

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 955**

51 Int. Cl.:

A61L 27/28 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.12.2005** **E 05028458 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2012** **EP 1683531**

54 Título: **Revestimiento antibiótico de implantes**

30 Prioridad:

19.01.2005 DE 102005002703

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

12.03.2013

73 Titular/es:

**HERAEUS KULZER GMBH (100.0%)
GRÜNER WEG 11
63450 HANAU, DE**

72 Inventor/es:

**KÜHN, KLAUS-DIETER;
VOGT, SEBASTIAN y
SCHNABELRAUCH, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 397 955 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

Revestimiento antibiótico de implantes

La presente invención se refiere a un revestimiento antibiótico de implantes y a un procedimiento para su preparación.

5 El término implante caracteriza materiales y dispositivos que se introducen al menos parcialmente en el cuerpo durante el transcurso de un procedimiento quirúrgico. Estos implantes pueden estar en contacto con los huesos y con otros elementos del sistema musculoesquelético, así como en contacto con la sangre o los tejidos. En traumatología y ortopedia se utilizan generalmente diferentes materiales de osteosíntesis, endoprótesis, así como materiales sustitutos de hueso. Sin embargo, el problema reside en que en la interfaz entre el implante y el tejido
10 circundante puede ser colonizada por patógenos microbianos y puede causar infecciones graves. La infección asociada al implante en el tejido óseo es una de las complicaciones más graves en el uso de materiales para implantes en el tejido óseo. La infección asociada al implante es muy complicada de tratar y requiere mucho tiempo y, por consiguiente, los costes son elevados. Por lo tanto, es razonable proteger materiales para implantes especialmente en los primeros días críticos para la infección después de la implantación frente a una colonización bacteriana mediante la liberación local de agentes antimicrobianos sobre la superficie del implante.

En cirugía vascular, en numerosas aplicaciones se utilizan para las prótesis de PTFE expandido y poliésteres tejidos para la sustitución de vasos sanguíneos. Durante la implantación de prótesis vasculares, existe el peligro de que durante las primeras horas o días tras la implantación, migren gérmenes al material protésico y colonicen la superficie interna del material del injerto. Por consiguiente, también es razonable aplicar una protección antibiótica temporal al material protésico.
20

Para la protección de diferentes superficies de implantes se han propuesto una serie de revestimientos antibióticos a base de polímeros reabsorbibles.

En el documento EP 0328421 se divulga una composición que consiste en un polímero formador de matriz seleccionado del grupo que consiste en poliuretanos, siliconas y polímeros biodegradables. Estos formadores de matriz contienen una combinación sinérgica de una sal de plata con clorhexidina.
25

En el documento EP 0652017 se presenta un revestimiento de biomateriales destinados a prevenir la formación de coágulos sanguíneos y la adherencia de componentes sanguíneos plasmáticos y celulares al biomaterial revestido. Este revestimiento es autoadherente sobre la superficie del biomaterial y se degrada de forma permanente en el cuerpo. El revestimiento está formado esencialmente por ácidos poli- α -hidroxicarboxílicos, como los ácidos polilácticos.
30

En los documentos WO 00/15273, US 3277003, US 3839297, US 5378540, US 5312437, US 5123912, US 5100433, US 5032638, US 4857602 y US 4711241 se han divulgado soluciones técnicas similares a base de poliésteres degradables. Un problema que existe con los revestimientos que contienen polímeros biológicamente degradables es que la degradación de los polímeros es relativamente lenta y, en particular, en los revestimientos de materiales para implantes que tienen que crecer hacia el interior del tejido óseo, puede aparecer un efecto barrera contra el tejido óseo crecido hacia el interior. En el caso más crítico, también se ha observado la formación de productos de degradación ácidos, como ácido láctico y ácido glicólico, que en caso de una acumulación local pueden provocar procesos inflamatorios. Otro problema que puede ocurrir con los revestimientos poliméricos es que cuando existe estrés por cizallamiento, como el que se produce generalmente en las técnicas *press-fit*, se puede desprender todo el revestimiento en forma de película o bien puede enrollarse.
35
40

En el documento EP 0279666 se describe un revestimiento de suturas quirúrgicas. Este revestimiento es un revestimiento de éster de ácido graso de sacarosa.

En el documento US 4532929 se describe un revestimiento seco de suturas quirúrgicas que se basa en el uso de sales de ácidos grasos alcalinotérreos, cuyo efecto es la de un agente agregante.

45 En el documento WO 0007574 se propone un producto sanitario no degradable que comprende una sustancia A y una sustancia B, siendo la sustancia A más lipófila que la sustancia B y siendo la sustancia más soluble en agua que la sustancia B. Las sustancias A y B son preferiblemente sustancias farmacéuticamente activas. También se prefiere como sustancia A tensioactivos no iónicos.

El objetivo de la invención es desarrollar un revestimiento antibiótico para un implante temporal que se pueda aplicar de forma rentable y económicamente ventajosa en diversos materiales para implante. El revestimiento debe estar hecho de tal manera que, por un lado, pueda liberar localmente cantidades antibióticas efectivas en la interfaz entre el implante y el tejido y, por otro lado, el revestimiento de los tejidos humanos adyacentes se degrade rápidamente sin liberar productos de descomposición tóxicos o ácidos. Esta característica es especialmente importante en el caso de endoprótesis como, por ejemplo, las prótesis para la articulación de la cadera no cementadas. El crecimiento hacia el interior del tejido óseo en las estructuras superficiales porosas o irregulares de las endoprótesis no cementadas no puede verse impedido ni por un efecto de barrera de larga duración ni por productos de
50
55

degradación tóxica del revestimiento antibiótico para no interferir con la función óptima de la endoprótesis. Otro objeto es que el revestimiento a desarrollar sobre la superficie del implante se adhiera bien y que en presencia de fuerzas de cizallamiento como las que se producen frecuentemente durante la inserción de implantes, el revestimiento no se desprenda como una película ni se enrolle. El revestimiento debe permanecer íntegro en su mayor parte tras un esfuerzo por cizallamiento y garantizar la protección antibiótica.

El objetivo se consiguió mediante el revestimiento antibiótico de acuerdo con la reivindicación 1. Este revestimiento antibiótico de implantes consiste en un formador de matriz en el cual está disuelto un aditivo y un antibiótico o varios antibióticos, en donde en la mezcla del formador de matriz y el aditivo está suspendido un/unos antibiótico/antibióticos y/o está disuelto un/unos antibiótico/antibióticos miscible(s) con la mezcla de formador de matriz y aditivo, en donde el formador de matriz se selecciona del grupo de estearato de glicerol, tripalmitato de glicerol, trimiristato de glicerol, tribehenato de glicerol, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido behénico, palmitato de miristilo, palmitato de cetilo y cerotinato de cerilo y el aditivo se selecciona del grupo que consiste en ácido esteárico, ácido palmítico y ácido mirístico.

Bajo el término "saturado" se entienden compuestos que no contienen dobles enlaces ni triples enlaces. Bajo la expresión "bajo peso molecular" se entiende la característica de un formador de matriz cuya masa molar es inferior a 1000 g/mol. El término "degradable" definido aquí se refiere a un formador de matriz degradable por las enzimas y sistemas enzimáticos presentes normalmente en el organismo humano o animal, tales como lipasas, sistemas enzimáticos de la β -oxidación, de la glucólisis y del ciclo del ácido cítrico. Bajo el término "aditivo hidrófobo de bajo peso molecular" se entienden moléculas orgánicas hidrófobas con un peso molecular inferior a 1000 g/mol, que influyen en la adhesión del revestimiento sobre la superficie del implante en el sentido de una mejor adhesión.

Preferiblemente, el revestimiento está en un intervalo de temperaturas desde 20 °C hasta 45 °C en estado de agregado y puede deformarse plásticamente por fuerzas compresivas y de cizallamiento. La deformabilidad plástica es una característica muy ventajosa del revestimiento. Por lo tanto, se excluye que durante la implantación del revestimiento se puedan desprender fragmentos punzantes o partículas que puedan eventualmente provocar una irritación mecánica. Especialmente, en el caso de un estrés por cizallamiento, como el que se produce durante la implantación de endoprótesis no cementadas, el revestimiento se deforma y presiona hacia el interior de la estructura superficial irregular de la prótesis y hacia el tejido óseo esponjoso circundante.

El formador de matriz se selecciona de triestearato de glicerol, tripalmitato de glicerol, trimiristato de glicerol, tribehenato de glicerol, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido behénico, palmitato de miristilo, palmitato de cetilo, cerotinato de cerilo y triéster de glicerol que contienen diferentes ácidos grasos de número par. Los triésteres de glicerol representan grasas saturadas que sorprendentemente se adhieren bien a las superficies metálicas y no metálicas. En el organismo humano, las grasas representan principalmente éster de glicerol del ácido palmítico, ácido esteárico y ácido oleico. Además, en las grasas están contenidos otros ácidos grasos en cantidades más pequeñas. Los formadores de matriz de acuerdo con la invención son, por lo tanto, muy similares a la grasa humana. Los huesos, en particular el hueso esponjoso, contienen también grasas. Las grasas de acuerdo con la invención pueden degradarse fácilmente mediante las vías metabólicas existentes en el organismo humano para la degradación de las grasas. De esta forma, se excluye la formación de productos de degradación tóxicos o ácidos como los que aparecen con el uso de los ácidos poliláctico y poliglucólico. Una ventaja especial, es que la degradación enzimática de la grasa tiene lugar considerablemente más deprisa que la descomposición hidrolítica de los poliésteres degradables. Con el uso de triésteres de glicerol saturados se evita en gran medida el peligro de la formación de productos de degradación, como los que se forman con las grasas insaturadas. El formador de matriz debería aplicarse siempre en pequeñas cantidades, en capas muy finas sobre la superficie del implante con el fin de evitar el riesgo de aparición de embolismo graso.

De acuerdo con la invención, también se usan ácido esteárico, ácido palmítico y ácido mirístico como aditivos hidrófobos de bajo peso molecular. Estas sustancias se adhieren muy bien a las superficies metálicas y a las superficies plásticas.

Es conveniente preferir como antibióticos sulfato de gentamicina, sulfato de tobramicina, sulfato de amikacina, sulfato de netilmicina, sulfato de sisomicina, clorhidrato de vancomicina, teicoplanina, ramoplanina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de lincomicina, metronidazol, tinidazol, palmitato de gentamicina, miristato de gentamicina, laurato de gentamicina, palmitato de tobramicina, miristato de tobramicina, palmitato de amikacina, miristato de amikacina, laurato de amikacina, linezólido, estearato de clorhexidina, palmitato de clorhexidina, laurato de clorhexidina, griseofulvina, nitatina, fuconazol, moxifloxacina, ácido fusídico, rifampicina, rifamicina, fosfomicina, cicloserina, polihexánido y triclosán. Los lauratos, miristatos y palmitatos mencionados de los antibióticos son sales de ácido graso de los correspondientes antibióticos y no los ésteres de ácidos grasos de los antibióticos. Bajo el término antibióticos también se entienden simplemente los antisépticos como clorhexidina, polihexanida y triclosán. En el sentido de la invención también se entiende que además de los antibióticos en el revestimiento antibiótico se pueden incluir también factores de crecimiento, como BMP2 y BMP7 y hormonas, como la calcitonina. Igualmente, también es posible que, en el revestimiento de acuerdo con la invención también estén integrados bisfosfonatos, tales como zoledronato o ibandronato. Además, es de acuerdo con la invención, que el revestimiento antibiótico esté formado preferiblemente por 1,0-98,0 por ciento en masa de un formador de matriz orgánico, saturado, hidrófobo, de bajo peso molecular, que tenga un punto de fusión en el intervalo desde 45 °C

hasta 100 °C, un 0,1-5,0 por ciento en masa de un aditivo hidrófobo de bajo peso molecular y un 0,1-5,0 por ciento en masa de antibiótico/antibióticos.

5 La invención también se refiere a un procedimiento para el revestimiento antibiótico, caracterizado por que una mezcla del formador de matriz, el aditivo y el antibiótico/antibióticos se calienta a una temperatura superior al punto de fusión del formador de matriz y porque a continuación el implante revestido se enfría hasta temperatura ambiente.

10 De acuerdo con la invención también se proporciona un procedimiento para el revestimiento antibiótico, caracterizado por que una mezcla del formador de matriz, el aditivo y el antibiótico/antibióticos se disuelve en un disolvente orgánico y porque a continuación la solución se pulveriza sobre un implante, en donde el sustrato antes de la pulverización se calentó hasta una temperatura al menos 10 °C por encima del punto de fusión del formador de matriz y al menos 10 °C por encima del punto de ebullición del disolvente orgánico y, por que a continuación, el implante revestido se enfría hasta temperatura ambiente. El procedimiento está basado en la observación de que las mezclas de ácidos grasos y sales de ácidos grasos de antibióticos se pueden disolver en disolventes orgánicos y estas soluciones se pueden pulverizar sobre las superficies. De esta manera, se forman sorprendentemente sólo revestimientos que se adhieren firmemente si el implante estaba previamente a una temperatura de al menos 10 °C por encima del punto de ebullición del disolvente orgánico. También se observó sorprendentemente que la mezcla de ácidos grasos y sales de ácidos grasos de antibióticos se podía fundir, formándose una unión muy adhesiva con los diferentes materiales. Por lo tanto, es razonable que el implante a revestir se encuentre antes del revestimiento a una temperatura 10 °C por encima del punto de fusión del agente formador de matriz.

20 Además, también se proporciona un procedimiento de acuerdo con la invención, en el cual sobre la superficie de los implantes se aplican mezclas de un formador de matriz, un aditivo y un/unos antibiótico/antibióticos calentadas a una temperatura de al menos el punto de fusión del formador de matriz, formándose un revestimiento por la fusión parcial o total de la mezcla. Esto permite, por ejemplo, aplicar ventajosamente revestimientos de sales de ácidos grasos/ácidos grasos de antibióticos sobre prótesis de PTFE estirado.

25 Además, una parte de la invención es un procedimiento para el revestimiento antibiótico caracterizado por que la mezcla de formador de matriz, aditivo y antibiótico/antibióticos se conforma en un cuerpo compacto sólido y por que el cuerpo se frota sobre la superficie del implante y de esta manera se deposita un revestimiento sobre la superficie del implante y por que, opcionalmente, el implante revestido se calienta a una temperatura de al menos el punto de fusión del formador de matriz. El cuerpo constituido por la mezcla del formador de matriz, el aditivo y el/los antibiótico/antibióticos se usa, por ejemplo, de manera similar a una barra de pegamento convencional. El cuerpo se aplica sobre la superficie a revestir y se forma un revestimiento. Este revestimiento se puede fundir parcialmente calentando por encima del punto de fusión del agente formador de matriz, adquiriendo de este modo el revestimiento una superficie brillante y mejorando la adhesividad entre el revestimiento y la superficie del implante.

30 La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, sin que estos limiten la invención.

Ejemplo 1:

35 Se mezclan vigorosamente 74,60 g de tripalmitina (una mezcla de palmitato de glicerol y estearato de glicerol) (Fluka), 0,10 g de ácido palmítico (Fluka) y 25,30 g de sulfato de gentamicina (AK 640). Esta mezcla se funde agitando a 80 °C. Se forma una suspensión lechosa fluida. En esta suspensión se sumerge un disco de titanio calentado a 100 °C y sometido a chorro de arena (TiAl6V4, d = 20 mm). Después de 3 segundos, se saca el disco de titanio. Después de enfriar a temperatura ambiente, se forma un revestimiento céreo transparente. La masa del revestimiento es 32,5 mg (5,1 mg de gentamicina base).

Ejemplo 2:

45 Se disuelven 5,00 g de pentakispalmitato de gentamicina (sal del ácido palmítico de la gentamicina), 0,80 g de ácido palmítico, 0,10 g de ácido esteárico en 100,00 g de metanol. Se forma una solución de aspecto transparente. Se calienta un cilindro de acero inoxidable (d = 10 mm, h = 100 mm) hasta 90 °C. Sobre este cilindro de acero inoxidable se pulveriza la solución metanólica preparada anteriormente de palmitato de gentamicina/ácido palmítico/ácido esteárico. Se forma por evaporación del disolvente y con la adaptación de la mezcla depositada un revestimiento adhesivo, vítreo, transparente (m = 88 mg).

Ejemplo 3:

50 Se mezclan vigorosamente 74,60 g de tripalmitina (una mezcla de palmitato de glicerol y estearato de glicerol) (Fluka), 0,10 g de ácido palmítico (Fluka) y 25,30 g de sulfato de gentamicina (AK 640). Esta mezcla se funde agitando a 80 °C. Se forma una suspensión lechosa fluida. Después de enfriar a temperatura ambiente, se forma un cuerpo sólido céreo de color blanco, el cual se tritura. El polvo fino resultante se aplica por pulverización con aire comprimido a un cilindro de acero inoxidable (d = 10 mm, h = 10 mm). Las partículas de polvo se adhieren muy ligeramente sobre la superficie metálica. A continuación se calienta el cilindro metálico hasta 80 °C, fundiéndose el polvo aplicado y formándose un revestimiento uniforme (m = 96 mg).

55

Ejemplo 4:

5 Un cilindro de acero inoxidable (d = 10 mm, h = 100 mm) se calienta hasta 80 °C y a continuación se sumerge durante 3 segundos en un lecho de polvo que consta de una mezcla homogénea en forma de polvo (tamaño de partículas < 250 µm) de 25,00 g de pentakisalmitato de gentamicina (sal del ácido palmítico de gentamicina), 4,00 g de ácido palmítico, 0,50 g de ácido esteárico. Tras la extracción del cilindro de acero inoxidable del lecho de polvo se ha depositado una capa de polvo fundido sobre la superficie del cilindro. El cilindro de acero inoxidable se calienta durante 15 minutos a 80 °C, formándose un revestimiento con una buena adhesividad (m=125 mg).

Ejemplo 5:

10 Se disuelven 5,00 g de pentakisalmitato de gentamicina (sal del ácido palmítico de gentamicina), 0,80 g de ácido palmítico, 0,10 g de ácido esteárico en 100,00 g de metanol. Se forma una solución de aspecto transparente. En esta solución se sumerge una prótesis de PTFE (longitud 10 cm). Tras la evaporación del disolvente se forma una capa fina (m = 39,5 mg). La prótesis de PTFE revestida se deposita durante 10 minutos a 80 °C en un armario secador, lo que provoca que el revestimiento se funda parcialmente, formándose un revestimiento con una buena adhesividad.

15 Ejemplo 6:

20 Se disuelven 5,00 g de pentakisalmitato de gentamicina (sal del ácido palmítico de gentamicina), 0,80 g de ácido palmítico, 0,10 g de ácido esteárico en 100,00 g de metanol. Se forma una solución de aspecto transparente. En esta solución se sumerge una pieza de fieltro de PGA cuadrada (30 mm x 30 mm). Tras la evaporación del disolvente se forma una capa fina (m = 35,2 mg). El fieltro de PGA revestido se deposita durante 10 minutos a 80 °C en un armario secador, lo que provoca que el revestimiento se funda parcialmente, formándose un revestimiento con una buena adhesividad.

Ejemplo 7:

25 Se mezclan vigorosamente 74,60 g de tripalmitina (una mezcla de palmitato de glicerol y estearato de glicerol) (Fluka), 0,10 g de ácido palmítico (Fluka) y 25,30 g de sulfato de gentamicina (AK 640). Esta mezcla se funde agitando a 80 °C. Se forma una suspensión lechosa fluida. Esta suspensión se vierte en un molde cilíndrico (d = 10 mm, h = 10 mm). Tras enfriar a temperatura ambiente, se forma un cilindro céreo de color blanco. Este cilindro se frota sobre un disco de titanio sometido a chorro de arena (TiA16V4, d = 15 mm). Se forma un revestimiento céreo relativamente irregular. El disco de titanio revestido se deposita a continuación durante 10 minutos a 80 °C en un armario secador, lo que provoca una fusión parcial y se forma un revestimiento uniforme. El revestimiento tiene una masa de 15,8 mg (2,55 mg de contenido de base gentamicina).

30

REIVINDICACIONES

1. Revestimiento antibiótico de implantes, que consiste en un formador de matriz en el que está disuelto un aditivo y un antibiótico o varios antibióticos, en donde en la mezcla del formador de matriz y el aditivo está(n) suspendido(s) un/unos antibiótico/antibióticos y/o está(n) disuelto(s) un antibiótico/unos antibióticos miscible(s) con la mezcla de formador de matriz y aditivo, **caracterizado porque** el formador de matriz se selecciona del grupo seleccionado de estearato de glicerol, tripalmitato de glicerol, trimiristato de glicerol, tribehenato de glicerol, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido behénico, palmitato de miristilo, palmitato de cetilo y cerotinato de cerilo y el aditivo del grupo se selecciona que consiste en ácido esteárico, ácido palmítico y ácido mirístico.
2. Revestimiento antibiótico de implantes según la reivindicación 1, **caracterizado porque** el revestimiento está en un intervalo de temperaturas desde 20 °C hasta 45 °C en estado de agregado sólido y puede deformarse plásticamente mediante fuerzas compresivas y de cizallamiento.
3. Revestimiento antibiótico de implantes según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado porque** como antibióticos se utilizan sulfato de gentamicina, sulfato de tobramicina, sulfato de amikacina, sulfato de netilmicina, sulfato de sismocina, clorhidrato de vancomicina, teicoplanina, ramoplanina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de lincomicina, metronidazol, tinidazol, palmitato de gentamicina, miristato de gentamicina, laurato de gentamicina, palmitato de tobramicina, miristato de tobramicina, palmitato de amikacina, miristato de amikacina, laurato de amikacina, linezólido, estearato de clorhexidina, palmitato de clorhexidina, laurato de clorhexidina, griseofulvina, nitatina, fuconazol, moxifloxazol, ciprofloxacino, ácido fusídico, rifampicina, rifamicina, fosfomicina, cicloserina, polihexánido y triclosán
4. Revestimiento antibiótico de implantes según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** el revestimiento está formado preferiblemente por un 1,0-98,0 por ciento en masa de al menos un formador de matriz, un 0,1-5,0 por ciento en masa de un aditivo y un 0,1-5,0 por ciento en masa de antibiótico/antibióticos.
5. Procedimiento para el revestimiento antibiótico de implantes, **caracterizado porque** una mezcla de formador de matriz, aditivo y antibiótico/antibióticos según una de las reivindicaciones 1 a 4 se calienta a una temperatura por encima del punto de fusión del formador de matriz y porque en la suspensión o en la masa fundida homogénea formada se sumerge el implante, calentándose previamente el implante a una temperatura de al menos 10 °C por encima del punto de fusión del formador de matriz y porque a continuación el implante se enfría hasta temperatura ambiente.
6. Procedimiento para el revestimiento antibiótico de implantes, **caracterizado porque** una mezcla de formador de matriz, aditivo y antibiótico/antibióticos según una de las reivindicaciones 1 a 4 se disuelve en un disolvente orgánico y porque a continuación la solución se pulveriza sobre un implante, calentándose el implante antes de la pulverización hasta una temperatura al menos 10 °C por encima del punto de fusión del formador de matriz y al menos 10 °C por encima del punto de ebullición del disolvente orgánico, y porque a continuación el implante revestido se enfría hasta temperatura ambiente
7. Procedimiento para el revestimiento antibiótico de implantes, en el que una mezcla del formador de matriz, del aditivo y del(de los) antibiótico/antibióticos según una de las reivindicaciones 1 a 4 se aplica en forma de capa sobre la superficie del implante, **caracterizado porque** la mezcla aplicada se calienta a una temperatura de al menos el punto de fusión del formador de matriz.
8. Procedimiento para el revestimiento antibiótico de implantes, **caracterizado porque** una mezcla de formador de matriz, aditivo y antibiótico/antibióticos según una de las reivindicaciones 1 a 4 se conforma en un cuerpo compacto sólido, porque el cuerpo se frota sobre la superficie del implante y de esta manera se deposita un revestimiento sobre la superficie del implante y porque, opcionalmente, el implante revestido se calienta a una temperatura de al menos el punto de fusión del formador de matriz.