

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 608**

51 Int. Cl.:

A61L 27/54 (2006.01)

A61F 2/02 (2006.01)

C09D 5/14 (2006.01)

C09D 151/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2016 E 16188141 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 3153186**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de una composición de revestimiento antibacteriano para implantes**

30 Prioridad:

02.10.2015 DE 102015219139

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

25.06.2018

73 Titular/es:

GEBR. BRASSELER GMBH & CO. KG (100.0%)
Trophagener Weg 25
32657 Lemgo, DE

72 Inventor/es:

MENZEL, HENNING;
WASSMANN, MARCO;
STELLJES, SEBASTIAN;
STIESCH, MEIKE y
WINKEL, ANDREAS

74 Agente/Representante:

DÍAZ NUÑEZ, Joaquín

ES 2 673 608 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

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN DE UNA COMPOSICIÓN DE REVESTIMIENTO ANTIBACTERIANO PARA IMPLANTES

[0001] La invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición antibacteriana para recubrimientos para implantes con una compatibilidad con células muy buena y un efecto antibacteriano excelente. Además, la presente invención se refiere también a una composición antibacteriana para recubrimientos para implantes, así como a un procedimiento para recubrir un implante y a un implante con un recubrimiento antibacteriano.

[0002] Los implantes se usan en muchas disciplinas de la medicina para la reconstrucción de funciones de órganos y tejidos. Están hechos de materiales artificiales, a los que pueden adherirse bacterias pudiendo organizarse en comunidades complejas de biofilms. Las reacciones inflamatorias que se producen en consecuencia de ello y los procesos destructivos progresivos en el tejido que van unidos a ello conducen a pérdidas funcionales del implante y a repercusiones significantes para el paciente. En particular en la medicina dental, las infecciones periimplantarias tienen una gran importancia clínica con una prevalencia del 30 %. Por la gran resistencia de biofilms bacterianos frente a fármacos químicos, la eliminación del biofilm se realiza en la medicina dental sobre todo de forma mecánica, pudiendo llegarse a muchas zonas del implante dental solo de forma incompleta por la geometría compleja.

[0003] El problema de las infecciones asociadas a implantes se combate actualmente mediante un recubrimiento del implante con plata. La capa de plata impide una adhesión de bacterias, aunque también impide la adhesión de células propias del cuerpo, por lo que no es selectiva. Un desarrollo nuevo son los polímeros antibacterianos, que se aplican en los materiales del implante. No obstante, los polímeros que se han desarrollado hasta la fecha no presentan una compatibilidad suficiente con las células o no tienen un efecto antibacteriano suficiente. Otro problema es la aplicación segura y técnicamente realizable de los polímeros en la superficie. El documento US5925552 describe un procedimiento para la fabricación de un recubrimiento en un implante usándose (co)polímeros, que tienen unidades de guanidina. Partiendo de este estado de la técnica, la invención tiene el objetivo de indicar un procedimiento para la preparación de una composición antibacteriana para recubrimientos para implantes, que pueda realizarse de forma sencilla, sin gran esfuerzo técnico, y que permita la preparación de una composición para recubrimientos con una alta compatibilidad con células acompañada de una funcionalidad antibacteriana muy buena. Además, la presente invención tiene el objetivo de poner a disposición una composición antibacteriana para recubrimientos para implantes, que pueda aplicarse de forma sencilla, que se adhiera bien al implante y que tenga una compatibilidad muy buena con las células acompañada de un efecto antibacteriano bueno. Otro objetivo de la presente invención es indicar un procedimiento para recubrir un implante con un recubrimiento antibacteriano, que genere un recubrimiento que cubra uniformemente, que se adhiera al implante y que evite un gran esfuerzo técnico. Además, la presente invención tiene el objetivo de poner a disposición un implante con un recubrimiento antibacteriano que se caracterice por una compatibilidad alta con células acompañada de una funcionalidad antibacteriana muy buena. Estos objetivos se consiguen mediante las características de las reivindicaciones independientes. Por consiguiente, el objetivo se consigue mediante un procedimiento para la preparación de una composición antibacteriana para recubrimientos para implantes que comprende las siguientes etapas: i) reacción de un monómero A basado en ácido (met)acrílico, que contiene al menos un epóxido, con una poliguanidina, mediante la reacción de un grupo amino de la poliguanidina con el epóxido, obteniéndose una macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina y ii) polimerización de la macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina con un monómero B, que contiene al menos un enlace doble polimerizable, que contiene al menos un grupo fosfonato, mediante polimerización radical de la unidad de ácido (met)acrílico y el enlace doble.

[0004] Por "compuestos basados en ácido(met)acrílico" en general, como p.ej. "monómero A basado en ácido (met)acrílico", "macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina", "unidad de ácido (met)acrílico", grupo ácido (met)acrílico" y similares se entiende según la invención tanto un compuesto basado en ácido propénico, es decir, ácido acrílico, como un compuesto basado en ácido 2-metilpropénico, es decir, ácido metacrílico, es decir, según los ejemplos arriba indicados: "monómero A basado en ácido metacrílico", "macromolécula de ácido metacrílico-poliguanidina", "unidad de ácido metacrílico", "grupo ácido metacrílico". Para simplificar, en la descripción expuesta a continuación se usará la abreviatura "ácido (met)acrílico..." en representación de "ácido acrílico ..." y "ácido metacrílico...".

[0005] Por poliguanidinas se entienden en el sentido de la presente invención derivados de oligoguanidinas, que pueden sintetizarse mediante la reacción de diaminas con hidrocloreuro de guanidina. Las poliguanidinas se conocen para combatir microorganismos y se usan en muchos casos en desinfectantes, detergentes y productos de limpieza o cosméticos. Por su gran solubilidad en agua no son adecuadas en la forma hasta ahora aplicada para el recubrimiento de implantes. Mediante la reacción de la poliguanidina con el monómero A, que contiene al menos un epóxido y que está basado en ácido (met)acrílico, se obtiene una macromolécula polimerizable, una macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina, que gracias a la unidad de ácido (met)acrílico aporta una función potencial de polimerización. De este modo es posible unir con la macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina otro monómero mediante polimerización y reducir así la solubilidad en agua mediante la formación de un film polímero. El monómero B que según la invención está previsto para ello se caracteriza por una alta compatibilidad con la macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina. Gracias al grupo fosfonato, el polímero que se forma tiene una función de anclaje para fijarse en materiales habituales de implantes, como p.ej. titanio, acero fino, circonio, tantalio, óxido de circonio y similares. Por lo tanto, la composición de recubrimiento según la invención es autoligante. No es necesario un componente adhesivo adicional. Esto facilita una aplicación de la composición para recubrimientos en el implante y permite también recubrimientos en superficies geométricamente complejas de implantes. Gracias a la estructura base basada en ácido (met)acrílico del monómero A, la función de doble enlace del monómero B, así como la poliguanidina, la composición para recubrimientos preparada presenta una gran selectividad microbiana. Esto significa que la compatibilidad con células es elevada con un efecto antibacteriano muy bueno. Por el contrario, unos procedimientos alternativos, que prevén en primer lugar la introducción de una función de anclaje en una superficie de implante y una posterior reacción con una sustancia de efecto antibacteriano, no han conducido a un efecto suficiente respecto a la reducción de gérmenes. La composición para recubrimientos preparada según la invención permite además una buena adhesión de tejido humano a la superficie del implante, lo que es una condición previa importante para evitar procesos destructivos. El procedimiento puede realizarse de forma sencilla sin gran esfuerzo técnico y permite un recubrimiento de implantes metálicos y cerámicos que interactúan con grupos que contienen fosfonato, también con geometrías complejas, que, por un lado, reduce significativamente o evita la colonización del implante por gérmenes patógenos y que no impide, por otro lado, la adhesión de células propias del cuerpo. De este modo pueden evitarse eficazmente infecciones asociadas al implante.

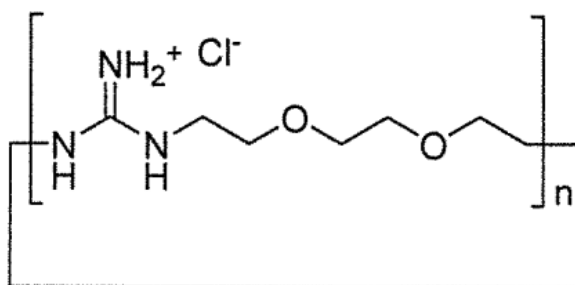
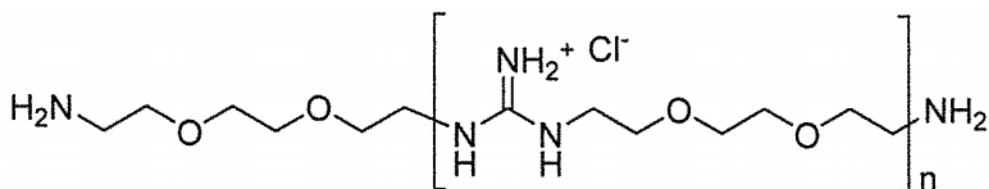
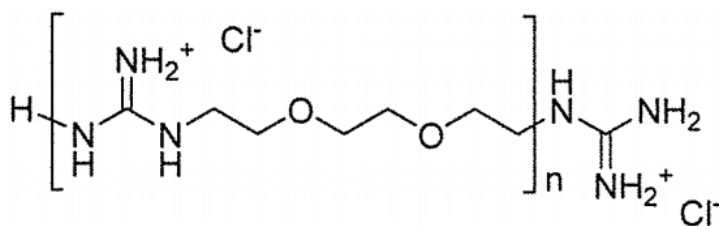
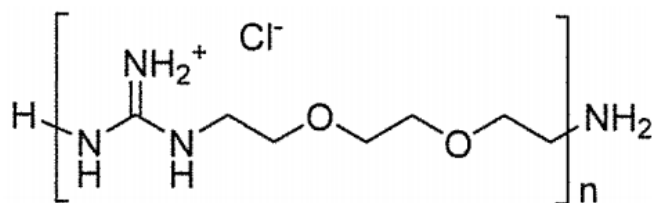
[0006] Las reivindicaciones subordinadas se refieren a variantes y configuraciones ventajosas de la invención.

[0007] Según una variante ventajosa del procedimiento según la invención, el monómero A es metacrilato de 2,3-epoxipropilo (metacrilato de glicidilo – GMA). Este monómero ha resultado ser especialmente biocompatible respecto a tejido humano y puede tratarse muy bien según el procedimiento según la invención. El metacrilato de 2,3-epoxipropilo no es estéricamente impedido, por lo que puede reaccionar con una velocidad de reacción elevada con la poliguanidina.

[0008] También es ventajoso el monómero B fosfonato de dietil(4-vinilbencilo) (VBP), metacrilato de 2-(dimetoxifosforil)etilo (DMMEP) o metacrilato de 2-(dimetoxifosforil)metilo (DMMMP). Estos monómeros permiten una polimerización muy rápida y completa con el enlace doble del grupo ácido (met)acrílico en el monómero A. Tienen una compatibilidad muy buena con células y ofrecen una función de anclaje estable en superficies habituales de implantes.

[0009] Además, como poliguanidina se usa de forma ventajosa hidrocloreuro de poli-2-(2-etoxi)-etoxietil-guanidina (número de registro CAS 374572-91-5) (PEDBEG). Esta poliguanidina tiene una buena compatibilidad con células acompañada de un efecto antibacteriano muy elevado.

[0010] Otra configuración ventajosa del procedimiento prevé que el PEDBEG se prepare mediante la reacción de hidrocloreuro de guanidina con 1,2-bis(2-aminoetoxi)etano y presente al menos una de las siguientes fórmulas:



- 5 siendo n un número entero entre 1 y 10, preferentemente entre 3 y 6 y en particular 5. Esta poliguanidina se caracteriza por un efecto antibacteriano especialmente bueno acompañado de una compatibilidad muy buena con células.

[0011] La reacción para la preparación de la composición para recubrimientos puede realizarse más fácilmente si la poliguanidina presenta un peso molecular de 800 a 1300 g/mol.

- 10 [0012] La adherencia de la composición para recubrimientos a preparar a un implante sin reducción sustancial del efecto antibacteriano puede mejorarse si una parte del monómero B respecto a la composición antibacteriana para recubrimientos es de aproximadamente un 67 % en moles.

[0013] También se describe según la invención una composición antibacteriana para recubrimientos para implantes. La composición para recubrimientos de implantes se prepara según el procedimiento anteriormente descrito, aplicándose las variantes ventajosas indicadas del procedimiento según la invención también a la composición para recubrimientos de implantes según la invención. Como ya se ha dado a conocer, es esencial para la invención hacer reaccionar en primer lugar la poliguanidina con el monómero A para obtener un macromonómero y no realizar la

- 15

copolimerización con el monómero B hasta después de este proceso, en lugar de copolimerizar en primer lugar los monómeros A y B y hacer reaccionar el copolímero con la poliguanidina hasta después de este proceso. Aunque teóricamente pueden postularse estructuras de producto similares para las dos formas de reacción, solo el procedimiento según la invención conduce a una composición para recubrimientos de implantes con una gran eficacia antibacteriana. Esto se ha mostrado con ayuda de pruebas de inoculación. Por lo tanto, se parte de que la estructura química de la composición para recubrimientos de implantes según la invención difiere de la estructura que se obtiene con las mismas sustancias de partida, pero mediante una reacción con otro orden. La composición para recubrimientos de implantes preparada según la invención se caracteriza por una buena adherencia a superficies habituales de implantes, acompañada de una compatibilidad elevada con células y una buena eficacia antimicrobiana.

[0014] También según la invención se describe un procedimiento para recubrir un implante con un recubrimiento antibacteriano. El procedimiento comprende la preparación de una composición para recubrimientos con las etapas i) i) reacción de un monómero A basado en ácido (met)acrílico, que contiene al menos un epóxido, con una poliguanidina, mediante la reacción de un grupo amino de la poliguanidina con el epóxido, obteniéndose una macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina y ii) polimerización de la macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina con un monómero B que contiene al menos un enlace doble polimerizable, que contiene al menos un grupo fosfonato, mediante polimerización radical de la unidad de ácido (met)acrílico y el enlace doble, preparándose una composición para recubrimientos. Las etapas del procedimiento aquí descritas corresponden a las etapas de procedimiento del procedimiento según la invención para la preparación de una composición antibacteriana para recubrimientos. Por lo tanto, se remite a la descripción anteriormente expuesta del procedimiento según la invención. La composición para recubrimientos así obtenida se disuelve en la etapa iii) en un disolvente. El disolvente no está limitado de una forma concreta y depende de la solubilidad de la composición para recubrimientos. Han resultado ser ventajosos alcoholes, como metanol, etanol e isopropanol. Se obtiene una solución de la composición para recubrimientos que también puede ser coloidal. En otra etapa del procedimiento iv) se prepara un implante, que se desengrasa. El desengrasado puede realizarse p.ej. mediante limpieza con disolventes, como acetona, diclorometano, metanol y similares o mediante limpieza con plasma. Tras el secado, en la etapa v), se realiza dado el caso la aplicación de la solución de la composición para recubrimientos en el implante. Puesto que la composición para recubrimientos se presenta en forma de una solución, pueden usarse muchos procesos convencionales de aplicación, lo que mantiene reducido el esfuerzo técnico para el procedimiento. De este modo también se simplifica una aplicación en superficies geométricamente complejas. Finalmente, en la etapa vi), tiene lugar la fijación de la composición para recubrimientos en el implante. Esto se realiza mediante la acción de temperaturas entre 50 y 200°C, p.ej. en un armario de secado o en un horno adecuado. Gracias a la etapa de fijación, la composición polímera para recubrimientos se adhiere a la superficie del implante y se fija mediante los grupos fosfonato de forma covalente en el implante. La fuerza de unión de la unión entre la superficie del implante y la composición del recubrimiento es elevada. Por lo tanto, puede prescindirse de la aplicación de un adhesivo. Gracias al procedimiento se obtiene sin gran esfuerzo técnico un implante con una eficacia antimicrobiana elevada a largo plazo acompañada de una compatibilidad muy buena con células.

[0015] Las ventajas descritas anteriormente para el procedimiento según la invención para la preparación de una composición antimicrobiana para recubrimientos, las variantes y configuraciones ventajosas también son aplicables al procedimiento según la invención para recubrir un implante con un recubrimiento antibacteriano.

[0016] Después de la fijación de la composición para recubrimientos puede tener lugar una etapa de lavado y una etapa de secado para la limpieza del recubrimiento.

[0017] Además, el implante puede pasar por las etapas habituales de preparación antes de proceder al recubrimiento, como p.ej. un pulido de la superficie, para obtener una rugosidad deseada de la superficie, por ejemplo, una rugosidad de la superficie de 0,013 mm o inferior.

[0018] Una variante ventajosa del procedimiento prevé que la aplicación de la solución de la composición para recubrimientos se realice mediante spin coating (en particular, en caso de sustratos planos), un procedimiento de inmersión o pulverización. De este modo se simplifica la realización del procedimiento y se obtiene un recubrimiento con un espesor de capa especialmente uniforme.

[0019] Una capacidad de reacción muy buena de la composición para recubrimientos con la superficie del implante

formando un espesor de capa uniforme se consigue de forma ventajosa porque una concentración de la composición para recubrimientos en el disolvente es de 2 a 20 mg/ml y en particular de 8 a 12 mg/ml.

[0020] También según la invención se describe un implante con un recubrimiento antimicrobiano. El implante con recubrimiento antimicrobiano se ha fabricado según el procedimiento anteriormente descrito para recubrir un implante con un recubrimiento antibacteriano. El implante según la invención está hecho de titanio, circonio, tantalio, acero fino u óxido de circonio y presenta un espesor de capa medio del recubrimiento antimicrobiano de 5 a 50 nm y en particular de 15 a 25 nm. El espesor de capa se determina mediante elipsometría. El espesor de capa obtenido mediante el procedimiento según la invención en el implante según la invención es aproximadamente 10 nm más grande que el que se obtiene mediante procedimientos de preparación alternativos de una composición para recubrimientos en los que por lo demás se aplican las mismas condiciones. Esto indica que la estructura química de la composición para recubrimientos no coincide con estructuras de composiciones para recubrimientos preparadas con otra secuencia. Los implantes según la invención indicados a título de ejemplo comprenden implantes dentales, implantes para endoprótesis de caderas y rodillas, así como marcapasos. En particular en la terapia antitumoral, cuando pacientes inmunosuprimidos reciben implantes grandes, la prevención de infecciones es de gran importancia. La presente invención es especialmente adecuada, en particular, para implantes dentales, que naturalmente están en contacto con la cavidad bucal con una gran carga bacteriana y que por lo tanto están expuestos a un riesgo especialmente grande de sufrir infecciones.

[0021] Otros detalles, ventajas y características de la presente invención resultan de la descripción expuesta a continuación de ejemplos de realización con ayuda del dibujo. Muestran:

La FIG. 1 un esquema de reacciones para la preparación de una composición antimicrobiana para recubrimientos según una primera configuración de la invención;

la FIG. 2 un esquema de reacciones para la preparación de una composición antimicrobiana para recubrimientos según una segunda configuración de la invención;

La FIG. 3 una visión global de posibles estructuras de PEDBEG;

La FIG. 4 una representación esquemática de fotografías microscópicas tras colonización por staphylococcus aureus, y

La FIG. 5 una representación gráfica del número de células de fibroblastos gingivales adherentes después de 24 horas y 72 horas.

[0022] La presente invención se explicará detalladamente con ayuda de ejemplos de realización. Se representan solo aspectos esenciales para la invención. Para mayor claridad, se renuncia a la descripción de los demás aspectos.

[0023] La Figura 1 muestra detalladamente un esquema de reacciones para la preparación de una composición antimicrobiana para recubrimientos, usando como ejemplo el copolímero PEDBEG-GMA-co-DMMEP. La etapa de reacción A representa la síntesis de PEDBEG mediante policondensación de hidrocloreuro de guanidina y 2,2-(etilendioxi)bis(etilamina), siendo n preferentemente 5. Para ello se introducen en un matraz de tres bocas de 50 ml con un agitador mecánico 50 mmol (7,41 g) de 2,2-(etilendioxi)bis(etilamina) y 525 mmol (5 g) de hidrocloreuro de guanidina. La mezcla reactiva se calienta en 30 min. a 170°C y se agita a continuación durante 300 min. a esta temperatura en atmósfera de nitrógeno. El amoníaco que se libera durante la reacción se hace pasar por una solución de ácido clorhídrico acuosa neutralizándose de este modo. A continuación de la reacción, el amoníaco que aún se encuentra en la mezcla reactiva se elimina mediante agitación durante 40 min. a 170°C al vacío. El producto es una solución viscosa amarillenta que se solidifica al enfriar.

[0024] En la etapa de reacción B se produce la reacción de acoplamiento de los oligómeros PEDBEG obtenidos en la etapa de reacción A con metacrilato de 2,3-epoxipropilo (metacrilato de glicidilo – GMA) (monómero A) obteniéndose una macromolécula de ácido (met)acrílico-poliguanidina. A título de ejemplo se muestra solo una estructura de un oligómero PEDBEG. Respecto a otras estructuras, se remite de forma complementaria a la Figura 3. En un matraz de dos bocas de 50 ml se introducen 5 mM de PEDBEG (5 g) en 20 ml de metanol y se añaden 150

mg de GMA (1,2 mM). La solución se hace refluir durante 40 horas. A continuación, se retira el disolvente al vacío.

5 [0025] En la etapa de reacción C, la copolimerización de PEDBEG-GMA se realiza con metacrilato de 2-(dimetoxifosforil)etilo (DMMEP) (monómero B) como copolimerización radical libre en metanol con AIBN como iniciador de radicales. Para ello se prepara una solución monomolar del monómero B en metanol. Además, se prepara una solución iniciadora con 164 mg de AIBN en 10 ml de metanol. Las preparaciones tienen un volumen de 5 ml y se preparan con una relación de 1:1 de fosfonato a PEDBEG-GMA con respectivamente 0,5 ml de solución iniciadora. Las probetas con tapón de rosca se lavan durante dos minutos con nitrógeno para eliminar el oxígeno y a continuación se cierran firmemente. La copolimerización se realiza a 60°C durante 14 horas y se interrumpe mediante inmersión en agua helada. La elaboración se realiza mediante precipitación de los polímeros en éter dietílico frío, aspiración a través de filtros de vidrio fritado POR2 y secado al vacío durante tres días a temperatura ambiente. En el PEDBEG-GMA-co-DMMEP obtenido, x corresponde a aproximadamente el 23 % en moles e y aproximadamente al 67 % en moles.

15 [0026] La composición para recubrimientos obtenida, el copolímero PEDBEG-GMA-co-DMMEP se caracteriza por una gran disponibilidad para la fijación en superficies habituales de implantes, como titanio, acero fino, circonio, tantalio y óxido de circonio.

[0027] Para fijar la composición para recubrimientos en una superficie de un implante, PEDBEG-GMA-coDMMEP se aplicó como solución con una concentración de 10 g/l en metanol en muestras desengrasadas de superficies de implantes (p.ej. titanio grado 5), se almacenó para la fijación de la composición para recubrimientos durante 16 horas a 120°C y se lavó a continuación en el baño de ultrasonidos dos veces durante 20 min. con el disolvente metanol.

20 [0028] El implante antimicrobiano así fabricado resultó tener una compatibilidad con células muy buena, presentando al mismo tiempo propiedades antimicrobianas excelentes.

[0029] La Figura 2 muestra las etapas de reacción B y C de la Figura 1 para una copolimerización de PEDBEG-GMA con fosfonato de dietil(4-vinilbencilo) (VBP). La reacción química se realiza de forma análoga a las explicaciones de la Figura 1.

25 [0030] La composición para recubrimientos obtenida según la Figura 2, el copolímero PEDBEG-GMA-co-VBP, en el que x corresponde aproximadamente al 23 % en moles e y aproximadamente al 67 % en moles, se caracteriza por una gran disponibilidad para fijarse en superficies habituales de implantes, como titanio, acero fino, circonio, tantalio y óxido de circonio.

30 [0031] Para la fijación de la composición para recubrimientos en una superficie de implante se aplicó PEDBEG-GMA-coVBP como solución con una concentración de 10 g/l en metanol en muestras desengrasadas de superficies de implante (p.ej. titanio grado 5), para la fijación de la composición para recubrimientos se almacenó durante 16 h a 120°C y a continuación se lavó dos veces durante 20 min. en el baño de ultrasonidos con el disolvente metanol.

[0032] La Figura 3 muestra una visión global de posibles estructuras oligómeras de PEDBEG, siendo n preferentemente 5.

35 [0033] La Figura 4 es una representación esquemática de fotografías microscópicas tras colonización por staphylococcus aureus. Para ello se sembraron bacterias (staphylococcus aureus) en la superficie de muestras de implante A, B y C y se cultivaron durante 24 horas. A continuación, las bacterias adherentes se tiñeron con un colorante fluorescente y se hicieron visibles. La muestra de implante A era de titanio (grado 5) sin recubrimiento antimicrobiano. La muestra de implante B era titanio (grado 5) recubierto con VBP-GMA+PEDBEG y la muestra de implante C estaba recubierta con la composición para recubrimientos preparada según el esquema de reacciones de la Figura 1 (PEGBEG-GMA-co-DMMEP, un 67 % en moles de DMMEP).

40 [0034] Respecto a la muestra de implante B hay que aclarar que para la preparación del recubrimiento se polimerizó en primer lugar VBP con GMA, se fijó el copolímero en el titanio y a continuación de ello tuvo lugar otra reacción con PEDBEG.

45 [0035] En la Figura 4 puede verse claramente una reducción del número de gérmenes en el recubrimiento PEDBEG-

GMA-co-DMMEP según la invención, mientras que en el recubrimiento de la muestra de implante B, así como en la muestra de implante A pudo observarse un fuerte crecimiento de gérmenes.

[0036] Además, se analizó la compatibilidad con células de las muestras de implante. Los resultados están representados en el diagrama en la Figura 5. Para ello, las muestras de implante D, E y F se prepararon de la siguiente manera: muestra de implante D: titanio (grado 5), muestra de implante E (ejemplo de comparación): titanio (grado 5) recubierto con GMA-co-VBP+PEDBEG y muestra de implante F (ejemplo según la invención): titanio (grado 5) recubierto con PEDBEG-GMA-co-DMMEP y colonizado por fibroblastos gingivales humanos (HGFib). Se valoraron la adhesión y la proliferación de las células en las superficies. Los resultados de la adhesión se analizaron después de 24 horas y los resultados de la proliferación después de 72 horas.

[0037] Respecto a la muestra de implante E hay que decir que para la preparación del recubrimiento se polimerizó en primer lugar VBP con GMA, se fijó el copolímero en el titanio y se realizó a continuación otra reacción con PEDBEG.

[0038] La adhesión de HGFib a la muestra de implante E presenta el mismo nivel que en caso de titanio desnudo (D). Para la proliferación resulta un valor ligeramente mejor. La adhesión de HGFib a la muestra de implante F presenta un nivel similar que en caso de titanio desnudo (D). Para la proliferación resulta incluso un valor ligeramente mejor. La composición para recubrimientos según la invención PEDBEG-GMA-co-DMMEP no influye por lo tanto negativamente en las células HGFib en cuanto a la adhesión. La composición para recubrimientos según la invención mostró una biocompatibilidad excelente.

[0039] Además de la descripción escrita anteriormente expuesta de la invención, se remite de forma complementaria explícitamente a la representación de la invención en los dibujos de las Figuras 1 a 5.

REIVINDICACIONES

1. Proceso para producir una composición de revestimiento antibacteriano para implantes que comprende los pasos de:

- conversión de un monómero A a base de ácido (met) acrílico que contiene al menos un epóxido con una poliguanidina, mediante la reacción de un grupo amino de la poliguanidina con el epóxido para obtener una macromolécula de poliguanidina de ácido (met) acrílico y

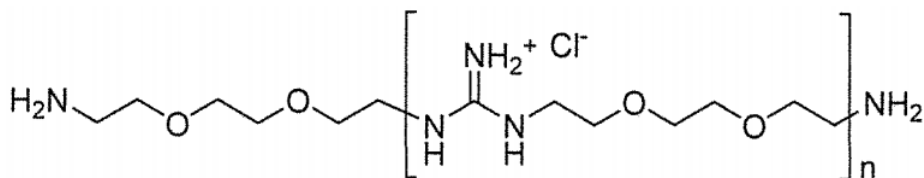
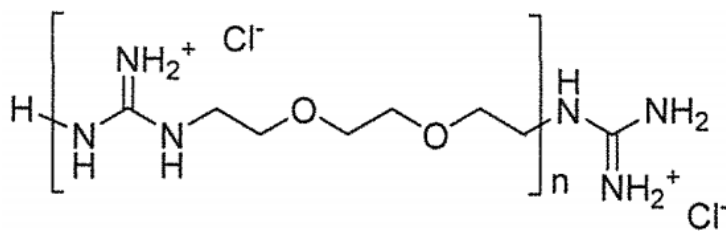
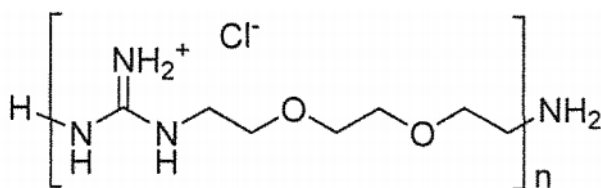
- polimerización de la macromolécula de poliguanidina de ácido (met) acrílico con un monómero B conteniendo por lo menos un doble enlace polimerizable y conteniendo por lo menos un grupo fosfonato mediante polimerización radical de la unidad de ácido (met) acrílico y el doble enlace.

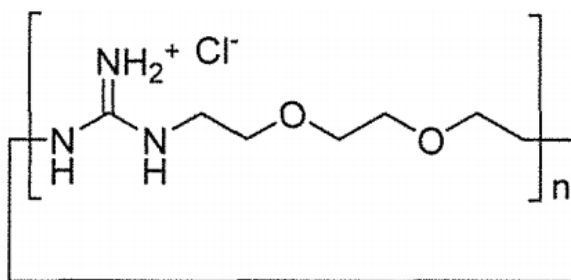
2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado por que el monómero A es el 2,3-epoxipropil metacrilato.

3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado por que el monómero B es (4-vinilbencil) fosfonato de dietilo, 2-(Dimetoxi-fosforil) etilmetacrilato o 2-(Dimetoxifosforil) metilmet-acrilato.

4. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la poliguanidina es el clorohidrato de poli-2-(2-etoxi)-etoxietilguanidina.

5. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la poliguanidina es producida por conversión del clorohidrato de guanidina con 1,2 - bis (2-aminoetoxi) etano y tiene por lo menos una de las fórmulas siguientes:





en la cual n es un número entero entre 1 y 10, preferentemente entre 3 y 6, y en particular 5.

6. Proceso según una de las reivindicaciones 4 ó 5, caracterizado por que el peso molecular de la poliguanidina es de 800 a 1300 g / mol.

5 7. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que una proporción de monómero B relacionada con la composición de revestimiento antibacteriano alcanza cerca del 67 % en moles.

8. Composición de revestimiento antibacteriano para implantes, producida según un proceso según una de las reivindicaciones precedentes.

9. Proceso de revestimiento de un implante con un revestimiento antibacteriano, comprendiendo las etapas de:

10 - conversión de un monómero A a base de ácido (met) acrílico, que contiene por lo menos un epóxido con una poliguanidina, convirtiendo un grupo amino de la poliguanidina con el epóxido, produciendo una macromolécula de poliguanidina de ácido (met) acrílico,

15 - polimerización de la macromolécula de poliguanidina de ácido (met) acrílico con un monómero B que contiene por lo menos un doble enlace polimerizable, que contiene por lo menos un grupo fosfonato, mediante polimerización radical de la unidad de ácido (met) acrílico y del doble enlace, lo que permite producir una composición de revestimiento,

- disolución de la composición de revestimiento en un disolvente,

- provisión y desengrasado de un implante,

- aplicación de la solución de composición de revestimiento sobre el implante y

20 - unión de la composición de revestimiento al implante bajo el efecto de temperaturas comprendidas entre 50 °C y 200 °C.

10. Proceso según la reivindicación 9, caracterizado por una etapa de lavado y una etapa de secado subsiguiente después de la unión de la composición de revestimiento.

25 11. Proceso según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado por que la solución de la composición de revestimiento se aplica mediante revestimiento por centrifugado, inmersión o un proceso de pulverización.

12. Proceso según una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado por que una concentración de la composición de revestimiento en el disolvente es de 2 a 20 mg / ml, en particular de 8 a 12 mg / ml.

30 13. Implante revestido de modo antibacteriano, producido mediante un proceso según una de las reivindicaciones 9 a 12, en la cual el implante está hecho de titanio, de circonio, de tantalio, acero inoxidable o de óxido de circonio y un espesor de revestimiento medio del revestimiento antibacteriano es de 5 a 50 nm, y en particular de 15 a 25 nm.

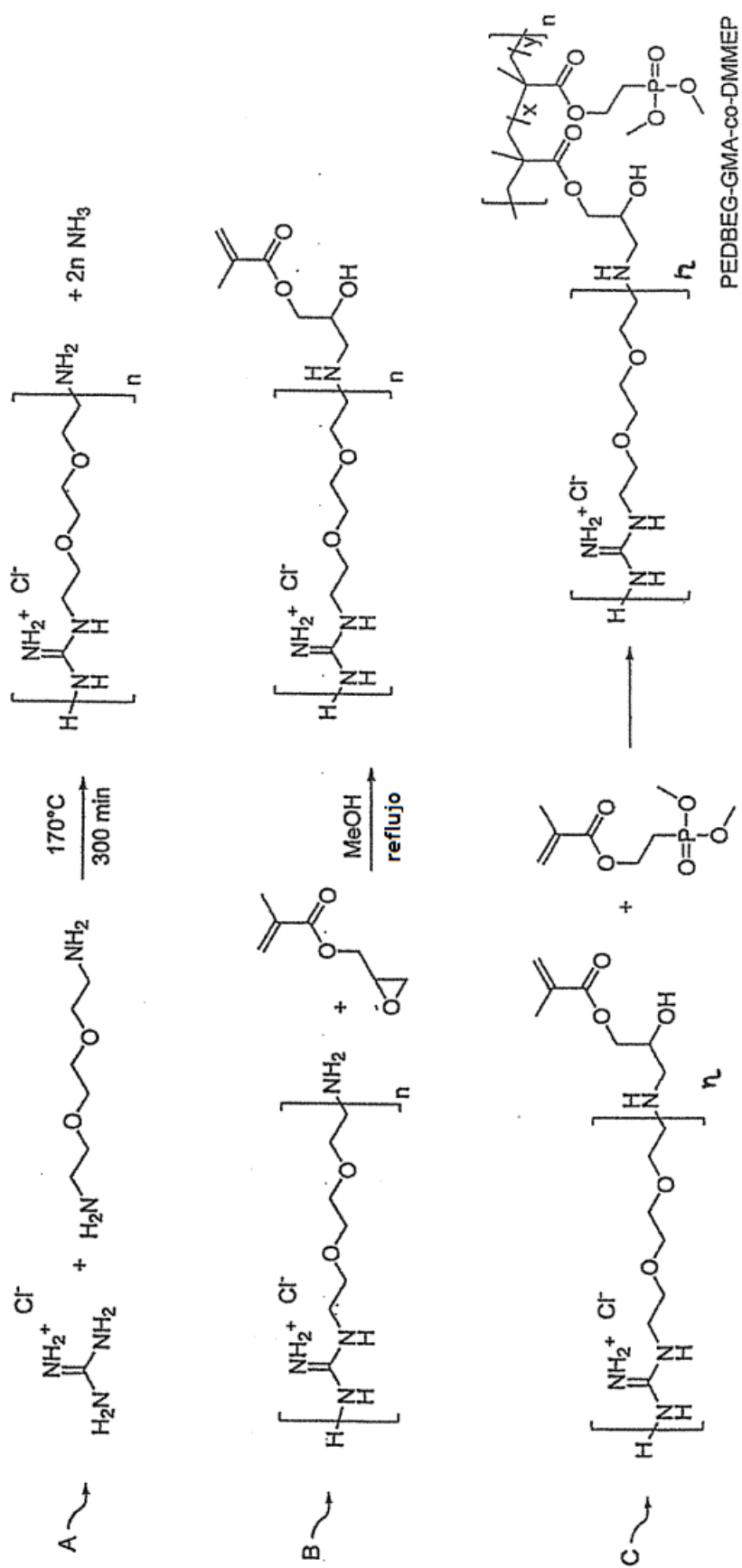


Fig. 1

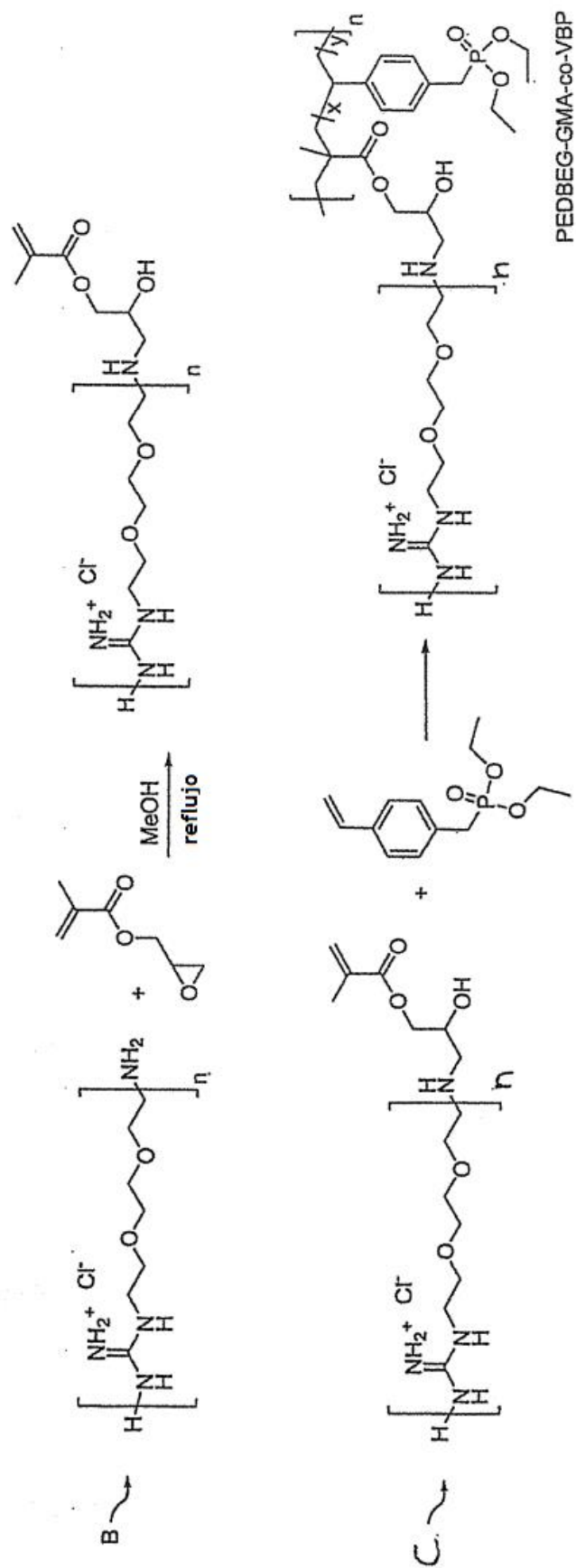


Fig. 2

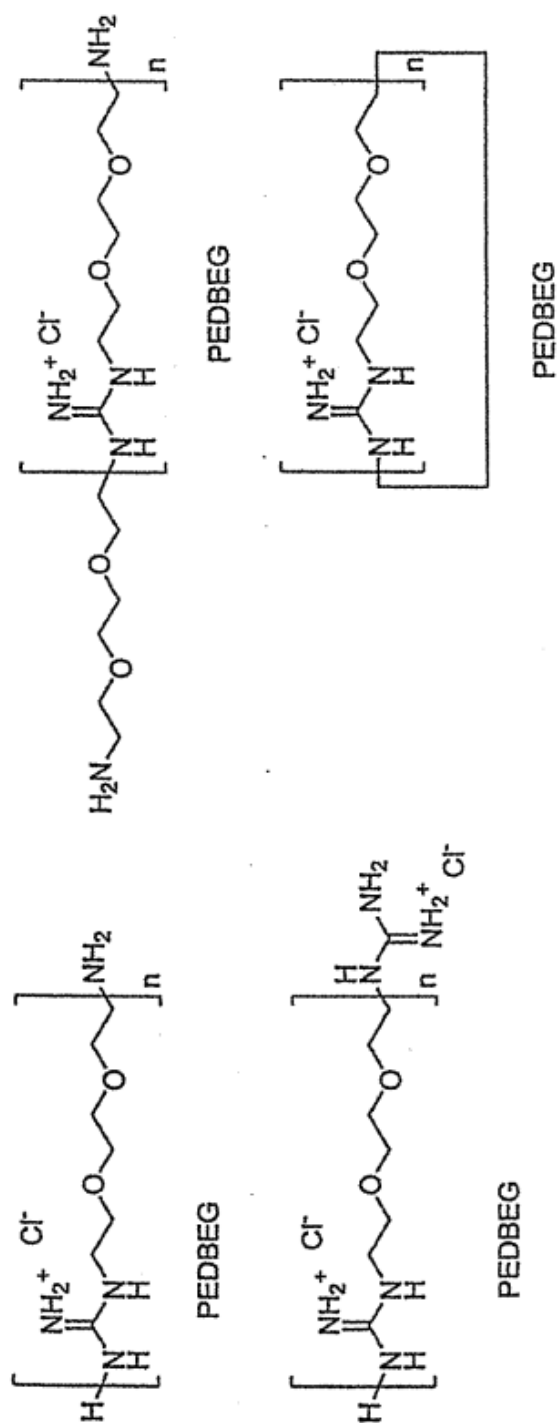


Fig. 3

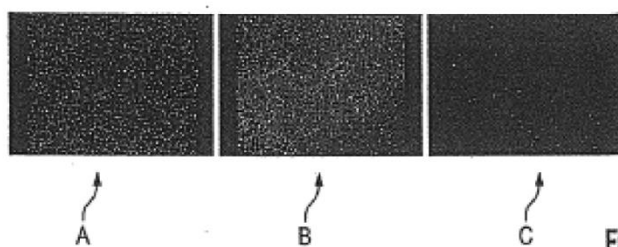


Fig. 4

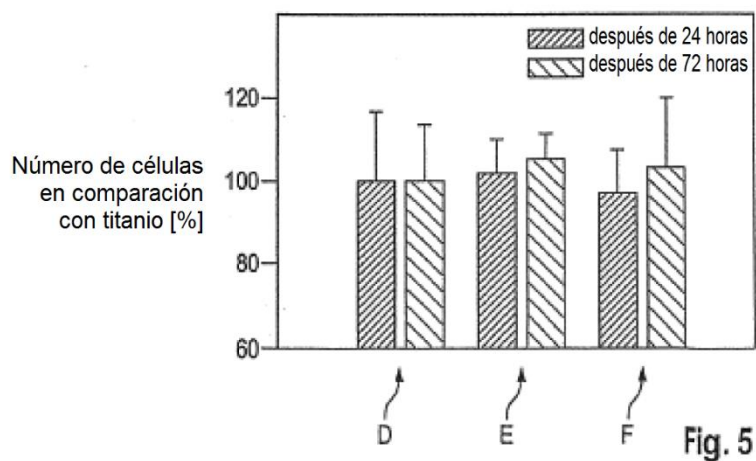


Fig. 5