(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 294 388**

(51) Int. Cl.:
A61L 27/56 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **04007897 .4**
(86) Fecha de presentación : **01.04.2004**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1470829**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

(54) Título: **Cuerpo poroso con recubrimiento antibiótico, procedimiento para su fabricación, así como uso.**

(30) Prioridad: **25.04.2003 DE 103 18 991**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

(73) Titular/es: **Heraeus Kulzer GmbH**
Grüner Weg 11
63450 Hanau, DE

(72) Inventor/es: **Vogt, Sebastian;**
Schnabelrauch, Matthias y
Kühn, Klaus-Dieter

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Cuerpo poroso con recubrimiento antibiótico, procedimiento para su fabricación, así como uso.

La presente invención se refiere a cuerpos porosos (interconectados) con recubrimiento antibiótico, a procedimientos para su fabricación, y a su uso. Estos cuerpos porosos equipados con antibióticos se deben utilizar como implantes en medicina humana y veterinaria, como tratamiento de defectos óseos y, eventualmente, como tratamiento de defectos de los tejidos blandos. En estos casos, se aspira a una liberación continua de antibióticos a partir del recubrimiento antibiótico que se encuentra sobre la superficie interna del sistema de poros, durante un período de múltiples días, a través de la cual resulta posible evitar o combatir eficazmente una infección microbiana en la zona del defecto óseo y/o del tejido blando que se debe tratar. Es necesario tratar, en especial, aquellos patógenos bacterianos que han desarrollado resistencia contra los antibióticos utilizados habitualmente.

Los defectos óseos aparecen en medicina humana y veterinaria de manera relativamente frecuente y están causados, en particular, por fístulas óseas, fracturas conminutas, y tumores. El tratamiento de defectos óseos se puede llevar a cabo mediante su relleno con implantes apropiados. En los últimos años, han despertado especial interés los implantes porosos que, debido a su composición química y a su porosidad, poseen una acción osteo-conductiva y favorecen el crecimiento del tejido óseo circundante. El tratamiento de defectos óseos resulta siempre problemático cuando hay presentes infecciones microbianas adicionales. Las infecciones del tejido óseo se pueden combatir, después de un saneamiento quirúrgico previo, con la aplicación sistémica o local de antibióticos adecuados. La utilización sistemática de antibióticos es problemática debido a la toxicidad, en ocasiones considerable, de los antibióticos. Por el contrario, la aplicación local directamente sobre o en el tejido infectado, tras el correspondiente saneamiento quirúrgico, ofrece la ventaja de que es posible alcanzar elevadas concentraciones locales de antibiótico, evitando las perjudiciales concentraciones de antibiótico en el resto del organismo. Por medio de estas altas concentraciones locales de antibiótico en el punto de la infección bacteriana se pueden eliminar los microorganismos casi por completo, de manera que las infecciones bacterianas se tratan de forma muy eficaz. Resulta especialmente ventajosa la posibilidad de mantener en el punto de las infecciones bacterianas una concentración eficaz de antibiótico durante un período de tiempo de varios días hasta semanas, con el fin de que el antibiótico pueda penetrar lo más profundamente posible en el tejido infectado, eliminando de este modo también las cepas más difícilmente accesibles. Los defectos de tejidos blandos con infecciones bacterianas se encuentran con igual frecuencia en medicina humana y veterinaria. La administración local de antibióticos resulta interesante también para el tratamiento de estas infecciones.

Hasta ahora, las sales escasamente solubles de los antibióticos aminoglucósidos y de los antibióticos de lincosamida recibían relativamente poca atención en la fabricación de preparados de depósito y de implantes antibióticamente eficaces. Entre los antibióticos aminoglucósidos se conocen algunas pocas sales escasamente solubles. De esta forma, en el caso de la gentamicina se describió la distinción de sal escasamente soluble basándose en ácidos grasos y ácidos arilalquil-carboxílicos, sulfatos alquílicos y sulfonatos alquílicos superiores (G.M. Luedemann, M.J. Weinstein: *Gentamycin and method of production*. 16.07.1962, documento US 3.091.572). Ejemplos de los mismos son las sales de gentamicina del ácido láurico, del ácido esteárico, del ácido palmítico, del ácido oleico, del ácido fenil-butírico, del ácido naftalen-1-carboxílico. La síntesis de dodecilsulfato de gentamicina en solución acuosa o acuoso-metanólica ha sido descrita por Jurado Soler *et al*. (A. Jurado Soler, J.A. Ortiz Hernández, C. Ciuro Bertrán: *Nuevos derivados de gentamicina, procedimiento para la fabricación de los mismos y composiciones antibióticas eficaces que los contienen*. 30.09.1974, documento DE 24 26 640). Sin embargo, estas sales demostraron ser a menudo inconvenientes, porque forman sustancias cerosas e hidrófobas que impiden su utilización galénica. Adicionalmente, se han sintetizado sales de ácidos grasos y los sulfatos alifáticos de gentamicina y de etamicina a partir de las bases libres o de sus sales, en agua a 50-80ºC (H. Voege, P. Stadler, H.J. Zeiler, S. Samaan, K.G. Metzger: *Sales escasamente solubles de aminoglucósidos, así como formulaciones que las contienen, con liberación retardada del principio activo*. 28.12.1982, documento DE 32 48 328). Estas sales de ácidos grasos de antibióticos deben ser adecuadas como preparados inyectables. Los fosfatos de flavonoides de aminoglucósidos, escasamente solubles, constituyen un nuevo desarrollo (H. Wahlig, E. Dingeldein, R. Kirchlechener, D. Orth, W. Rogalski: *Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics*. 13.10.1986, documento US 4.617.293). Se describen las sales del monoéster de ácido fosfórico de derivados de hidroxiflavanas, hidroxiflavenos, hidroxiflavanonas, hidroxiflavonas e hidroxiflavinio. En este caso, se prefieren en especial los derivados de flavanonas y de flavonas. Estas sales escasamente solubles deben ser utilizadas como preparados de depósito. De este modo, por ejemplo, estas sales se incorporan en no tejidos de colágeno (H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: *Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body*. 22.09.1981, documento US 4.291.013). Adicionalmente, se han impregnado válvulas cardiacas artificiales con estas sales de gentamicina difícilmente solubles, crobefato de gentamicina (M. Cimbollek, B. Nies, R. Wenz, J. Kreuter: *Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. Antimicrob. Agents Chemother*. 40 (6) (1996) 1432-1437).

La generación de depósitos sencillos de antibiótico o antibióticos en los sistemas de poros de cuerpos porosos, a través de la impregnación de cuerpos porosos con soluciones acuosas de antibióticos, forma parte del estado actual de los conocimientos (R. Reiner, W. Kissing, H. Döring, K. Köster, H. Heide: *Depósitos de medicamentos implantables*. 20.02.1978, documento DE 28 07 132). De este modo, es posible conseguir una liberación retardada del principio activo hidrosoluble solamente a través de procesos de adsorción y/o difusión, dependiendo del material utilizado, del volumen de poro y de la porosidad. Además, también cabe la posibilidad de disolver sales de antibióticos difícilmente hidrosolubles en disolventes orgánicos adecuados, e impregnar los cuerpos moldeados con estas soluciones. De esta forma, se obtienen depósitos de principio activo en los cuerpos de moldeo que muestran una liberación retardada del

principio activo. Un ejemplo de este procedimiento es el método descrito por Cimbollek y Nies para la disolución de una sal de gentamicina difícilmente hidrosoluble y su uso como recubrimiento (M. Cimbollek, B. Nies: *Solvent for a sparingly soluble gentamicin salt*. 04.05.1994, documento US 5.679.646). Sin embargo, esta sal de gentamicina, basada en 6-fosfato de 3-p-metoxi-benziliden-6-hidroxi-4'-metoxi-flavanona, se debe sintetizar antes del recubrimiento. Kurtz describe una variante interesante, según la cual se forman sales de antibióticos escasamente hidrosolubles *in situ* sobre sustratos que no se especifican con más detalle, mediante la impregnación consecutiva con una solución de una sal básica de gentamicina o una sal de polimicina, y una sal ácido de penicilina o cefalosporina (L.D. Kurtz: *Sales de antibióticos biocidas, insolubles en agua*. 13.11.1973, documento DE 23 01 633). Los restos de penicilina o cefalosporina forman los componentes aniónicos de las sales, y los restos aminoglucósidos forman los componentes catiónicos.

El ácido fusídico es un antibiótico esteroide que tiene especial importancia en el tratamiento de infecciones de estafilococos. Hasta la fecha, este antibiótico ha despertado escasa atención para la fabricación de implantes. De este modo, en el documento DE 32 06 044 A1 se describen un agente farmacéutico implantable y un procedimiento para su fabricación. El agente contiene $CaSO_4$ con ½ hasta 2 moles de H_2O y al menos ácido fusídico y/o gentamicina o sus sales, eventualmente en combinación con otras sustancias antibacterianas. Se menciona que la sustancia antibiótica es una mezcla de ácido fusídico o una de sus sales, y gentamicina o una de sus sales. En la descripción se propone incorporar, adicionalmente, otros antibióticos. En este caso, se debe tener en consideración la velocidad de liberación de cada uno de los componentes individuales. Hasta ahora, no se conocen recubrimientos antibióticos de cuerpos porosos que usen sales antibióticas del ácido fusídico escasamente solubles.

La invención tiene como misión el desarrollo de un recubrimiento antibiótico de cuerpos porosos que, en medio acuoso, libere antibióticos de forma retardada y continua durante un período de tiempo de varios días hasta algunas semanas.

La misión se resuelve, según la invención, por las características de las reivindicaciones independientes. Las reivindicaciones secundarias describen formas de realización convenientes.

La invención se basa en el sorprendente hallazgo de que el ácido fusídico con antibióticos catiónicos de los grupos de antibióticos aminoglucósidos, antibióticos de lincosamida, antibióticos de quinolona, antibióticos peptídicos y antibióticos de tetraciclina, forma sales escasamente hidrosolubles, y que estas sales de antibióticos-ácido fusídico forman recubrimientos sobre la superficie de cuerpos porosos. Estos recubrimientos liberan, en medio acuoso, antibióticos de modo continuo a 37ºC durante un período de tiempo de varios días.

Estas sales capaces de formar capas se pueden sintetizar haciendo reaccionar sales hidrosolubles del ácido fusídico tales como, por ejemplo, la sal sódica de ácido fusídico, con sales hidrosolubles de gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, y de rolitetraciclina. La preparación de las sales de antibiótico-ácido fusídico es un intercambio recíproco de sales. El componente aniónico de estos complejos está formado por aniones de fusidato y el componente catiónico se forma a partir de las bases catiónicas y protonadas de los antibióticos gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina y de rolitetraciclina. En lo sucesivo, estas sales de ácido fusídico-antibióticos se designarán, de manera simplificada, como ácido fusídico-gentamicina, ácido fusídico-sisomicina, ácido fusídico-netilmicina, ácido fusídico-estreptomicina, ácido fusídico-tobramicina, ácido fusídico-espectinomicina, ácido fusídico-vancomicina, ácido fusídico-ciprofloxacina, ácido fusídico-moxifloxacina, ácido fusídico-clindamicina, ácido fusídico-lincomicina, ácido fusídico-tetraciclina, ácido fusídico-clorotetraciclina, ácido fusídico-oxitetraciclina, y ácido fusídico-rolitetraciclina. Estas sales de ácido fusídico-antibióticos comprenden todas las sales antibióticas posibles con una relación cuantitativa de ácido fusídico a la base antibiótica protonada de 1 a 1 hasta 1 a 5.

De acuerdo con la invención, es conveniente que el recubrimiento antibiótico tenga, en lugar de aniones de ácido fusídico, aniones antibióticamente eficaces de derivados de ácido fusídico, y que se utilicen sales antibióticamente eficaces de derivados del ácido fusídico en lugar de sales del ácido fusídico para la preparación del recubrimiento antibiótico según la invención.

Resulta ventajoso incorporar un recubrimiento de al menos una sal antibiótica escasamente soluble en agua o en medio acuoso, del grupo consistente en ácido fusídico-gentamicina, ácido fusídico-sisomicina, ácido fusídico-netilmicina, ácido fusídico-estreptomicina, ácido fusídico-tobramicina, ácido fusídico-espectinomicina, ácido fusídico-vancomicina, ácido fusídico-ciprofloxacina, ácido fusídico-moxifloxacina, ácido fusídico-clindamicina, ácido fusídico-lincomicina, ácido fusídico-tetraciclina, ácido fusídico-clorotetraciclina, ácido fusídico-oxitetraciclina, y ácido fusídico-rolitetraciclina, en el sistema de poros de cuerpos porosos no metálicos y/o de cuerpos metálicos.

Adicionalmente, según la invención, se incorpora al sistema de poros de cuerpos porosos, en primer lugar, una solución acuosa que contiene al menos un representante de una sal hidrosoluble de gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina y de rolitetraciclina y, después de la etapa de secado, se incorpora una segunda solución acuosa de una sal fácilmente soluble en agua del ácido fusídico, formándose de este modo un recubrimiento antibiótico escasamente hidrosoluble sobre el sistema de poros del cuerpo poroso.

Puede ser conveniente cambiar el orden de las etapas de recubrimiento.

Resulta igualmente ventajoso aplicar el recubrimiento antibiótico sobre cuerpos porosos, que se presentan en forma de polvos porosos, granulados porosos, cuerpos de moldeo porosos y/o capas porosas sobre cuerpos compactos.

Es conveniente que el recubrimiento antibiótico de cuerpos porosos, que están presentes, preferentemente, como polvos y/o granulados porosos, esté formado por la adición de al menos una sal antibiótica escasamente soluble en agua o en medio acuoso, del grupo consistente en ácido fusídico-gentamicina, ácido fusídico-sisomicina, ácido fusídico-netilmicina, ácido fusídico-estreptomicina, ácido fusídico-tobramicina, ácido fusídico-espectinomicina, ácido fusídico-vancomicina, ácido fusídico-ciprofloxacina, ácido fusídico-moxifloxacina, ácido fusídico-clindamicina, ácido fusídico-lincomicina, ácido fusídico-tetraciclina, ácido fusídico-clorotetraciclina, ácido fusídico-oxitetraciclina, y ácido fusídico-rolitetraciclina, en especial por molturación, bajo la adición de metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y/o agua o sus mezclas.

Resulta igualmente ventajoso que el recubrimiento antibiótico de cuerpos porosos, que se encuentran, preferentemente, como polvos y/o granulados porosos, esté formado por la adición de una mezcla de al menos una sal hidrosoluble de gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina y de rolitetraciclina, y al menos una sal hidrosoluble del ácido fusídico, en presencia de agua o soluciones acuosas, en especial por molturación.

Resulta conveniente que el recubrimiento antibiótico contenga, eventualmente, sales hidrosolubles adicionales de gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina y de rolitetraciclina.

Resulta, además, conveniente aplicar el recubrimiento antibiótico sobre cuerpos porosos reabsorbibles, cuerpos porosos parcialmente reabsorbibles, y/o sobre cuerpos porosos, biocompatibles y no reabsorbibles.

La invención estipula en/para implantes el uso de cuerpos porosos con un recubrimiento antibiótico en forma de granulados porosos recubiertos y/o de polvos porosos recubiertos, que están comprimidos para formar cuerpos de moldeo.

Del mismo modo, la invención estipula que los granulados porosos con recubrimiento antibiótico y/o los polvos porosos con recubrimiento antibiótico se utilicen como aglutinantes para la fabricación de cuerpos de moldeo por compresión de mezclas pulverulentas.

De acuerdo con la invención, los cuerpos porosos con recubrimiento antibiótico se deben utilizar para implantes temporales o permanentes.

El uso de cuerpos porosos con un recubrimiento antibiótico según la invención, a modo de depósitos de antibiótico para implantes, resulta esencial para la invención.

La invención se debe explicar a continuación de manera más detallada por medio de los Ejemplos 1 - 8, que no la limitan.

Ejemplo 1

Por medio de una molturación, se recubren 400,0 mg de sulfato de calcio dihidrato poroso con una mezcla de 100,0 mg de poli-L-lactida (M ~ 10.000 g/mol) y 20,0 mg de gentamicina-ácido fusídico. 200 mg del sulfato de calcio dihidrato recubierto se comprimen en una prensa, bajo una presión de 5 toneladas durante un tiempo de 2 minutos, para formar cuerpos de moldeo laminares, con un diámetro de 13 mm.

Ejemplo 2

Por medio de una molturación, se recubren 400,0 mg de sulfato de calcio dihidrato con una mezcla de 100,0 mg de poli-L-lactida (M ~ 10.000 g/mol) y 20,0 mg de lincomicina-ácido fusídico. 200 mg del sulfato de calcio dihidrato recubierto se comprimen en una prensa, bajo una presión de 5 toneladas durante un tiempo de 2 minutos, para formar cuerpos de moldeo laminares, con un diámetro de 13 mm.

Ejemplo 3

Por medio de una molturación, se recubren 400,0 mg de sulfato de calcio dihidrato con una mezcla de 100,0 mg de poli-L-lactida (M ~ 10.000 g/mol) y 20,0 mg de sisomicina-ácido fusídico. 200 mg del sulfato de calcio dihidrato recubierto se comprimen en una prensa, bajo una presión de 5 toneladas durante un tiempo de 2 minutos, para formar cuerpos de moldeo laminares, con un diámetro de 13 mm.

Ejemplo 4

Por medio de una molturación, se recubren 400,0 mg de sulfato de calcio dihidrato con una mezcla de 100,0 mg de poli-L-lactida (M ~ 10.000 g/mol) y 20,0 mg de clindamicina-ácido fusídico. 200 mg de esta mezcla se comprimen en una prensa, bajo una presión de 5 toneladas durante un tiempo de 2 minutos, para formar cuerpos de moldeo laminares, con un diámetro de 13 mm.

Ejemplo 5

Por medio de una molturación, se recubren 400,0 mg de sulfato de calcio dihidrato con una mezcla de 100,0 mg de poli-L-lactida (M ~ 10.000 g/mol) y 20,0 mg de tetraciclina-ácido fusídico. 200 mg de esta mezcla se comprimen en una prensa, bajo una presión de 5 toneladas durante un tiempo de 2 minutos, para formar cuerpos de moldeo laminares, con un diámetro de 13 mm.

Ejemplo 6

Un cubo de vidrio poroso (masa 3,8814 g, porosidad ~ 60%) se empapa, en primer lugar, con 2,0 ml de una solución acuosa al 0,5% en masa de hidrocloruro de clindamicina y, entonces, se seca a 60ºC hasta alcanzar una masa constante. La masa del cubo de vidrio recubierto, después del secado, fue de 3,8909 g. A continuación, el cubo de vidrio recubierto se empapó nuevamente con 2,0 ml de una solución acuosa al 0,5% en masa de sal sódica de ácido fusídico y, luego, se secó hasta alcanzar una masa constante. El cubo de vidrio recubierto seco tuvo una masa de 3,9011 g. Se formó un recubrimiento de clindamicina-ácido fusídico que se adhirió a la superficie del cubo de vidrio.

Ejemplo 7

Un cubo de vidrio poroso (masa 3,9176 g, porosidad ~ 60%) se empapa, en primer lugar, con 2,0 ml de una solución acuosa al 0,5% en masa de hidrocloruro de tetraciclina y, entonces, se seca a 60ºC hasta alcanzar una masa constante. La masa del cubo de vidrio recubierto, después del secado, fue de 3,9281 g. A continuación, el cubo de vidrio recubierto se empapó nuevamente con 2,0 ml de una solución acuosa al 0,5% en masa de sal sódica de ácido fusídico y, luego, se secó hasta alcanzar una masa constante. Se formó un recubrimiento de tetraciclina-ácido fusídico que se adhirió a la superficie del cubo de vidrio. El cubo de vidrio recubierto seco tuvo una masa de 3,9384 g.

Ejemplo 8

Un cubo de vidrio poroso (masa 4,0953 g, porosidad ~ 60%) se empapa, en primer lugar, con 2,0 ml de una solución acuosa al 0,5% en masa de sulfato de gentamicina y, entonces, se seca a 60ºC hasta alcanzar una masa constante. La masa del cubo de vidrio recubierto, después del secado, fue de 4,1038 g. A continuación, el cubo de vidrio recubierto se empapó nuevamente con 2,0 ml de una solución acuosa al 0,5% en masa de sal sódica de ácido fusídico y, luego, se secó hasta alcanzar una masa constante. El cubo de vidrio recubierto seco tuvo una masa de 4,1150 g.

Ensayos de liberación de antibiótico

Los cuerpos de moldeo fabricados en los Ejemplos 1-5 y los cuerpos de vidrio poroso, recubiertos en los Ejemplos 6-8, se incorporaron en tampón de Sorensen a pH 7,4 y se almacenaron en dicha solución a 37ºC durante un período de tiempo de 7 días. En los Ejemplos 1-5, los ensayos de liberación de antibiótico se interrumpieron al cabo de 7 días y, en los Ejemplos 6-8, después de 8 días. La toma de muestras se llevó a cabo diariamente, cambiándose el medio de liberación. La liberación de antibiótico de los cuerpos de moldeo se determinó con un ensayo de difusión de agar, utilizando como cepa de ensayo *Bacillus subtilis* ATCC 6633. Con ayuda de un escáner y un software de evaluación especial, se determinó el diámetro de campo de inhibición. Los resultados de los ensayos de liberación se muestran en las Tablas 1-3.

TABLA 1

Tiempo [d]	Ejemplo 1		Ejemplo 2	
	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]
1	1:50	17,90	no diluido	22,60
2	no diluido	25,50	no diluido	19,10
3	no diluido	26,35	no diluido	17,45
4	no diluido	24,80	no diluido	13,30
5	no diluido	22,45	no diluido	15,40
6	no diluido	19,45	no diluido	12,40
7	no diluido	16,50	no diluido	12,55

TABLA 2

Tiempo [d]	Ejemplo 3		Ejemplo 4		Ejemplo 5	
	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]
1	1:50	16,90	1:100	18,90	1:10	19,50
2	no diluido	24,70	no diluido	22,50	no diluido	21,73
3	no diluido	26,20	no diluido	20,85	no diluido	21,48
4	no diluido	24,40	no diluido	19,30	no diluido	19,25
5	no diluido	25,10	no diluido	20,00	no diluido	21,15
6	no diluido	21,90	no diluido	17,30	no diluido	19,00
7	no diluido	18,50	no diluido	17,00	no diluido	17,50

TABLA 3

Tiempo [d]	Ejemplo 6		Ejemplo 7		Ejemplo 8	
	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]	Dilución	Diámetro área de inhibición [mm]
1	1:20	23,15	1:50	15,13	1:50	22,10
2	1:10	19,25	1:10	16,85	1:10	22,53
3	1:2	19,58	1:5	17,03	1:5	21,58
4	no diluido	18,40	1:2	18,48	1:2	21,58
5	no diluido	14,10	no diluido	21,73	no diluido	21,50
6	no diluido	11,40	no diluido	20,03	no diluido	19,70
7	no diluido	0,00	no diluido	20,53	no diluido	18,75
8	no diluido	0,00	no diluido	19,43	no diluido	17,55

REIVINDICACIONES

1. Cuerpo poroso con recubrimiento antibiótico, **caracterizado** porque en el sistema de poros de un cuerpo poroso no metálico y/o de cuerpos metálicos se aplica un recubrimiento de al menos una sal de antibiótico escasamente soluble en agua o en medio acuoso, seleccionada del grupo de ácido fusídico-gentamicina, ácido fusídico-sisomicina, ácido fusídico-netilmicina, ácido fusídico-estreptomicina, ácido fusídico-tobramicina, ácido fusídico-espectinomicina, ácido fusídico-vancomicina, ácido fusídico-ciprofloxacina, ácido fusídico-moxifloxacina, ácido fusídico-clindamicina, ácido fusídico-lincomicina, ácido fusídico-tetraciclina, ácido fusídico-clorotetraciclina, ácido fusídico-oxitetraciclina, y ácido fusídico-rolitetraciclina.

2. Cuerpo poroso según la reivindicación 1, en forma de polvos porosos, granulados porosos, cuerpos de moldeo porosos, y/o capas porosas sobre cuerpos compactos.

3. Cuerpo poroso según una de las reivindicaciones anteriores, que es biocompatible y reabsorbible, parcialmente reabsorbible, o no reabsorbible.

4. Cuerpo poroso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el recubrimiento antibiótico se forma mediante la adición de al menos una sal de antibiótico escasamente soluble en agua o en medio acuoso, seleccionada del grupo de ácido fusídico-gentamicina, ácido fusídico-sisomicina, ácido fusídico-netilmicina, ácido fusídico-estreptomicina, ácido fusídico-tobramicina, ácido fusídico-espectinomicina, ácido fusídico-vancomicina, ácido fusídico-ciprofloxacina, ácido fusídico-moxifloxacina, ácido fusídico-clindamicina, ácido fusídico-lincomicina, ácido fusídico-tetraciclina, ácido fusídico-clorotetraciclina, ácido fusídico-oxitetraciclina, y ácido fusídico-rolitetraciclina, en especial por molturación, con la adición de metanol, etanol, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y/o agua, o sus mezclas.

5. Cuerpo poroso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el recubrimiento antibiótico está formado por la adición de una mezcla de al menos una sal hidrosoluble de gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina, y rolitetraciclina, y al menos una sal hidrosoluble de ácido fusídico, en presencia de agua o soluciones acuosas, especialmente por molturación.

6. Cuerpo poroso según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el recubrimiento antibiótico contiene además, eventualmente, sales hidrosolubles de gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina y rolitetraciclina.

7. Procedimiento para fabricar un cuerpo poroso según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque, en primer lugar, se aplica en el sistema de poros de cuerpos porosos una solución acuosa que contiene al menos un representante de una sal hidrosoluble de gentamicina, sisomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina, espectinomicina, vancomicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, clindamicina, lincomicina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina y rolitetraciclina, y porque tras una etapa de secado, se aplica una segunda solución acuosa de una sal fácilmente soluble en agua de ácido fusídico, formándose de este modo un recubrimiento antibiótico escasamente hidrosoluble sobre el sistema de poros del cuerpo poroso.

8. Procedimiento según la reivindicación 7, **caracterizado** porque se invierte el orden de las etapas de recubrimiento.

9. Uso de cuerpos porosos según una de las reivindicaciones 1 a 6, que se encuentran en forma de granulados porosos recubiertos y/o polvos porosos recubiertos, que se comprimen hasta producir cuerpos de moldeo, para la fabricación de implantes.

10. Uso de cuerpos porosos según una de las reivindicaciones 1 a 6, formados como granulados porosos con recubrimiento antibiótico y/o polvos porosos con recubrimiento antibiótico, como aglutinantes para la fabricación de cuerpos moldeo por compresión de mezclas pulverulentas.

11. Uso de cuerpos porosos según una de las reivindicaciones 1 a 6, para fabricar implantes temporales o permanentes.

12. Uso de cuerpos porosos según una de las reivindicaciones 1 a 6, en forma de depósitos de antibiótico en la fabricación de implantes.