato producida anteriormente en cloroformo mediante 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 tratamiento con un homogeneizador de ultrasonidos (potencia total 20 vatios) se obtuvo una suspensión homogénea.

10 Los implantes 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 giran los implantes sujetos en un dispositivo adecuado constantemente alrededor de su eje longitudinal. Entre los ciclos de pulverización se secaron los implantes a 80 °C hasta que el disolvente se había evaporado por completo.

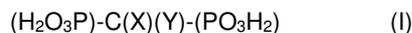
Ensayo en animales

15 Los implantes así producidos mostraban un comportamiento de encarnación sin complicación y una osteointegración mejorada en comparación con los implantes de acuerdo con el estado de la técnica. Además se muestra también una buena integración en tejido blando. La figura 1 muestra resultados correspondientes de ensayos llevados a cabo con tres tipos de implante de superficie distintos. A este respecto se usó un implante de titanio en forma de una barra con un diámetro de 4,2 mm y una longitud de 8 mm. Las superficies se trataron con chorro de arena en el caso del implante (1) y se atacaron con ácido revestimiento adicional, en el caso del implante (2) se oxidaron químicamente por plasma anódicamente sin revestimiento adicional y en el caso del implante (3) se trataron con chorro de arena y se atacaron con ácido y se recubrieron con un revestimiento esencialmente de acuerdo con el ejemplo descrito anteriormente para el revestimiento de implantes y entonces se compararon los implantes (1), (2) y (3) en el ensayo con animales. Las superficies tratadas con chorro de arena, atacadas con ácido y las oxidadas químicamente por plasma anódicamente corresponden a las superficies de implantes comercialmente extendidos y usados con frecuencia.

25 Los implantes se implantaron en la cresta ilíaca de ovejas. Después de un tiempo de curación de 2 semanas se determinó el par de extracción, en Nmm, que era necesario para separar del hueso el implante encarnado. Tal como muestra la figura 1, se encuentra una encarnación significativamente mejor del implante (3) recubierto de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Implante, excluyendo un implante dental, que presenta al menos por zonas un revestimiento en zonas de superficie que se encuentran al menos en contacto indirecto en estado implantado con tejido duro y/o blando, que contiene tanto un
- 5 amino-bisfosfonato de fórmula general



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 farmacéuticamente compatibles o ésteres del mismo, como también al menos un componente anfífilo en forma de un sulfato de alquilo o carboxilato de alquilo C₁₀-C₂₀ lineal, no sustituido, o una mezcla de los mismos
- 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, encontrándose en el revestimiento el amino-bisfosfonato y el componente anfífilo o el amino-bisfosfonato y el componente polimérico iónico soluble en agua como sal mixta con baja solubilidad en agua.

2. Implante de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la sal mixta presenta una solubilidad en agua pura de menos de 1 mg/ml a temperatura ambiente, en particular preferentemente de en el intervalo de menos de 20 0,05 - 0,9 mg/ml a temperatura ambiente.

3. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se trata de una estructura de soporte lisa o rugosa, porosa o no porosa, reforzada o no reforzada, en particular seleccionada del grupo: prótesis vascular, material de sustitución ósea, material de soporte óseo, matriz, lámina, barra, punzón, estructura, 25 clavo, alambre, tornillo, placa, tubo, tubo flexible, componente de espuma polimérica con estructura de poro abierta, fibra, tejido, prótesis, en particular prótesis articulares, redes, jaulas, (*cages*), espumas metálicas, revestimientos metálicos y cerámicos porosos, implantes alogénicos y xenogénicos, implantes cardiovasculares, ligamentos artificiales, discos intervertebrales artificiales, implantes intracorneales e intraoculares, prótesis cocleares, implantes activos, electrodos y/o combinaciones de los mismos.

4. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en el caso del amino-bisfosfonato se trata de ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido neridrónico, ácido risedrónico, ácido zolendrónico, ácido olupadrónico, ácido ibandrónico, ácido minodrónico o ácido cimadrónico o una mezcla y/o sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los mismos, prefiriéndose en particular ácido pamidrónico y/o ácido 30 alendrónico opcionalmente en forma de la sal de metal alcalino o alcalinotérreo.

5. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el amino-bisfosfonato se encuentra en la forma de ácido fosfónico libre, la forma de sal de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio y/o 35 estroncio.

6. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en el caso del componente anfífilo se trata de laurato, estearato, palmitato, miristato, oleato, behenato, dodecilsulfato preferentemente como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos o mezclas de los mismos.

7. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** en el caso del polisacárido natural del componente polimérico iónico soluble en agua se trata de un polisacárido seleccionado de dextrano, pululano, quitosano, almidón o celulosa o mezclas de los mismos.

8. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el amino-bisfosfonato y el componente anfífilo en el revestimiento se encuentran en una relación en moles entre 10 : 1 y 1 : 5, en particular 45 preferentemente en una relación en moles de 2:1 a 1:2.

9. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el amino-bisfosfonato y el componente polimérico iónico soluble en agua en el revestimiento se encuentran en una relación en moles entre 10 : 1 y 1 : 5, en particular preferentemente en una relación en moles de 2:1 a 1:2, en cada caso con respecto a los grupos amino del bisfosfonato que contiene grupos amino utilizado y los grupos aniónicos presentes del componente 50 polimérico.

10. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el revestimiento está aplicado sobre una superficie lisa, porosa y/o rugosa sin soporte o portador.

11. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se trata de un implante de base metálica y/o cerámica y/o polimérica y/o nativa, estando aplicado en particular preferentemente el

5 revestimiento directamente y sin capa intermedia sobre un implante de este tipo, y en el que preferentemente en el caso del implante se trata 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 se trata de superficies de implante de titanio puro, aleaciones de titanio, aleaciones de cobalto-cromo o acero fino, o se trata de superficies de implante nativas, que se componen preferentemente de colágeno, gelatina o materiales de origen alogénico.

12. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el revestimiento después de la introducción en el tejido humano o animal o en el hueso humano o animal desprende el bisfosfonato de manera retardada al entorno.

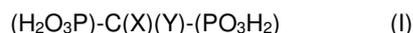
10 13. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el revestimiento presenta un grosor en el intervalo de 0,1 - 10, preferentemente de 0,5 - 5 μm .

14. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se trata de un revestimiento seco, esencialmente libre de disolvente y esencialmente libre de agua.

15 15. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el componente anfífilo presenta carácter aniónico, presentando en particular preferentemente una carga negativa monovalente o divalente.

16. Implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** el revestimiento se aplica como pasta o suspensión en un disolvente orgánico preferentemente en un proceso de pulverización o de inmersión y a continuación se seca por completo.

20 17. Procedimiento para la producción de un implante de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por que** se produce una suspensión o disolución o una mezcla de suspensión o disolvente, que contiene tanto un amino-bisfosfonato de fórmula general



en la que

25 X se selecciona de H, OH, Cl, F o de un grupo metilo
Y es un grupo alquilo $\text{C}_1 - \text{C}_7$ lineal sustituido con NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, piridinilo o imidazolilo,

o sales farmacéuticamente compatibles o ésteres del mismo, como también al menos

un componente anfífilo en forma de un sulfato de alquilo o carboxilato de alquilo $\text{C}_{10}-\text{C}_{20}$ lineal, no sustituido, o una mezcla de los mismos,

30 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,

y el revestimiento se aplica mediante inmersión, pulverización o goteo de esta suspensión o disolución o de la mezcla de suspensión o disolvente sobre la superficie que va a recubrirse del implante y después de la evaporación o volatilización de la suspensión o del disolvente o de la mezcla de suspensión o disolvente se forma un revestimiento que contiene amino-bisfosfonato poco soluble en agua.

35 18. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado por que** en una primera etapa de revestimiento se aplica una disolución de un amino-bisfosfonato en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o goteo sobre la superficie que va a recubrirse y después de la evaporación o volatilización del disolvente en una segunda etapa de revestimiento se aplica un componente anfífilo y/o polimérico en un disolvente adecuado mediante inmersión, pulverización o goteo sobre la superficie que va a recubrirse previamente y después de la evaporación o volatilización del segundo disolvente mediante formación de sal *in situ* se forma un revestimiento que contiene bisfosfonato poco soluble en agua.

40 19. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 17 o 18, **caracterizado por que** las concentraciones de las disoluciones de revestimiento que contienen el amino-bisfosfosfonato y el componente anfífilo y/o el componente polimérico, se seleccionan de modo que en el revestimiento que se genera mediante formación de sal *in situ* el amino-bisfosfonato y el componente anfífilo se encuentran en una relación en moles entre 10 : 1 y 1 : 5, preferentemente entre 2:1 y 1:2.

50 20. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 17-19, **caracterizado por que** el bisfosfonato y el componente anfífilo y/o el componente polimérico iónico soluble en agua se producen mezclándose bisfosfonato disuelto en agua con componente anfífilo disuelto en agua o componente polimérico iónico soluble en agua y, opcionalmente después de la adición de sales adicionales, tales como por ejemplo cloruro de calcio, el producto de precipitación se aísla como sal mixta, y a continuación esta sal mixta se disuelve en una suspensión o un disolvente o mezcla de suspensión o disolvente o se suspende en la misma.

21. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 17-20, **caracterizado por que** como suspensión o disolvente o mezcla de suspensión o disolvente, se usan agua o uno o varios agentes de suspensión y/o disolventes 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.
- 5 22. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 17-21, **caracterizado por que** el revestimiento se aplica como pasta o suspensión en un disolvente orgánico preferentemente en un proceso de pulverización o de inmersión y a continuación se seca por completo.

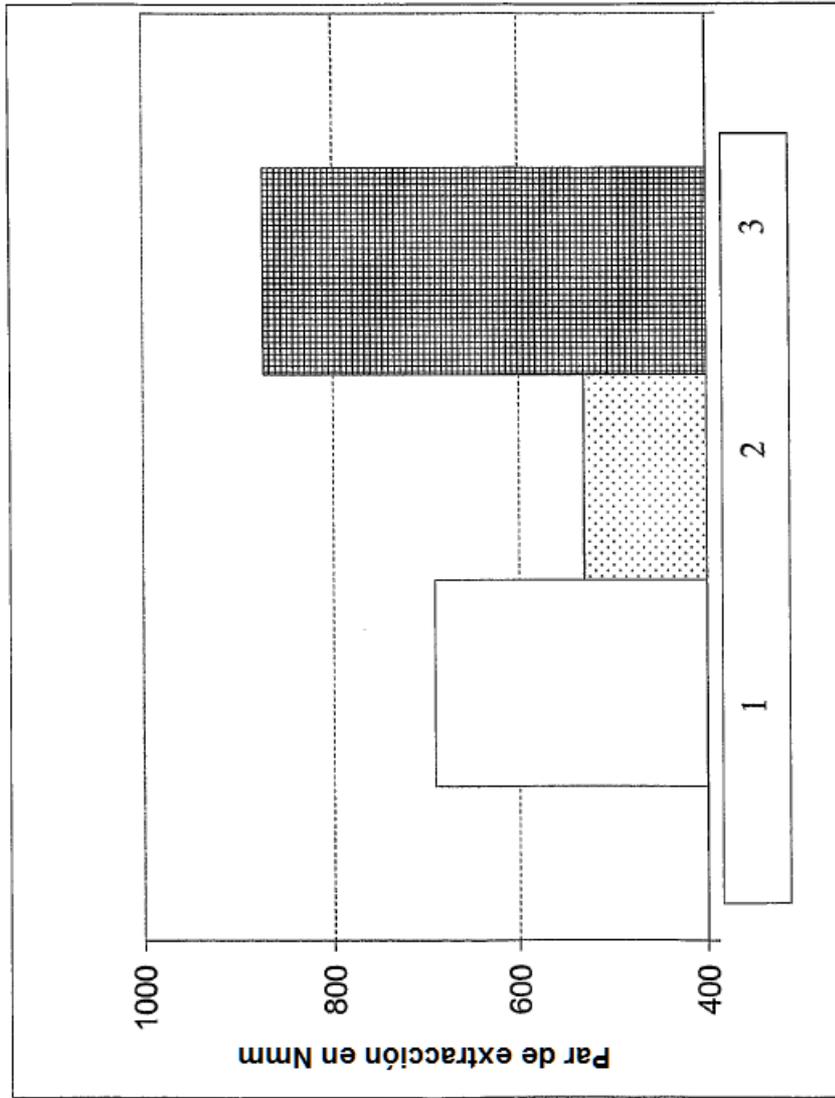


Fig. 1