

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 140**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/30** (2006.01)

**A61L 31/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2010** **E 10705671 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014** **EP 2393526**

54 Título: **Mejora de la biocompatibilidad de un dispositivo médico**

30 Prioridad:

**09.02.2009 US 207263 P**

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

**11.07.2014**

73 Titular/es:

**ST. JUDE MEDICAL, INC. (100.0%)  
One St. Jude Medical Drive  
St. Paul, MN 55117, US**

72 Inventor/es:

**ZHOU, ZHENGRONG;  
BOARD, STEPHANIE M.;  
NORLIN-WEISSENRIEDER, ANNA y  
WU, BIYUN**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

**ES 2 476 140 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

Mejora de la biocompatibilidad de un dispositivo médico

- 5 La presente invención se refiere a un dispositivo médico que comprende tanto carbono pirolítico como un generador de NO, métodos de fabricación del mismo y métodos de uso del mismo.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Diversos dispositivos médicos han sido diseñados para su uso dentro del cuerpo de un paciente. Muchos de dichos dispositivos son implantados quirúrgicamente y permanecen en el cuerpo durante periodos prolongados. De forma no sorprendente, la biocompatibilidad del material usado en estos dispositivos es un problema significativo. La bibliografía contiene ejemplos de métodos y composiciones diseñadas para mejorar la biocompatibilidad, y particularmente la hemocompatibilidad, de dispositivos médicos. Estos incluyen intentos de reducir la formación de trombos modificando una superficie del dispositivo de modo que contenga agentes antitrombóticos. Además, los dispositivos médicos que comprenden carbono pirolítico ultraliso, que es típicamente más biocompatible que los dispositivos hechos de materiales inorgánicos o cerámicas, son familiares para los expertos en la materia y se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos N° 7.632.309.

- 20 Aunque los dispositivos médicos, y particularmente prótesis cardiovasculares, generalmente proporcionan importantes beneficios clínicos, los pacientes que reciben estos dispositivos, incluyendo aquellos dispositivos constituidos por carbono pirolítico, típicamente deben recibir terapia anticoagulante de larga duración. Dicha terapia anticoagulante puede causar incomodidad a los pacientes y afectar negativamente a la calidad de sus vidas. Esto es especialmente cierto para aquellos que están en países en desarrollo, donde la monitorización de la coagulación no es una atención estándar que esté disponible en la mayoría de las clínicas u hospitales. El coste de los medicamentos también puede ser un problema. Además, la administración sistémica de anticoagulantes puede producir complicaciones hemorrágicas en pacientes en riesgo de hemorragia, incluyendo hemorragia intracraneal. Por lo tanto, se desea un medio alternativo para reducir el riesgo de trombosis después de la implantación post-quirúrgica de dispositivos médicos.

- 30 Los dispositivos médicos que incorporan medios para incrementar los niveles de óxido nítrico (NO) *in vivo* después de la implantación quirúrgica también son conocidos. Se cree que estos funcionan incrementando la tromborresistencia del dispositivo. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 7.128.904; la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2007/0014829; la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 20090287072; Yang et al., *Langmuir* 2008, 24, 10265-10272; y Hwang y Meyerhoff, *Biomaterials* 2008, 29, 2443-2452. El NO es una especie de origen natural que es generada por la capa de células endoteliales (CE) que recubre el interior de todos los vasos sanguíneos, y contribuye en gran medida a la tromborresistencia natural de la pared interna de vasos sanguíneos sanos. En la capa de CE y/o (en algunos casos) en la sangre, proteínas de membrana que contienen cobre y/o selenio de origen natural sirven como catalizadores para convertir precursores de NO endógenos (es decir, especies de nitrosioles (RSNO)) en el potente agente antiplaquetas NO. Se describe que los nitrosioles están presentes en la sangre y otros fluidos fisiológicos, donde son regenerados por el cuerpo mediante reacciones biológicas, manteniendo de este modo sus niveles basales fisiológicos.

- 45 La Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 2009/0287072 describe específicamente revestimientos tromborresistentes biocompatibles para dispositivos médicos que comprenden el uso de compuestos de calcogenuro como generadores de NO. Sigue existiendo actualmente, sin embargo, una necesidad de medios adicionales para conseguir un incremento de la biocompatibilidad, y particularmente la hemocompatibilidad, de dispositivos médicos quirúrgicamente implantables.

- 50 El documento US 3.685.059 describe un dispositivo protésico para implantación en o uso con un cuerpo vivo. Un sustrato es revestido con carbono pirolítico impermeable que proporciona una superficie externa inerte y antitrombogénica. El carbono puede estar dopado con un elemento formador de carburos adecuado, tal como silicio, para proporcionar resistencia estructural y resistencia al desgaste adicionales.

- 55 El documento US 2006/0039950 describe un revestimiento polimérico que está adaptado para eliminar sustancialmente la formación de un trombo cuando está en contacto con la sangre. El revestimiento polimérico incluye una primera capa polimérica y una segunda capa polimérica. Interpuesta entre las primera y segunda capas hay una capa de matriz polimérica con al menos uno de un donador de óxido nítrico y un generador de óxido nítrico, que son capaces de liberar o generar NO.

**Breve resumen de la invención**

- 65 En un primer aspecto, la invención se refiere a un dispositivo médico que comprende tanto carbono o grafito pirolítico como un generador de NO. El propio dispositivo puede estar hecho de carbono o grafito pirolítico. En estos casos, el generador de NO puede añadirse directamente durante la fabricación del dispositivo, o puede depositarse, electrodepositarse o aplicarse como revestimiento sobre al menos una parte del dispositivo después de que el

dispositivo se haya formado.

En otro aspecto, el propio dispositivo no está hecho de, o hecho con carbono pirolítico. El sustrato puede estar hecho con, por ejemplo, grafito, metal o cerámica. En ese caso, un revestimiento biocompatible puede depositarse, aplicarse como un revestimiento o aplicarse de otro modo a una o más superficies del dispositivo médico. En este caso, el dispositivo, o aquella parte a la que se aplica el revestimiento biocompatible, actúa como un sustrato. El revestimiento biocompatible comprende carbono pirolítico y un generador de NO.

En algunos aspectos, los dispositivos de la presente invención muestran biocompatibilidad mejorada con respecto a dispositivos hechos o revestidos con carbono pirolítico. Además, los dispositivos de la presente invención siguen siendo no tóxicos y conservan una durabilidad ventajosa, así como otras propiedades físicas deseables. En otros aspectos, la invención proporciona dispositivos médicos con biocompatibilidad mejorada que también proporcionan otras ventajas tales como administración local o sistémica de agentes activos útiles.

En una realización particular, el revestimiento biocompatible comprende al menos una capa que comprende tanto el carbono pirolítico como el generador de NO en combinación. Esto puede ser una mezcla homogénea o una mezcla heterogénea. El generador de NO puede codepositarse con carbono pirolítico para formar una capa biocompatible. Como alternativa, el generador de NO puede añadirse a o depositarse sobre una capa de carbono pirolítico o una superficie de carbono pirolítico de un dispositivo hecho de carbono pirolítico para formar un revestimiento biocompatible.

En otra realización, el revestimiento biocompatible comprende además uno o más polímeros. El revestimiento biocompatible puede comprender, por ejemplo, al menos una capa que comprende carbono pirolítico, y una primera capa polimérica que comprende al menos un polímero y el generador de NO. Este polímero, y de hecho cualquier polímero usado en el presente documento, puede ser permanente o puede ser bioerosionable (usado de forma intercambiable con reabsorbible, o biodegradable en el presente documento), puede estar cargado o no cargado, puede ser un polímero o copolímero y puede ser un homopolímero o una combinación/mezcla.

En otra realización, el dispositivo médico de la presente invención comprende un revestimiento biocompatible que comprende además una segunda capa polimérica. La segunda capa polimérica comprende un polímero y un generador de NO. Los polímeros usados para las primera y segunda capa poliméricas pueden ser iguales o diferentes en composición, construcción, grosor y ubicación. Además, el tipo y la cantidad de generador de NO usado en cada capa pueden ser iguales o diferentes. En una realización particular, los primer y segundo polímeros están cargados de forma opuesta. Pueden usarse capas cargadas de forma opuesta adicionales, tal como se ilustra en la figura 1(B).

En realizaciones particulares, el generador de NO en el carbono pirolítico es cobre o un óxido de cobre. En realizaciones particulares, el dispositivo médico es una prótesis de válvula cardiaca, válvula cardiaca replegable, anillo de anuloplastia, endoprótesis de válvula cardiaca, valva de válvula cardiaca, endoprótesis vascular, componente cardiaco mecánico, componente de marcapasos, cable conductor eléctrico, o un componente ortopédico tal como una articulación, tornillo o placa artificial y el generador de NO es cobre o un óxido de cobre.

En realizaciones adicionales, el revestimiento biocompatible del dispositivo médico de la presente invención comprende carbono pirolítico y un generador de NO, y comprende además uno o más materiales adicionales que mejoran la resistencia, el rendimiento, la flexibilidad, la vida, el desgaste y la biocompatibilidad del dispositivo. Estos materiales adicionales pueden incluir, sin limitación, polímeros, agentes farmacéuticos u otros materiales biológicamente activos (por ejemplo, un agente antibacteriano, agente antifúngico, agente antirrechazo, agentes antiinflamatorios, analgésicos, medicamentos para el dolor, quinasas), sustancias de ajuste del pH, un metal, metaloide, o carburo de metaloide. Dependiendo del aditivo, estos pueden formar parte de la capa de revestimiento de carbono pirolítico o una o más capas poliméricas. En una realización particular, el carburo es carburo de silicio.

En otro aspecto, la invención se refiere a métodos de fabricación de un dispositivo médico que comprenden aplicar un revestimiento biocompatible que comprende carbono pirolítico y al menos un generador de NO sobre al menos una parte de una superficie de un sustrato. En algunas realizaciones, el revestimiento biocompatible se aplica mediante deposición electroquímica, deposición por fluido supercrítico, deposición química en fase de vapor (CVD), deposición física, reducción química, colada, inmersión, estratificación, revestimiento por pulverización en un lecho fluidizado o de otro modo, y combinaciones de los mismos. En realizaciones adicionales, se usan deposición asistida por haz de iones o deposición catódica.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un método de mejora de la biocompatibilidad de un dispositivo médico que comprende proporcionar un revestimiento biocompatible sobre un sustrato para formar un dispositivo médico. El revestimiento biocompatible comprende carbono pirolítico y al menos un generador de NO. En una realización particular, incrementar la biocompatibilidad del dispositivo médico comprende incrementar la hemocompatibilidad del dispositivo médico.

Está contemplado en el presente documento que la incorporación de generadores de NO y carbono pirolítico de acuerdo con la presente invención contribuirá, en algunos casos, a un incremento de la biocompatibilidad de un dispositivo médico. Sin desear quedar limitado por ninguna teoría de funcionamiento particular, este incremento de la biocompatibilidad puede ser causado por un incremento de la hemocompatibilidad del dispositivo médico durante un periodo de tiempo después de la implantación quirúrgica en un paciente. Se cree que el incremento de la biocompatibilidad es debido a un incremento de NO *in vivo*, una reducción de la formación de coágulos sanguíneos o trombos mediada por NO resultante, y/o facilitando la endotelialización del dispositivo médico. El uso de dispositivos médicos de la presente invención puede contrarrestar un periodo inicial de riesgo incrementado de trombosis asociado con la implantación de un dispositivo médico en un paciente, así como durante un periodo más allá de este periodo inicial, mediante la función anticoagulante natural del NO. Adicionalmente, los dispositivos de la presente invención pueden funcionar para ayudar a reclutar células endoteliales y, por lo tanto, promover la endotelialización.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa ejemplos no limitantes de diversas maneras en las que pueden incorporarse generadores de NO en o sobre la superficie de carbono pirolítico de un dispositivo médico. NO = óxido nítrico; RSNO = especies de nitrosioles precursores de NO endógeno. Específicamente, la estructura (A) en la figura 1 representa un revestimiento biocompatible que comprende carbono pirolítico y al menos un generador de NO en una capa sobre un dispositivo médico tal como podría conseguirse mediante deposición química en fase de vapor de carbono pirolítico y al menos un generador de NO (representado en forma de puntos). La estructura (B) de la figura 1 representa un dispositivo médico de la presente invención en el que el revestimiento biocompatible comprende además primera y segunda capas poliméricas que comprenden un generador de NO, y en el que los primer y segundo polímeros están cargados de forma opuesta (representados en forma de círculos con carga positiva o negativa en su interior). La estructura (C) representa un dispositivo médico de la presente invención en el que el revestimiento biocompatible comprende al menos una capa que comprende carbono pirolítico, y una primera capa polimérica que comprende tanto al menos un polímero biodegradable como al menos un generador de NO (representado en forma de puntos).

### Descripción detallada

Aunque la memoria descriptiva concluye con las reivindicaciones que señalan particularmente y que reivindican de forma clara la invención, se cree que la presente invención se entenderá mejor a partir de la siguiente descripción.

Todos los porcentajes y razones usadas en el presente documento son en peso de la composición total a menos que se indique otra cosa en el presente documento; por ejemplo, la cantidad de generadores de NO presentes en un revestimiento biocompatible de la presente invención puede cuantificarse como un porcentaje del área superficial total del sustrato al que se aplica el revestimiento biocompatible. Como alternativa, la cantidad de generadores de NO puede determinarse como un porcentaje atómico. Todas las mediciones realizadas son a 25°C y presión normal a menos que se indique otra cosa. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se especifique otra cosa. La presente invención puede comprender (con extremos abiertos) o estar constituida esencialmente por los componentes de la presente invención así como otros ingredientes o elementos descritos en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, "que comprende" significa los elementos enumerados, o su equivalente en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no están enumerados. Las expresiones "que tiene" y "que incluye" también deben interpretarse como de extremos abiertos a menos que el contexto sugiera lo contrario.

Todos los intervalos enumerados en el presente documento incluyen los valores extremos, incluyendo aquellos que enumeran un intervalo "entre" dos valores. Debe interpretarse que términos tales como "aproximadamente", "generalmente", "sustancialmente" y similares modifican un término o valor de modo que éste no es un absoluto, sino que no figura la técnica anterior. Dichos términos serán definidos por las circunstancias y los términos que modifican, tal como esos términos son entendidos por los expertos en la materia. Esto incluye, como mínimo, el grado de error experimental esperado, error técnico y error instrumental para una técnica dada usada para medir un valor. A menos que se indique otra cosa, tal como se usan en el presente documento, "un" y "uno" incluyen el plural, de modo que, por ejemplo, "un generador de NO" puede significar al menos un generador de NO, así como una pluralidad de generadores de NO, es decir, más de un generador de NO.

Un "dispositivo médico" tal como se usa esta expresión en el presente documento pretende referirse a cualesquiera dispositivos que son adecuados para inserción o implantación en un paciente e incluyen tanto carbono pirolítico como un generador de NO. Generalmente, estos dispositivos están diseñados para dejarlos dentro de un paciente (humano o animal) durante un periodo prolongado que puede ser de sólo unas horas y de hasta años después del procedimiento en el que fueron introducidos. Los dispositivos médicos incluyen, sin limitación, prótesis tales como marcapasos, componentes de marcapasos, cables conductores eléctricos tales como cables conductores de regulación del ritmo cardiaco, desfibriladores, corazones artificiales, componentes cardíacos mecánicos, dispositivos de asistencia ventricular, incluyendo dispositivos de asistencia ventricular para el ventrículo izquierdo, prótesis de reconstrucción anatómica tales como implantes de mama, prótesis de válvula cardiaca, incluyendo válvulas

cardiacas plegables y no plegables, endoprótesis de válvula cardiaca, valvas de válvula cardiaca, parches pericárdicos, parches quirúrgicos, endoprótesis coronarias, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y estructurales, derivaciones vasculares o cardiovasculares, conductos biológicos, apósitos, suturas, anillos de anuloplastia, endoprótesis vasculares, grapas, injertos valvulados, injertos dérmicos para la cicatrización de heridas, componentes ortopédicos, incluyendo implantes medulares ortopédicos, clavijas, tornillos o placas ortopédicas, articulaciones artificiales, dispositivos intrauterinos (DIU), endoprótesis urinarias, placas para reconstrucción maxilofacial, implantes dentales, lentes intraoculares, pinzas, alambres esterales, y combinaciones de los mismos. Dispositivos adicionales incluyen, sin limitación, cánulas, tubos de drenaje tales como tubos torácicos, o cualquier otro dispositivo médico en el que es deseable un incremento de la biocompatibilidad.

Tal como se usa en el presente documento, un "sustrato" de un dispositivo médico de la presente invención se refiere al dispositivo nativo. Un dispositivo nativo es un dispositivo que contiene carbono pirolítico antes de que se añada un generador de NO o un dispositivo que no está hecho de carbono pirolítico antes de que se aplique un revestimiento biocompatible.

Tal como se contempla en el presente documento, tanto los dispositivos médicos como los sustratos de la presente invención pueden fabricarse de acuerdo con métodos convencionales, y a partir de materiales de idoneidad probada para dichas prótesis médicas. Por ejemplo, los materiales adecuados para su uso como sustratos tendrán propiedades mecánicas deseables, tales como elasticidad o rigidez, resistencia, resistencia a la fatiga, resistencia al desgaste y tenacidad a la rotura, sin introducir un peso o un volumen excesivos. Estos incluyen, por ejemplo, metales, compuestos y/o aleaciones que proporcionan la resistencia estructural requerida y la flexibilidad necesaria para la función particular del dispositivo médico. Las sustancias adecuadas incluyen, por ejemplo, carbono pirolítico, compuestos de carbono pirolítico/carburo, metales, sólidos carbonáceos y cerámicas. Estos materiales pueden estar revestidos con uno o más compuestos durante o después de la fabricación, por ejemplo, con un polímero, proteína, metal, metaloide u otro compuesto, antes del uso, si se desea. Los metales inertes adecuados que pueden usarse para fabricar los dispositivos médicos de la presente invención incluyen, por ejemplo, titanio, cobalto, acero inoxidable, níquel, aleaciones de hierro, aleaciones de cobalto, tales como ELGILOY, una aleación de cobalto-cromo-níquel-molibdeno-hierro, y MP35N, una aleación de níquel-cobalto-cromo-molibdeno, y NITINOL, una aleación de níquel-titanio. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 7.632.309 y la Patente de Estados Unidos N° 7.604.663.

Los revestimientos biocompatibles de la invención incluyen carbono pirolítico y un generador de NO. Tal como se usa en el presente documento, el término "biocompatible" se refiere a materiales que son no tóxicos y cumplen los estándares ISO para dispositivos médicos, por ejemplo, ISO-10993, "*Biological Evaluation of Medical Devices*" (Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos), y particularmente, la Parte IV respecto a la selección de pruebas para la interacción con la sangre.

Los revestimientos biocompatibles pueden comprender además uno o más materiales adicionales que mejoran la resistencia, el rendimiento, la flexibilidad, la vida, el desgaste y la biocompatibilidad. La selección de materiales adicionales depende de una serie de factores, incluyendo su función y su ubicación pretendida. Por ejemplo, un agente farmacéutico no estaría probablemente incluido como parte de una capa de carbono pirolítico debido a la temperatura a la que se forma la capa. Podría, sin embargo, formar parte de una capa polimérica que forma parte de un revestimiento biocompatible. Materiales adicionales pueden incluir, sin limitación, polímeros, productos farmacéuticos u otros materiales biológicamente activos (por ejemplo, un agente antibacteriano, agente antifúngico, agente antiirrechazo, agentes antiinflamatorios, analgésicos, medicamentos para el dolor, quinasas), sustancias de ajuste del pH, carburo metálico o de metaloide. En una realización particular, el carburo de metaloide es carburo de silicio, añadido para mejorar la propiedad mecánica del carbono pirolítico.

Tal como se usa en el presente documento, carbono pirolítico se refiere a un material similar a grafito pero con algunos enlaces covalentes entre sus láminas de grafeno. Puede producirse calentando un hidrocarburo a cerca de su temperatura de descomposición y permitiendo cristalizar al grafito. El carbono pirolítico puede existir en una amplia gama de microestructuras y un variado contenido de hidrógeno residual. Carbono pirolítico, tal como se usa en el presente documento, incluye carbono pirolítico en solitario, o en combinación con otras sustancias, por ejemplo, para mejorar la biocompatibilidad así como las capacidades mecánicas y estructurales del revestimiento. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 7.632.309 describe el uso de carbono pirolítico en combinación con un metal o metaloide. Un "metaloide", también conocido como un "semimetal", se refiere a un elemento que tiene propiedades entre las de un metal y un no metal. Los ejemplos de metaloides incluyen, por ejemplo, elementos tales como silicio y selenio.

Generalmente, en la fabricación de un dispositivo médico de acuerdo con la invención, el carbono pirolítico se deposita sobre el sustrato mediante la pirólisis de un hidrocarburo gaseoso, típicamente en un intervalo de temperatura de aproximadamente 1000°C a aproximadamente 2500°C. Con propano como la fuente de hidrocarburo, el intervalo de temperatura típico es de aproximadamente 1100°C a aproximadamente 1800°C. El intervalo de temperatura puede modificarse de acuerdo con los precursores usados. Al menos algunos carburos pueden depositarse convenientemente mediante pirólisis comparable. Por lo tanto, la introducción de la combinación apropiada de compuestos precursores en el reactor pirolítico puede dar como resultado la producción de carbono

pirolítico, compuesto de carburo o mezclas de los mismos.

Si los precursores de carbono pirolítico y el carburo metálico/de metaloide se mezclan en el vapor de reacción, se forma una "aleación" o mezcla del carbono pirolítico y los materiales de carburo donde los dos materiales se mezclan en el sentido de que granos o cristalitas de cada material forman dominios o fases adyacentes a dominios o fases del otro material. Los métodos de deposición incluyen, sin limitación, deposición química en fase de vapor, deposición química en fase de vapor asistida por plasma y deposición química en fase de vapor en lecho fluidizado. En particular, la deposición química en fase de vapor puede realizarse en un reactor fluidizado. También es posible la deposición química por vapor en fase líquida. La deposición por vapor en fase líquida se describe en general en el documento "Liquid fluidized bed coating process", de Lackey en la revista, *Carbon* 34(10): 1299-1300 (1996). La deposición química en fase de vapor en lecho fluidizado es un método típico. La temperatura y/o otras variables del reactor, tales como caudales de vapor, pueden modificarse durante la deposición del compuesto dependiendo de la composición que está siendo depositada en un punto particular en el tiempo.

Los precursores de carbono pirolítico adecuados incluyen, por ejemplo, hidrocarburos gaseosos, tales como metano, etano, propano, etileno, acetileno y mezclas de los mismos. Los precursores de pirólisis de carburo de silicio adecuados incluyen, por ejemplo, metil silano y metil triclorosilano. Los precursores de carburo de metal pueden incluir halógenos metálicos, tales como cloruros metálicos, en los que el metal es el metal deseado para el carburo de metal correspondiente. El hidrocarburo gaseoso o un gas inerte, tal como argón, nitrógeno, helio o mezclas de los mismos, pueden burbujearse a través de un precursor de carburo líquido para servir como gas portador que ayuda al suministro de cantidades deseadas del vapor del compuesto precursor. Un compuesto que contiene nitrógeno puede estar incluido para la deposición de una cantidad de nitruro de metal/metaloide.

En una estrategia para una reacción de pirólisis, los vapores reactantes son dirigidos a un horno de reacción. El sustrato está montado en el horno de reacción. El horno generalmente se mantiene a una temperatura de la pared de aproximadamente 1000°C a aproximadamente 2500°C usando cualquier estrategia de calentamiento razonable, tal como calentamiento por inducción, radiante o resistencia. Generalmente, se usan temperaturas más elevadas para la deposición de carburos que para la deposición de carbono pirolítico. La temperatura preferida particular dependerá de los precursores particulares, el caudal y el diseño del reactor. Con algunas estrategias de deposición, el sustrato puede hacerse girar para obtener un revestimiento uniforme. Análogamente, el sustrato puede ser móvil para proporcionar la variación deseada en el grosor del revestimiento en diferentes ubicaciones sobre el sustrato, dependiendo de la orientación del sustrato con respecto al flujo de la reacción en el transcurso de todo el proceso de revestimiento.

En una estrategia usada habitualmente, la reacción de pirólisis/deposición química en fase de vapor se realiza en un reactor de lecho fluidizado. En particular, el sustrato se coloca dentro de un lecho de partículas, tal como perlas de zirconia, que se fluidizan mediante el flujo de gases reactante y portador. Puede depositarse carbono pirolítico dentro de un reactor de lecho fluidizado usando hidrocarburos gaseosos como reactantes. El reactor de lecho fluidizado preferentemente se ajusta a una temperatura seleccionada en parte entre los gases reactantes particulares y está típicamente a una temperatura de aproximadamente 1000°C a aproximadamente 2500°C y más típicamente de aproximadamente 1100°C a aproximadamente 1800°C. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un reactor de deposición química por vapor en fase líquida. En este proceso en fase líquida, los reactivos son líquidos que se fluidizan mediante el flujo de gases inertes. Un proceso de deposición en lecho fluidizado líquido se describe adicionalmente en el documento Lackey et al., "Liquid Fluidized Bed Coating Process", *Carbon* 34 (10): 1299-1300 (1996).

Los dispositivos médicos y revestimientos biocompatibles de la invención también incluyen un generador de NO. Tal como se usa en el presente documento, un "generador de NO" (también denominado de forma intercambiable en el presente documento como un "catalizador" o "catalizador de NO"), se refiere a cualquier compuesto que puede causar de forma segura la formación de NO en un paciente al que se le ha implantado quirúrgicamente un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención. Dichos compuestos pueden ser inorgánicos u orgánicos. Los compuestos orgánicos incluyen cobre, selenio u otro metal deseable. Dichos compuestos son más tradicionalmente conocidos como compuestos organometálicos. Durante la formación de la capa de carbono pirolítico, estos compuestos organometálicos pueden añadirse al reactor o al lecho fluidizado. Debido al calor implicado, los materiales orgánicos combustionan dejando el metal, generalmente en una partícula muy fina que se distribuirá como parte del revestimiento. Es difícil describir con precisión el tamaño de partícula de estas especies metálicas antes de la creación del revestimiento. También es difícil proporcionar un tamaño de partícula promedio una vez que son parte del revestimiento. Sin embargo, a partir de MEB o técnicas de imagenología similares, se espera que los tamaños de partícula varíen entre de aproximadamente 0,1 nm y aproximadamente un micrómetro. De hecho, se espera que los tamaños de partícula tiendan a estar en el lado más pequeño de este intervalo. Un ejemplo de un material organometálico útil en la presente invención es acetato de cobre. Esto puede incluir, por ejemplo, acetato de cobre (II) o acetato de cobre (I). Las especies a base de cobre útiles también pueden incluir, por ejemplo, naftenato de cobre (II), metilsalicilato de cobre (I), 2-etilhexanoato de cobre (II), 3,5-diisopropilsalicilato de cobre (II), acetilacetato de cobre (II), ciclohexanobutirato de, D-gluconato de cobre (II) y formiato de cobre (II).

Los materiales inorgánicos son generalmente, a su vez, metales o especies a base de metal tales como un óxido. Son ejemplos cobre y óxido de cobre II.

Los compuestos de calcogenuro son generadores de NO conocidos. Un "compuesto de calcogenuro" o "calcógeno", tal como se usan de forma intercambiable en el presente documento, se refieren a compuestos y restos que incluyen átomos dentro de la columna 6A de la tabla periódica. El grupo 6A o compuestos calcógenos también pueden denominarse compuestos del Grupo 16. Los átomos del Grupo 6A incluyen oxígeno, azufre, selenio, telurio y polonio. Es común a todos los generadores de NO la capacidad de provocar la conversión de nitrosioles, una fuente de NO de origen natural, en niveles fisiológicos de NO que pueden actuar *in vivo* como factor anticoagulante. La generación de NO *in vivo* de esta manera también puede ayudar a reclutar células endoteliales para promover la endotelialización de la superficie del dispositivo médico.

La capa o capas y revestimientos biocompatibles que comprenden carbono pirolítico y un generador de NO contemplados en el presente documento pueden formarse mediante procesos familiares a los expertos en la materia. En una realización, la superficie de un sustrato que incluye carbono pirolítico puede tener un generador de NO aplicado por revestimiento sobre o incorporado en una parte de su superficie. En otra realización más, el carbono pirolítico en combinación con el generador de NO puede aplicarse a un sustrato. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante deposición química en fase de vapor ("CVD") y/o deposición física, o variantes de deposición química en fase de vapor incluyendo, aunque sin limitarse a, deposición química en fase de vapor mejorada por plasma o asistida por plasma.

Por ejemplo, un generador de NO tal como Cu o Se o sus óxidos puede añadirse a un sustrato que ya incluye carbono pirolítico o ha sido revestido con carbono pirolítico. Estos generadores de NO también pueden aplicarse como revestimiento sobre un sustrato junto con carbono pirolítico. La figura 1(A) ilustra la deposición de carbono pirolítico y un generador de NO para crear una capa biocompatible. Hay varios aspectos de esta figura que son dignos de mención. En primer lugar, los círculos o puntos que representan el generador de NO no están distribuidos completamente por toda la capa, sino que está agregados cerca de una superficie tal como se ilustra. Esto puede producirse revistiendo en primer lugar un sustrato con una capa de carbono pirolítico y seguidamente colocando un revestimiento adicional sobre la parte superior del revestimiento inicial. Este segundo revestimiento incluye tanto carbono pirolítico como un generador de NO. Como alternativa, en una realización particular, esto puede conseguirse mediante un proceso de deposición química en fase de vapor donde se usan tanto un compuesto organometálico como un precursor de carbono pirolítico. La proporción relativa del generador de NO con respecto a carbono pirolítico puede modificarse y controlarse mediante, por ejemplo, la tasa de alimentación o cantidad de cada material. Una estructura tal como se ilustra en la figura 1(A) podría resultar de un proceso de CVD inicial en el que solamente un precursor de carbono pirolítico, tal como propano, se introduce en la cámara de reacción. Seguidamente, puede introducirse también un generador de NO para crear una capa biocompatible.

Como alternativa, el generador de NO puede añadirse físicamente. Por ejemplo, se usan partículas relativamente grandes de óxido de zirconio (ZrO) con partículas relativamente más pequeñas de cobre para bombardear una capa depositada en fase de vapor de carbono pirolítico. Esto puede producirse mientras la capa de carbono se está acumulando y/o a continuación. También pueden añadirse partículas de cobre a la cámara de reacción y aplicarse mientras el revestimiento de carbono pirolítico se está acumulando. Ésta es otra forma de deposición física. En cualquiera de estos procesos de deposición física, el tamaño de las partículas del generador de NO tenderá a ser más grande y a estar dispersado de forma menos uniforme de lo que se produciría a partir de CVD usando un material organometálico. El tamaño de partícula promedio, determinado usando un microscopio electrónico de barrido (MEB) u otra técnica de imaginología similar de forma semicuantitativa producirá un intervalo de tamaño de partícula de aproximadamente 1,0 nm a aproximadamente 100 micrómetros. Los intervalos y promedio del tamaño de partícula pueden determinarse de forma más precisa para estas partículas antes de la deposición, pero el tamaño o la distribución de partículas en el revestimiento biocompatible pueden variar.

La cantidad de partículas de generador de NO puede depender de una serie de factores. El tipo de dispositivo, la manera en la que se aplica el generador de NO, y el material usado para el generador de NO son todos factores. Son necesarias suficientes partículas de generador de NO para proporcionar una mejora significativa de la biocompatibilidad. Sin embargo, un contenido de generador de NO demasiado alto podría plantear problemas de toxicidad o podría comprometer las propiedades físicas del carbono pirolítico. Las partículas de generador de NO ubicadas debajo de la superficie de carbono pirolítico pueden desempeñar un papel limitado, si desempeñan alguno, en el incremento de la biocompatibilidad del dispositivo. Por lo tanto, el generador de NO debe comprender, con respecto al área superficial total del revestimiento biocompatible, más del 0%, típicamente al menos aproximadamente el 0,05%, y comprender no más de aproximadamente el 5%, del área superficial total según lo medido mediante, por ejemplo, espectroscopía fotónica de rayos X (XPS). En otra realización, comprende no más de aproximadamente el 3%, y en una realización adicional más, comprende de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 3%. Por ejemplo, con dispositivos más grandes, puede usarse un área de vigilancia de aproximadamente 4 mm<sup>2</sup>. Para dispositivos más pequeños, podría usarse un área mucho más pequeña. El área de vigilancia variará con el dispositivo, la técnica y el tamaño del dispositivo.

El revestimiento biocompatible puede variar en grosor de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2000 micrómetros. En algunas realizaciones, el grosor variará entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 500 micrómetros y en otra realización más entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 100 micrómetros. Esto se mide en cualquier punto individual en el dispositivo médico revestido. Por supuesto, dado que el material del generador de NO más importante para la biocompatibilidad está ubicado en la superficie, puede crearse un revestimiento que tiene un grosor global de hasta aproximadamente 2 milímetros donde solamente la parte superior es un revestimiento biocompatible, es decir, contiene tanto carbono pirolítico como un generador de NO. Por ejemplo, una válvula cardiaca artificial, especialmente la parte del orificio, puede estar revestida con una capa de 900 micrómetros de grosor de carbono pirolítico y revestirse seguidamente con una capa de 100 micrómetros de grosor de carbono pirolítico y generador de NO para dar un grosor de revestimiento global de aproximadamente 1 milímetro. Dado que la parte de valva de una válvula cardiaca es típicamente más fina (aproximadamente 1 milímetro), el revestimiento por su parte puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 100 micrómetros.

Además de un dispositivo médico en el que el revestimiento biocompatible comprende al menos una capa que comprende el carbono pirolítico en combinación con el generador de NO, también se contempla en el presente documento que generadores de NO tales como, por ejemplo, generadores de NO a base de cobre y/o selenio, puedan introducirse sobre la parte superior de una capa de carbono pirolítico. Esto puede hacerse de varias maneras incluyendo mezclando el generador de NO con un polímero y formando una o más capas sobre la superficie del carbono pirolítico. En una realización, esto se consigue usando una técnica de capa a capa (LBL) (Yang et al., Langmuir 2008, 24, 10265-10272). A diferencia de la realización descrita anteriormente, esta estrategia se realiza después de que el proceso de revestimiento con carbono pirolítico se ha completado sobre un dispositivo médico, por ejemplo, después de la deposición de carbono pirolítico sobre un sustrato de valva u orificio mediante, por ejemplo, CVD. El revestimiento biocompatible contemplado puede aplicarse para cubrir toda la superficie del dispositivo médico, o justamente una parte del mismo, por ejemplo, como un parche discreto aplicado a una ubicación específica sobre la superficie del dispositivo, o a un componente particular del dispositivo, por ejemplo, a un orificio o valva, de una válvula cardiaca mecánica. La actividad catalítica podría estar localizada en un sitio particular *in vivo* de esta manera. De manera similar, un revestimiento biocompatible podría colocarse sobre una parte de un dispositivo de metal o grafito, y no sobre otras partes. Por ejemplo, podría colocarse sobre una zona de una endoprótesis replegable que, a su vez, no se replega.

Por lo tanto, tal como se ha previsto en el presente documento, un dispositivo médico de la presente invención puede comprender un revestimiento biocompatible que comprende al menos una capa que comprende carbono pirolítico, una primera capa que comprende al menos un polímero y al menos un generador de NO, y, en algunas realizaciones, una segunda o posterior capa o capas poliméricas que comprenden un generador de NO. En una realización particular ilustrada en la figura 1(B), los primer y segundo polímeros están cargados de forma opuesta.

Un dispositivo médico con un "revestimiento LBL" de la presente invención puede crearse, por ejemplo, utilizando interacciones estáticas entre especies cargadas positivamente y especies poliméricas cargadas negativamente para construir múltiples capas de especies de interés sobre una superficie cargada. Por ejemplo, como una primera etapa para formar LBL robusto sobre componentes de válvula de carbono pirolítico post-CVD, los materiales de carbono deben ser tratados química o físicamente para introducir cargas superficiales. Esto puede conseguirse, por ejemplo, empapando el carbono pirolítico en diversas soluciones químicas familiares para un experto en la materia para generar diferentes grupos funcionales superficiales, o tratando físicamente la superficie de carbono pirolítico con plasma, y seguidamente introduciendo una superficie cargada positiva o negativamente mediante ajuste del pH. Por ejemplo, el tratamiento de la superficie de carbono con una solución concentrada de hidróxido sódico puede introducir grupos hidroxilo (-OH) sobre la superficie más externa de un carbono pirolítico aleado con silicio mediante grupos funcionales Si-OH y/o C-OH. Después de las etapas de lavado, la superficie funcionalizada puede tamponarse adicionalmente en una solución básica para generar una superficie cargada negativamente con contraiones metálicos.

Seguidamente, una capa cargada positivamente (por ejemplo, un polímero cargado positivamente soluble en agua, por ejemplo polietilimina (PEI) o polilisina - en solución A) puede depositarse sobre la superficie mediante interacción estática como primera capa polimérica. Esto puede conseguirse sumergiendo rápidamente el sustrato en la solución acuosa polimérica, seguido por etapas de lavado. El sustrato puede sumergirse a continuación en una solución polimérica cargada negativamente, por ejemplo, heparina, alginato o ácido poli(4-estirenosulfónico) (PSS) (solución B). El ciclo (solución A - lavado - solución B) puede repetirse hasta que se consiga un número de capas o un grosor deseados. Los polímeros cargados tanto positiva como negativamente pueden ser especies poliméricas sintéticas o naturales solubles en agua que portan generadores de NO. Por ejemplo, los generadores de NO pueden ser un complejo a base de Cu y/o Se que están incorporados en las estructuras LBL mediante interacciones estáticas mediante enlaces covalentes. Tal como entiende un experto en la materia, el flujo de NO (es decir, el incremento de NO) generado a partir del carbono pirolítico revestido con LBL puede controlarse mediante la especie y la concentración de los generadores de NO dentro del polímero, mediante el número de capas, mediante las propiedades del polímero. Además, también se entiende en el presente documento que el grosor del revestimiento LBL depende del número de ciclos de capas alternas que se depositan.



En otra realización, un dispositivo médico de la presente invención puede comprender un revestimiento biocompatible que comprende al menos una capa que comprende carbono pirolítico, y una primera capa que comprende al menos un polímero y un generador de NO, en la que el polímero usado es biodegradable. Esto se ilustra en la figura 1(C). Por lo tanto, por ejemplo, uno o más revestimientos o capas poliméricas biodegradables pueden aplicarse a un dispositivo médico después del proceso de revestimiento con carbono pirolítico por CVD del dispositivo, por ejemplo, componentes de válvula cardíaca. Los generadores de NO (por ejemplo, complejo a base de Cu y/o Se) se incorporan en este revestimiento polimérico biodegradable.

Tal como se entiende en el presente documento, cuando se usa un polímero biodegradable en el revestimiento biocompatible de un dispositivo médico de la presente invención, un suministro de corta duración, o limitado, de NO puede generarse *in vivo* debido a que una vez que el polímero está completamente degradado, la generación de NO desde la superficie cesará. Incluso un incremento de corta duración de la generación de NO *in vivo* es beneficioso, sin embargo, dado que dicha generación de NO catalítica a partir de la superficie del implante reduce ventajosamente el riesgo de coagulación durante el periodo post-implante inicial. Además, la generación de NO de esta manera puede promover el proceso procoagulante de endotelialización (si las propiedades y/o morfología superficiales son modificadas apropiadamente para atraer a CE). Se entiende en el presente documento, que una vez que la endotelialización del dispositivo médico está completa, el dispositivo, por ejemplo, una válvula artificial, puede depender de la función natural restaurada de las células endoteliales para impedir la coagulación. Por lo tanto, la necesidad de asistencia adicional de generación de NO biomimética es mínima, o idealmente, no es necesaria.

Tal como se ha descrito anteriormente, un “polímero biodegradable” es uno que puede comprender un generador de NO y que puede erosionarse o reabsorberse *in vivo*. Tal como entiende un experto en la materia, la selección de un polímero biodegradable para su uso en los métodos de la presente invención puede depender de diversos factores. Por ejemplo, la selección de polímero dependerá del tiempo requerido para completar la endotelialización inicial sobre la superficie del dispositivo médico (por ejemplo, válvula) durante el proceso procoagulante. El periodo de degradación conocido para diversos polímeros puede variar ampliamente y abarcar, por ejemplo, desde un par de meses a un par de años. Además, la hidrofobia y compatibilidad del polímero con los generadores de NO y/o otros factores de endotelialización incorporados (así como la cantidad de esos otros factores) son consideraciones que pueden afectar al rendimiento.

Los polímeros para su uso en dispositivos médicos y revestimientos biocompatibles son familiares para un experto en la materia. Estos incluyen, por ejemplo, materiales poliméricos biocompatibles que pueden fabricarse a partir de polímeros sintéticos así como polímeros biológicos purificados. Estos materiales poliméricos sintéticos pueden estar formados en fibras y/o hilo y a continuación tejerse o tricotarse en una malla para formar una matriz o estructura similar. Como alternativa, los materiales poliméricos sintéticos pueden moldearse, extrudirse, aplicarse como revestimiento por inmersión o colarse en formas apropiadas.

Los polímeros sintéticos apropiados para su uso en dispositivos médicos incluyen, por ejemplo, poliamidas (por ejemplo, nylon), poliésteres, poliestirenos, poliacrilatos, polímeros vinílicos (por ejemplo, polietileno, politetrafluoroetileno, polipropileno y cloruro de polivinilo), policarbonatos, poliuretanos, polidimetilsiloxanos, acetatos de celulosa, metacrilatos de polimetilo, acetatos de etilenvinilo, polisulfonas, poliacetales, nitrocelulosas y copolímeros similares.

Otros polímeros adecuados incluyen polímeros biodegradables (también denominados en el presente documento “reabsorbibles”, “erosionables” o “bioerosionables”) tales como dextrano, hidroetilalmidón, derivados de gelatina, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, poli[N-(2-hidroxi)propil] metacrilamida], poliglicoles, poliésteres, poli(ortoésteres), poli(ésteramidas), y polianhídridos. Los poliésteres biodegradables incluyen, por ejemplo, poli(hidroxiácidos) y copolímeros de los mismos, poli(caprolactona), ácido poli(dimetilglicólico), y poli(hidroxi)butirato). Los polímeros biodegradables están contemplados para su uso en la presente invención, por ejemplo, en un dispositivo médico que comprende un revestimiento biocompatible que comprende al menos una capa que comprende carbono pirolítico, y una primera capa que comprende al menos un polímero biodegradable y un generador de NO. Los polímeros biodegradables típicos para su uso con la presente invención incluyen, por ejemplo, ácido D,L-poliláctico, ácido L-poliláctico (PLA), ácido poli(glicólico) (PGA), y copolímeros de ácido L-láctico, ácido D-láctico y ácido glicólico tales como ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). Estos son todos, por supuesto, ejemplos no limitantes. Cualquier otro material polimérico (incluyendo copolímeros, homopolímeros y mezclas poliméricas) que puedan cumplir los objetivos de las realizaciones de la invención están contemplados.

Un experto en la materia entenderá que los polímeros para su uso en los revestimientos biocompatibles pueden incluir diversas propiedades, pero tal como se contempla en el presente documento, todos deben funcionar en el revestimiento biocompatible de un dispositivo médico de la presente invención sin afectar negativamente a las características mecánicas o estructurales requeridas para el funcionamiento con éxito del dispositivo médico *in vivo*. Por ejemplo, un dispositivo médico que comprende un revestimiento biocompatible que comprende al menos una capa que comprende el carbono pirolítico en combinación con el generador de NO puede incluir además un polímero, que será típicamente un polímero biocompatible no reabsorbible que no afecta negativamente a la función del carbono pirolítico, o altera de otro modo las propiedades mecánicas o estructurales del dispositivo médico.

Análogamente, también pueden usarse polímeros tal como se describe en el presente documento como primera y segunda capas que comprenden generadores de NO, y particularmente, en una disposición estratificada de polímeros cargados de forma opuesta que comprende generadores de NO aplicados a una capa de carbono pirolítico. Los polímeros cargados particularmente adecuados para estos fines incluyen, por ejemplo, polietilenoimina (PEI) o polilisina, heparina, alginato o ácido poli(4-estirenosulfónico) (PSS).

Tal como se describe en el presente documento, puede depositarse carbono pirolítico sobre un material de sustrato en combinación con un metal, metaloide u otros materiales. Tal como se contempla en el presente documento, ciertos generadores de NO pueden depositarse con carbono pirolítico de una manera similar a aquella mediante la cual se dopa el silicio durante CVD en el revestimiento de carbono pirolítico de un dispositivo médico para formar carburo de silicio (SiC) tal como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 7.632.309 mencionada anteriormente. De aproximadamente el 5 al 12%, típicamente aproximadamente 10% de silicio, puede doparse durante este proceso, sin embargo, se entiende en el presente documento que la cantidad de material a añadir tal como, por ejemplo, silicio gaseoso o un generador de NO organometálico, se modificará para proporcionar el nivel deseado de carburo o generador de NO en la capa biocompatible.

Por ejemplo, durante la etapa de pirólisis en la fabricación de un dispositivo revestido de carbono pirolítico, una pequeña cantidad de partículas de cobre o complejo de cobre orgánico tales como acetato de cobre (por ejemplo, a escala micro a nanométrica) puede introducirse en un reactor con el flujo de gas de reacción. En una realización, el flujo de gas de reacción puede comprender propano ( $C_3H_8$ ), metiltriclorosilano ( $CH_3Cl_3Si$ ), y helio. Tal como se contempla en el presente documento, el flujo de gas fluidiza (es decir, soporta y agita) un lecho de materiales granulares en el que los componentes a revestir (por ejemplo, valvas u orificios) están suspendidos. El lecho fluidizado, que se calienta mediante un horno, calienta a su vez los gases y la mezcla de partículas a medida que pasan hacia arriba a través del lecho. Cuando están suficientemente calientes, los gases se descomponen para formar productos sólidos (por ejemplo, carbono, cobre y carburo de silicio) que se deposita como un revestimiento sobre los sustratos de la valva y el orificio donde diminutas partículas de cobre se codepositan sobre la superficie o se incluyen en el revestimiento de carbono pirolítico aleado con silicio.

El SiC presente en carbono pirolítico aleado con silicio no se disuelve en la matriz de carbono, y las partículas de cobre también estarán presentes como partículas en fase discreta, de manera similar a aquella en la que lo hace el carburo de silicio cristalino (el tamaño de los granos de SiC típicamente varía entre aproximadamente 1-1000 nm, con aproximadamente 8 nm siendo típico).

Además de la codeposición de carburo de silicio, descrita anteriormente, otros carburos adecuados para "alearse" con carbono pirolítico y/o generadores de NO incluyen, por ejemplo, carburo de boro, carburo de tungsteno, carburo de tantalio, carburo de niobio, carburo de vanadio, carburo de molibdeno, carburo de aluminio, carburo de zirconio, carburo de titanio, carburo de hafnio (HfC) y mezclas de los mismos. Tal como se contempla en el presente documento, la "aleación" de carbono pirolítico-carburo se deposita como una mezcla donde el carburo metálico/ de metaloide y el carbono pirolítico residen en distintos dominios o fases. Generalmente, los materiales depositados sobre el sustrato pueden comprender más de aproximadamente el 50% en volumen de carbono pirolítico, preferentemente al menos aproximadamente el 75% en volumen de carbono pirolítico, más preferentemente al menos aproximadamente el 80% en volumen de carbono pirolítico, y aún más preferentemente al menos aproximadamente el 90% en volumen de carbono pirolítico.

Además de la técnica descrita anteriormente, también se contempla en el presente documento que las partículas de carburo puedan servir como un vehículo para la deposición del generador de NO. Por ejemplo, partículas de óxido de zirconio pueden sumergirse en una solución de complejo orgánico de cobre (por ejemplo, solución acuosa de acetato de cobre al 5%) y secarse (por ejemplo, a 100°C durante una noche), para producir una fina capa de complejo de cobre orgánico que es aplicada como revestimiento uniformemente sobre las partículas de óxido de zirconio. Después haber sido introducido en la cámara de reacción junto con el flujo de gas de reacción, el complejo de cobre orgánico se vaporizará y se descompondrá a alta temperatura en la cámara. Se espera que las diminutas partículas de cobre u óxido de cobre resultantes que proceden de las partículas de óxido de zirconio se depositen sobre el sustrato (por ejemplo, sobre sustratos de valva u orificio de una válvula cardiaca) junto con la "aleación" de silicio-carbono pirolítico de manera uniforme. Tal como entiende un experto en la materia, la carga de cobre puede controlarse controlando el grosor del revestimiento sobre las partículas de óxido de zirconio.

Por lo tanto, tal como se ha descrito en detalle en el presente documento, la presente invención emplea una estrategia biomimética para mejorar la biocompatibilidad, por ejemplo, la hemocompatibilidad, de dispositivos médicos mediante el uso de carbono pirolítico y generación de NO. Sin estar limitado a ningún mecanismo de acción particular, se cree que cuando está en contacto con el flujo sanguíneo del paciente, un dispositivo médico a base de carbono pirolítico que comprende generadores de NO generará localmente un nivel bajo de NO en la interfaz sangre/carbono pirolítico para impedir la adhesión de plaquetas, impidiendo de este modo la coagulación. El nivel de NO que puede generarse *in vivo* puede ajustarse finamente de diversas maneras familiares para un experto en la materia para generar niveles de NO que imiten el que es producido por células endoteliales *in vivo*. Tal como se entiende en el presente documento, dichos niveles de NO son no tóxicos, y están diseñados para reducir la necesidad del uso de anticoagulantes en un paciente después de la implantación quirúrgica de un dispositivo médico de la presente invención en el paciente.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo médico, que comprende un sustrato que tiene una superficie; y  
5 un revestimiento biocompatible en contacto con al menos una parte de la superficie del sustrato, incluyendo el revestimiento biocompatible carbono pirolítico y un generador de NO.
2. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el revestimiento biocompatible incluye al menos una capa que incluye el carbono pirolítico en combinación con el generador de NO.  
10
3. El dispositivo médico de la reivindicación 2, en el que el revestimiento biocompatible incluye además un polímero.
4. El dispositivo médico de la reivindicación 1, en el que el revestimiento biocompatible incluye al menos una capa que incluye el carbono pirolítico, y una primera capa que incluye un primer polímero y el generador de NO.  
15
5. El dispositivo médico de la reivindicación 4, en el que el primer polímero es biodegradable.
6. El dispositivo médico de la reivindicación 5, en el que el polímero biodegradable se selecciona entre el grupo constituido por ácido poli(láctico-co-glicólico), ácido poliglicólico, ácido poliláctico y policaprolactona.  
20
7. El dispositivo médico de la reivindicación 4, en el que el revestimiento biocompatible incluye además una segunda capa que incluye un segundo polímero y un generador de NO, y en el que los primer y segundo polímeros están cargados de forma opuesta.
8. El dispositivo médico de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el sustrato se selecciona entre el grupo constituido por grafito, metal y cerámica.  
25
9. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el generador de NO comprende no más del 5% del área superficial total del revestimiento biocompatible.  
30
10. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el revestimiento biocompatible tiene un grosor de aproximadamente 0,01 a 2000 micrómetros, preferentemente de 0,05 a 500 micrómetros y más preferentemente de 0,1 a 100 micrómetros.
11. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el generador de NO se selecciona entre el grupo constituido por calcógenos, cobre u óxidos de los mismos.  
35
12. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el generador de NO es cobre u óxido de cobre.
13. El dispositivo médico de la reivindicación 11, en el que el calcógeno es selenio.  
40
14. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el sustrato se selecciona entre el grupo constituido por una prótesis de válvula cardíaca, un anillo de anuloplastia, una endoprótesis de válvula cardíaca, una valva de válvula cardíaca, una endoprótesis vascular, una endoprótesis urinaria, un componente cardíaco mecánico, un componente de marcapasos, un cable conductor eléctrico, un dispositivo de asistencia ventricular para el ventrículo izquierdo y un componente ortopédico.  
45
15. El dispositivo médico de la reivindicación 14, en el que la prótesis de válvula cardíaca es una prótesis de válvula cardíaca no replegable.  
50
16. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento biocompatible incluye además un carburo metálico o de metaloide.
17. El dispositivo médico de la reivindicación 16, en el que el carburo de metaloide es carburo de silicio.  
55
18. El dispositivo médico de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el revestimiento biocompatible incluye una pluralidad de generadores de NO.
19. Un método para incrementar la biocompatibilidad de un dispositivo médico, que comprende:  
60 proporcionar un revestimiento biocompatible sobre el dispositivo médico, incluyendo el revestimiento biocompatible carbono pirolítico y al menos un generador de NO.
20. El método de la reivindicación 19, en el que el revestimiento biocompatible se aplica sobre al menos una parte de una superficie del dispositivo médico mediante un proceso seleccionado entre el grupo constituido por deposición electroquímica, deposición por fluido supercrítico, deposición química en fase de vapor, deposición física, reducción química, colada, inmersión, estratificación, revestimiento por pulverización en un lecho fluidizado y combinaciones  
65

de los mismos.

21. El método de la reivindicación 20, en el que el proceso de deposición química en fase de vapor incluye deposición asistida por haz de iones.

5

22. El método de la reivindicación 20, en el que el generador de NO se deriva de un compuesto organometálico.

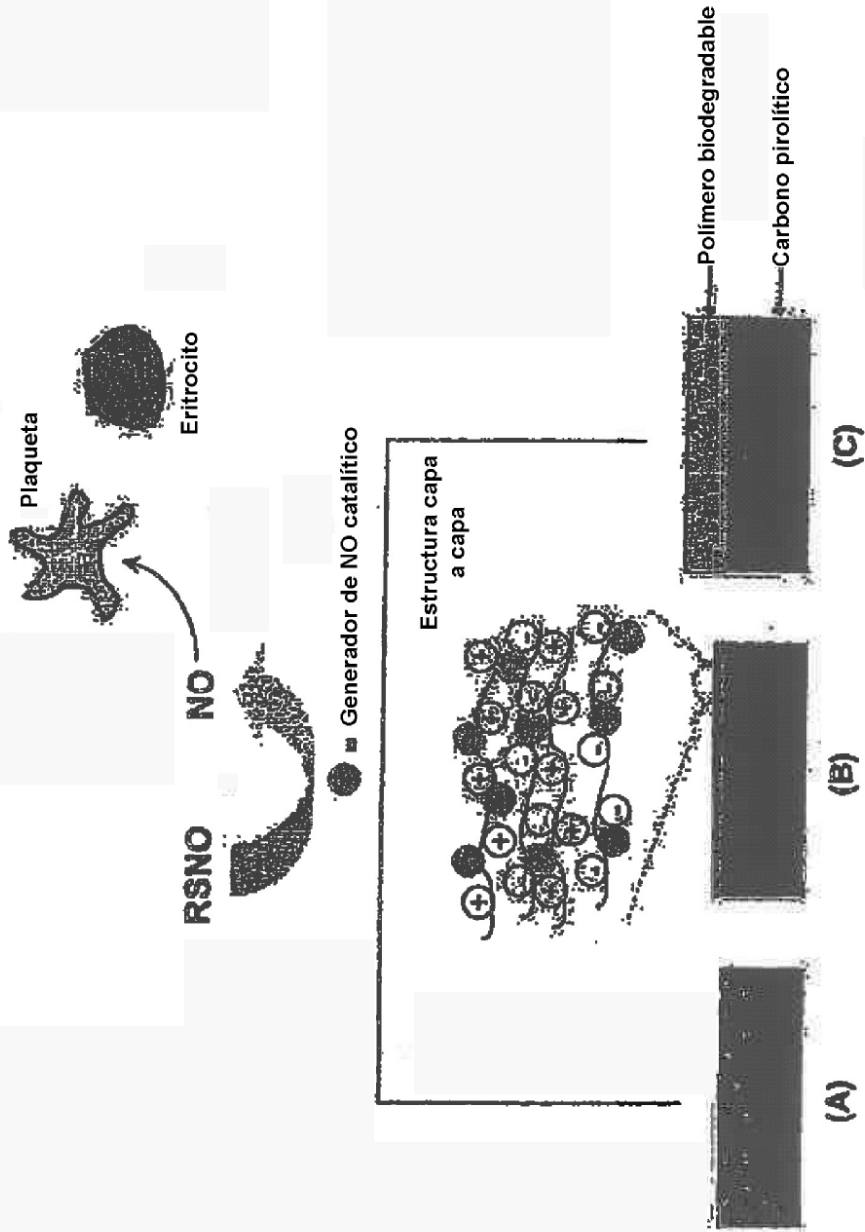
23. El método de la reivindicación 22, en el que el compuesto organometálico es acetato de cobre.

10

24. El método de la reivindicación 20, en el que el revestimiento biocompatible se aplica a un grosor de 0,01 a 2000 micrómetros, o de 0,05 a 500 micrómetros o de 0,1 a 100 micrómetros.

25. El método de la reivindicación 19, en el que el revestimiento biocompatible comprende además carburo de silicio.

15



**FIG. 1**