

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2004.05.28	(73) Titular(es): CINVENTION AG RHEINGAUSTRASSE 190-196 65203 WIESBADEN DE
(30) Prioridade(s): 2003.05.28 DE 10324415 2003.07.21 DE 10333098 2003.07.21 DE 10333099	(72) Inventor(es): JÜRGEN KUNSTMANN JÖRG RATHENOW SOHÉIL ASGARI ANDREAS BÀN BERNHARD MAYER DE DE DE DE DE
(43) Data de publicação do pedido: 2006.02.22	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **IMPLANTES COM SUPERFÍCIES DE CARBONO FUNCIONALIZADAS**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO**"Implantes com superfícies de carbono funcionalizadas"**

O presente invento refere-se a um processo para a produção de implantes médicos com superfícies funcionalizadas, através de disponibilização de um implante médico com pelo menos uma camada contendo carbono em pelo menos uma parte da superfície do implante, activação da camada contendo carbono através da criação de uma porosidade, assim como funcionalização da camada contendo carbono já activada, e implantes funcionalizados obteníveis de acordo com esse processo.

Os implantes médicos, como por exemplo parafusos cirúrgicos ou ortopédicos, placas, próteses articulares, válvulas cardíacas artificiais, próteses vasculares, extensores, assim como também depósitos de substâncias activas implantáveis de forma subcutânea ou intramuscular, são produzidos dos mais diversos materiais, os quais são escolhidos de acordo com as propriedades específicas bioquímicas e mecânicas. É necessário que estes materiais sejam apropriados para serem utilizados de modo permanente no corpo, que não libertem substâncias tóxicas e que apresentem determinadas propriedades bioquímicas e mecânicas.

No entanto, os metais ou ligas metálicas, assim como materiais cerâmicos frequentemente utilizados, por exemplo, para extensores e próteses articulares apresentam, frequentemente, inconvenientes no que se refere à sua biocompatibilidade ou funcionalidade, especialmente quando usados de forma permanente. Através de irritação química e/ou física, os implantes provocam respostas inflamatórias do tecido e respostas imunitárias, dando-se desta maneira reacções de incompatibilidade, no sentido de reacções inflamatórias com reacções de defesa e rejeição, formação excessiva de cicatrizes ou degradação de tecido que, no caso extremo, obrigam à remoção e substituição do implante ou tornam necessárias intervenções terapêuticas adicionais de tipo invasivo ou não invasivo.

Por esta razão houve no estado da técnica várias abordagens do problema de revestir as superfícies de

implantes médicos de forma adequada, para aumentar a biocompatibilidade dos materiais utilizados ou a eficácia funcional dos implantes e para impedir reacções de defesa ou rejeição.

Em US 5891507, por exemplo, são descritos processos para o revestimento da superfície de extensores metálicos com silicone, poli(tetrafluoroetileno) assim como materiais biológicos, como por exemplo heparina ou factores de crescimento, que aumentam a biocompatibilidade dos extensores metálicos.

Além de camadas de plástico, revelaram-se camadas com base em carbono como particularmente vantajosas.

Assim, por exemplo, conhecem-se de DE 19951477, extensores coronários com um revestimento de carboneto amorfo de silício, o qual aumenta a biocompatibilidade do material do extensor. A patente US 6569107 descreve extensores revestidos com carbono, nos quais o material de carbono foi aplicado através de processos químicos ou físicos para aplicar um depósito a partir da fase de vapor (CVD ou PVD). Também na patente US 5163958 são descritas endopróteses ou extensores tubulares tendo uma superfície revestida com carbono, que apresenta propriedades antitrombogénicas. Em WO 02/09791 são descritos extensores intravasculares com revestimentos produzidos através de CVD de siloxanos.

Além dos processos de CVD para o depósito de carbono, o estado da técnica descreve vários métodos de revestimento por pulverização iónica sob alto vácuo, para a produção de camadas de carbono pirolíticas de estrutura diferente, veja-se a este respeito a patente US 6355350.

De WO 99/64085 conhece-se um processo para a produção de um revestimento do tipo do diamante, ao qual está ligada uma camada de biomoléculas de forma covalente. Em WO 02/080996 descreve-se um revestimento estável durante muito tempo, no qual está aplicado um revestimento biodegradável com uma substância activa médica.

No entanto, os implantes com superfícies modificadas desta maneira produzidos, apresentam alguns inconvenientes. Assim por exemplo, a biocompatibilidade nem em todos os casos é suficiente para impedir por completo reacções de rejeição. Além disso, os implantes com revestimentos da superfície de acordo com o estado da técnica tem geralmente os poros fechados, o que dificulta ou impede um soldar com o tecido do corpo circundante ou limita a funcionalização. Embora estes implantes do estado da técnica possam também ser revestidos, por exemplo com antibióticos, o efeito destas substâncias a seguir à colocação do implante é sempre de curta duração, uma vez que as quantidades aplicadas da substância activa são limitadas pela natureza do implante e do seu revestimento superficial ou sua desdessorção não pode ser controlada, ou então porque a sua eficácia é estorvada por uma interacção física ou química com o revestimento.

Além disso, do ponto de vista médico seria razoável e desejável utilizar os implantes não apenas na sua função de apoio, como acontece nos extensores, como também equipá-los com funções adicionais, como por exemplo uma libertação de fármacos a longo prazo no local onde o implante está colocado, para reforçar o efeito do implante ou para criar efeitos médicos adicionais desejáveis.

Existe portanto uma necessidade de processos simples de aplicar e pouco dispendiosos para a produção de implantes funcionalizados.

Além disso, existe uma necessidade de implantes médicos com propriedades aperfeiçoadas que possam ser produzidos com baixos custos.

Um problema a resolver pelo presente invento é, por isso, o de disponibilizar um processo para a produção de implantes com uma funcionalidade adicional.

Um outro problema a resolver pelo presente invento é o de disponibilizar implantes médicos capazes de assumir funções adicionais, como por exemplo a libertação de fármacos no corpo ou a implantação de tecidos, apresentando ao mesmo tempo uma maior biocompatibilidade ou um maior efeito funcional do implante.

Um outro problema a resolver pelo presente invento é o de disponibilizar implantes médicos que tornem possível uma libertação duradoura de fármacos médicos no corpo de um paciente ou que apresentem uma função melhorada através de uma modificação da superfície.

Um outro problema a resolver pelo presente invento é ainda o de disponibilizar implantes médicos que consigam, após a introdução do implante no corpo humano, libertar de forma planeada e/ou controlada, substâncias activas aplicadas em cima ou incorporadas.

Um outro problema a resolver pelo presente invento é o de disponibilizar depósitos de substâncias activas implantáveis, com um revestimento capaz de controlar a libertação das substâncias activas a partir do depósito.

Um outro problema a resolver pelo presente invento é o de disponibilizar implantes médicos contendo microrganismos, vectores virais ou células ou tecido aplicados em cima ou incorporados, de modo a que, a seguir à inserção do implante no corpo humano, possa ser provocado um efeito terapêutico ou ser aumentada a biocompatibilidade de uma maneira planeada.

A resolução de acordo com o invento dos problemas que acabam de ser mencionados, consiste num processo, assim como nos implantes médicos obteníveis com o mesmo, como está definido nas reivindicações independentes. Concretizações preferidas do processo de acordo com o invento ou dos produtos e utilizações de acordo com o invento resultam das sub-reivindicações dependentes.

No âmbito do presente invento verificou-se que particularmente camadas contendo carbono aplicadas em cima de dispositivos médicos implantáveis de tipo mais diverso, podem ser aproveitadas de forma simples para equipar o implante com funções adicionais médico-fisiológicas e terapêuticas.

De acordo com o invento é possível, em especial, fixar quantidades terapêuticamente eficazes de fármacos na superfície de um implante ou numa camada existente no implante, libertando-as no corpo humano de uma forma duradoura e controlada.

Em conformidade, o processo de acordo com o invento para a produção de implantes médicos com superfícies funcionalizadas, compreende as etapas seguintes:

- a) disponibilização de um implante médico com, pelo menos, uma camada contendo carbono em, pelo menos, uma parte da superfície do implante;
- b) activação da camada contendo carbono pela criação de uma porosidade;
- c) funcionalização da camada contendo carbono, depois de activada.

Com o processo de acordo com o invento, os implantes com revestimentos superficiais contendo carbono podem ser modificados adequadamente, de forma a ser possível um carregamento com quantidades terapeuticamente eficazes de substâncias com actividade farmacológica. Através da criação de uma porosidade em camadas superficiais contendo carbono, com uma espessura adequada, um ajuste/modificação planeado do tamanho dos poros e/ou da estrutura dos poros assim como opcionalmente, um revestimento superficial adequado modificador da libertação, podem ser ajustados e variados de forma planeada a quantidade de carga, tipo e velocidade da libertação, assim como as propriedades biológico-fisiológicas da superfície. Desta maneira podem ser realizadas soluções "à medida" para qualquer tipo de implante e substância activa, assim como qualquer local e finalidade de aplicação dos implantes médicos, através de operações processuais simples, como descrito de acordo com o invento.

Implantes

Com o processo de acordo com o invento podem ser funcionalizados implantes revestidos contendo carbono.

As noções de "dispositivo médico implantável" e "implante" são utilizadas, a seguir, como sinónimos e compreendem implantes médicos ou terapêuticos, como por exemplo, endopróteses vasculares, endopróteses intraluminares, extensores, extensores coronários, extensores periféricos, implantes cirúrgicos ou ortopédicos para fins temporários como, por exemplo, parafusos, placas, pregos e outros meios de fixação cirúrgicos, implantes cirúrgicos ou

ortopédicos permanentes como, por exemplo, próteses ósseas ou articulares, por exemplo articulações coxo-femorais ou do joelho artificiais, peças de encaixe para cavidades glenóides, parafusos, placas, pregos, meios auxiliares ortopédicos de fixação implantáveis, peças substitutos de vértebras, assim como corações artificiais e partes dos mesmos, válvulas cardíacas artificiais, caixas para *pacemakers*, eléctrodos, implantes subcutâneos e/ou intramusculares, depósitos de substâncias activas e microchips, e similares.

Os implantes utilizáveis no processo de acordo com o invento podem consistir em quase qualquer material, de preferência em materiais que sejam, no essencial, termicamente estáveis, em particular em todos os materiais que servem, tipicamente, para a produção de implantes.

Exemplos dos mesmos são o carbono amorfo e/ou (parcialmente) cristalino, um material feito integralmente de carbono, carbono poroso, grafite, materiais compostos contendo carbono, fibras de carbono, cerâmicas como, por exemplo, zeólitos, silicatos, óxidos de alumínio, silicatos de alumínio, carboneto de silício, nitreto de silício; carbonetos metálicos, óxidos metálicos, nitretos metálicos, carbonitretos metálicos, oxinitretos metálicos ou oxicarbonetos metálicos dos metais de transição, como por exemplo titânio, zircónio, háfnio, vanádio, nióbio, tântalo, crómio, molibdénio, volfrâmio, manganésio, rénio, ferro, cobalto, níquel; metais e ligas metálicas, em especial dos metais preciosos oro, prata, ruténio, ródio, paládio, ósmio, irídio, platina; metais e ligas metálicas de titânio, zircónio, háfnio, vanádio, nióbio, tântalo, crómio, molibdénio, volfrâmio, manganésio, rénio, ferro, cobalto, níquel, cobre; aço, em especial aço inoxidável, ligas com memória como, por exemplo, nitinol, liga de níquel e titânio, vidro, pedra, fibras de vidro, minerais, substância óssea natural ou sintética, imitações ósseas com base em carbonatos de metais alcalino-terrosos como, por exemplo, carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, carbonato de estrôncio, materiais espumosos como, por exemplo, espumas polímeras, cerâmica espumosa e similares, assim como quaisquer combinações dos materiais mencionados.

Em concretizações preferidas do presente invento, os implantes utilizados são extensores, em especial extensores metálicos, de preferência feitos de aço inoxidável, ligas de aço radio-opacas contendo platina, as assim chamadas PERSS ("*platinum enhanced radiopaque stainless steel alloys*"), ligas de cobalto, ligas de titânio, ligas de elevado ponto de fusão, por exemplo com base em nióbio, tântalo, volfrâmio e molibdênio, ligas de metais preciosos, ligas de nitinol, assim como ligas de magnésio e misturas dos materiais que acabam de ser mencionados.

Implantes particularmente preferidos nos limites do presente invento, são extensores em aço inoxidável, especialmente Fe-18Cr-14Ni-2,5Mo ("*316LVM*" ASTM F138), Fe-21Cr-10Ni-3,5Mn-2,5Mo (ASTM F 1586), Fe-22Cr-13Ni-5Mn (ASTM F 1314), Fe-23Mn-21Cr-1Mo-1N (aço inoxidável isento de níquel); em ligas de cobalto como, por exemplo, Co-20Cr-15W-10Ni ("*L605*" ASTM F90), Co-20Cr-35Ni-10Mo ("*MP35N*" ASTM F 562), Co-20Cr-16Ni-16Fe-7Mo ("*Phynox*" ASTM F 1058). Exemplos de ligas preferidas de titânio são CP Titanium (ASTM F 67, Grade 1), Ti-6Al-4V (Alpha/beta ASTM F 136), Ti-6M-7Nb (alpha/beta ASTM F1295), Ti-15Mo (beta grade ASTM F2066); extensores que consistem e ligas de metais preciosos, em especial ligas contendo irídio como, por exemplo, Pt-10Ir; ligas de nitinol como, por exemplo, nitinóis martensíticos, superelásticos e nitinóis processados a frio (de preferência 40%); assim como ligas de magnésio, como por exemplo Mg-3Al-1Z.

Os dispositivos médicos implantáveis, utilizáveis de acordo com o invento, podem apresentar quase qualquer forma exterior; o processo de acordo com o invento não se limita a determinadas estruturas.

É necessário que os implantes apresentem uma camada contendo carbono em, pelo menos, uma parte da sua superfície. Esta camada pode consistir em carbono produzido por pirólise, em carbono vítreo amorfo, em carbono depositado a partir da fase de vapor, em carbono aplicado por meio de CVD, PVD ou por pulverização iônica, em carbono do género do diamante, em carbono grafítico, em carbonetos metálicos, carbonitretos metálicos, oxinitretos metálicos ou oxicarbonetos metálicos, assim como em quaisquer combinações dos mesmos. A camada

contendo carbono pode ser amorfa, parcialmente cristalina ou cristalina, preferindo-se camadas de carbono amorfo, pirolítico, em algumas concretizações também de tipo do diamante, por exemplo carbono depositado a partir da fase de vapor.

Particularmente preferidos são implantes com revestimentos contendo carbono, produzidos pela aplicação de materiais e/ou filmes polímeros que produzem carbono, no implante, e carbonização subsequente destes materiais sob exclusão de oxigénio e a uma temperatura mais alta. Exemplos são revelados em DE 10322187 ou WO 2004/101483, DE 10324415 ou WO 2004/101177 ou em DE 10333098 ou WO 2004/101017.

Outros implantes adequados com revestimentos contendo carbono são implantes revestidos com carbono do tipo comercial, como por exemplo extensores metálicos do tipo Radix Carboextensor® (Sorin Biomedica) e similares, os quais contêm revestimentos de carbono na maioria dos casos produzidos por meio de processos físicos de depósito a partir da fase de vapor ou de atomização, também por pulverização iónica.

A espessura da ou das várias camada(s) contendo carbono pode atingir geralmente 1 nm a 1 mm, opcionalmente também vários milímetros, por exemplo até 10 mm, de preferência até 6 mm, de particular preferência até 2 mm, particularmente entre 10 nm e 200 μm .

Em concretizações preferidas do presente invento, os dispositivos médicos implantáveis podem também apresentar várias camadas contendo carbono, de espessura e/ou porosidade iguais ou diferentes. Desta maneira é, por exemplo, possível combinar camadas mais porosas que se encontram numa profundidade maior, com camadas tendo poros mais estreitos que se encontram em cima das outras, podendo estas últimas retardar adequadamente a libertação de substâncias activas depositadas na camada mais porosa.

Activação

Segundo o processo de acordo com o invento, as propriedades físicas e químicas do revestimento com base em

carbono continuam a ser modificadas através de operações de activação, sendo adaptadas à respectiva utilização prevista. Os implantes convencionais com revestimento de carbono apresentam na maioria dos casos superfícies essencialmente fechadas, as quais limitam fortemente um carregamento eficaz e duradouro, por exemplo com substâncias activas, ou o limitam a quantidades muito reduzidas. A finalidade da activação é a de criar uma porosidade na camada contendo carbono ou de formar no implante uma camada porosa contendo carbono, para tornar desta maneira possível melhorar a funcionalização por meio de substâncias activas, células, proteínas, microrganismos, etc. e para aumentar a capacidade de absorção por unidade de superfície da camada contendo carbono.

A operação de activação realizada no processo de acordo com o invento consiste portanto, essencialmente, na criação de uma porosidade na camada de carbono existente no implante. Para este efeito existem várias possibilidades.

Uma activação possível da camada de carbono compreende, por exemplo, operações de tratamento redutoras ou oxidativas, nas quais a camada é tratada uma ou várias vezes com agentes redutores e/ou agentes oxidantes adequados, como por exemplo hidrogénio, dióxido de carbono, vapor de água, oxigénio, ar, monóxido de diazoto, ou também ácidos oxidantes como, por exemplo, ácido nítrico e similares assim como, opcionalmente, suas misturas.

Prefere-se a activação com ar, de particular preferência a uma temperatura mais elevada.

Opcionalmente, a ou as operações de activação podem ser realizadas a uma temperatura mais elevada, por exemplo de 40°C a 1000°C, de preferência 70°C a 900°C, de particular preferência 100°C a 850°C, preferindo-se especialmente 200°C a 800°C e, particularmente, cerca de 700°C. Em concretizações particularmente preferidas, a camada contendo carbono é modificada de forma redutiva ou oxidativa, ou com uma combinação destas operações de tratamento, à temperatura ambiente. Para a criação de uma superfície porosa pode também ser aplicada uma fervura em ácidos oxidantes ou em lixívias.

Conforme o género dos agentes oxidantes ou redutores utilizados, temperatura e duração da activação, o tamanho dos poros e a estrutura dos poros podem ser variados. Em concretizações particularmente preferidas, os implantes médicos com revestimento de carbono activados podem ser utilizados para uma libertação controlada de substâncias activas a partir do substrato para o seu ambiente externo, através de um ajuste planeado da porosidade da camada de carbono.

De preferência, os revestimentos ficam porosos após a activação, especialmente nanoporosos. Desta maneira, os implantes médicos de acordo com o invento podem ser utilizados, por exemplo, como suporte de fármacos tendo um efeito de depósito, especialmente se o próprio implante apresentar também uma estrutura porosa, podendo a camada com base em carbono do implante, depois de activada, ser utilizada como membrana reguladora da libertação.

Em concretizações preferidas, o ajuste da porosidade pode ser realizado através de lixiviação de substâncias de enchimento existentes no revestimento contendo carbono, como por exemplo polivinilpirrolidonas, polietilenoglicol, alumínio em pó, ácidos gordos, microceras ou emulsões, parafinas, carbonatos, gases dissolvidos ou sais hidrossolúveis com água, solventes, ácidos ou lixívias, ou através de destilação ou decomposição térmica oxidativa ou não oxidativa. Métodos adequados a este respeito estão descritos em DE 10322187 ou em WO 2004/101433 da mesma Requerente.

Opcionalmente, a porosidade pode também ser criada através de estruturação da superfície com substâncias em pó, como por exemplo pós metálicos, fuligem, pó de resina fenólica, fibras, em especial fibras de carbono ou fibras naturais.

Uma outra possibilidade de activação ou criação de uma porosidade, é o tratamento da camada contendo carbono por pulverização iónica, com elementos adequados, ou também o assim chamado "Bombardeamento iónico", por exemplo com iões de um gás nobre ou similares.

O revestimento activado pode, opcionalmente, também ser sujeito, numa outra fase operacional opcional, a um assim chamado processo CVD (Chemical Vapour Deposition, depósito químico em fase gasosa) ou um processo CVI (Chemical Vapour Infiltration), para modificar ainda mais a estrutura superficial ou a estrutura dos poros e suas propriedades. Para este efeito, o revestimento carbonizado é tratado a elevadas temperaturas com gases precursores adequados, que separam carbono. Neste contexto prefere-se a aplicação posterior de carbono do tipo do diamante. Assim podem também ser depositados outros elementos, por exemplo silício. Do estado da técnica conhecem-se processos deste género.

Como precursores que separam carbono podem utilizar-se quase todos os hidrocarbonetos saturados e insaturados que se conhecem, desde que possuam uma volatilidade suficiente sob condições de CVD. Exemplos dos mesmos são o metano, etano, etileno, acetileno, alcanos, alcenos e alcinos lineares e ramificados com um número de carbonos de C_1 - C_{20} , hidrocarbonetos aromáticos como, por exemplo, benzeno, naftalina etc., assim como compostos aromáticos mono- e poli-substituídos com alquilo, alcenilo e alcinilo, como por exemplo tolueno, xileno, cresol, estireno, etc.

Como precursor cerâmico podem ser utilizados BCl_3 , NH_3 , silanos como, por exemplo, SiH_4 , tetraetoxissilano (TEOS), diclorodimetilsilano (DDS), metiltriclorossilano (MTS), triclorosilildicloroborano (TDADB), óxido de hexadichlorometilsililo (HDMSO), $AlCl_3$, $TiCl_3$ ou suas misturas.

Estes precursores são aplicados em processos CVD, na maioria dos casos em concentrações reduzidas de 0,5 a 15% em volume em mistura com um gás inerte, como por exemplo azoto, argon ou similares. Também é possível a adição de hidrogénio às respectivas misturas de gases de depósito. A temperaturas entre os 500 e 2000°C, de preferência 500 a 1500°C e, de particular preferência, 700 a 1300°C, os compostos mencionados separam fragmentos de hidrocarbonetos, carbono ou precursores cerâmicos, os quais se depositam, no essencial, homogeneamente no sistema de poros do revestimento pirolisado, onde modificam a estrutura dos poros e conduzem, desta maneira, a um tamanho de poros e uma distribuição de poros essencialmente homogêneos.

Através dos métodos CVD é possível reduzir de forma planeada os poros na camada contendo carbono existente no implante e até mesmo atingir o fecho completo/selagem dos poros. Desta maneira podem ser ajustadas “à medida” as propriedades sorventes, como também as propriedades mecânicas da superfície activada do implante.

Através de CVD de silanos ou siloxanos, opcionalmente em mistura com hidrocarbonetos, os revestimentos contendo carbono dos implantes podem ser modificados através da formação de carbonetos ou oxicarbonetos, de forma a ficarem, por exemplo, resistentes à oxidação.

Em concretizações preferidas, os implantes revestidos e activados de acordo com o invento podem ser revestidos ou modificados adicionalmente por meio de processos de pulverização iónica. Para este efeito, podem ser aplicados carbono, silício, metais ou compostos metálicos de acordo com métodos em princípio habituais, a partir de alvos de pulverização iónica adequados. Desta maneira podem ser formadas fases de carboneto através da incorporação de compostos de silício, titânio, zircónio ou tântalo, ou de metais, por meio de CVD ou PVD na camada contendo carbono, fases essas que aumentam a estabilidade e resistência à oxidação da camada.

Numa outra concretização preferida da operação de activação, as camadas contendo carbono, também as camadas de C aplicadas por pulverização iónica, podem ser processadas mais tarde mecanicamente, para criar superfícies porosas. Assim por exemplo, a abrasão planeada destas camadas através de processos adequados cria camadas porosas. Uma possibilidade preferida é representada pela abrasão de camadas deste género contendo carbono, num banho de ultrassons, onde é possível obter defeitos planeados na camada e, por conseguinte, uma porosidade, por se juntar sólidos abrasivos de diferentes tamanhos de partícula e graus de dureza, através de uma aplicação adequada de energia e uma frequência adequada do banho de ultrassons, em função da duração da operação.

Preferem-se neste âmbito banhos de ultrassons aquosos com adição de alumina, silicatos, aluminatos e similares, de

preferência dispersões de alumina. No entanto podem também utilizar-se quaisquer outros solventes adequados para banhos de ultrassons, em vez de ou em mistura com água.

Através do tratamento de implantes revestidos com carbono num banho de ultrassons aquoso com adição de alumina, de preferência dispersões de alumina de 1% a 60%, é por exemplo possível obter camadas de carbono nano-abrasadas, com um tamanho médio de poros de cerca de 5 nm a 200 nm.

Além disso, é possível modificar as propriedades superficiais do implante ainda mais, através de implantação iónica de metais, especialmente metais de transição, e/ou de não-metais; desta maneira podem, por exemplo, ser incorporados nitretos, oxinitretos ou carbonitretos, em particular de metais de transição, através de implantação de azoto. Além disso, através de implantação iónica de carbono, a porosidade e a resistência dos materiais superficiais podem ser modificadas ainda mais.

De preferência, a camada contendo carbono é porosa após sua activação, tendo os poros diâmetros na ordem dos 0,1 a 1000 μm , de preferência entre os 1 μm e 400 μm . Com as operações de activação de acordo com o invento podem também ser obtidas camadas macroporosas.

De particular preferência, a camada contendo carbono é nanoporosa após sua activação, tendo os poros diâmetros de 1 nm a 1000 nm, de preferência de 5 nm a 900 nm.

Numa concretização particularmente preferida do invento, a activação já é realizada durante a operação de produção da camada contendo carbono, por exemplo mediante a aplicação de uma ou várias camadas porosas contendo carbono, através de carbonização de substâncias produtoras de carbono, através de revestimento com carbono por meio de CVD ou PVD, e/ou através da aplicação de camadas adequadas de polímeros porosos biologicamente degradáveis ou reabsorvíveis ou não biologicamente degradáveis ou reabsorvíveis.

Prefere-se particularmente aplicar uma ou várias camadas porosas contendo carbono, através de revestimento do implante

com um filme polímero, opcionalmente sob a forma de espuma ou contendo substâncias de enchimento, e carbonização subsequente do filme polímero a temperaturas de 200 a 3500°C, de preferência até 2000°C, numa atmosfera isenta de oxigénio, camadas essas que podem opcionalmente ser oxidadas parcialmente *a posteriori*, numa corrente de ar. Métodos adequados estão, por exemplo, descritos em DE 10324415 ou WO 2004/101177, ou em DE 10333098 ou WO 2004/101017, respectivamente.

Assim por exemplo, a adição de polietilenoglicol ao filme polímero a carbonizar provoca defeitos na reticulação do polímero que, a seguir a um tratamento térmico ou remoção por dissolução em solventes adequados, provoca camadas de carbono porosas. Através da escolha do sistema polímero, do peso molecular do polietilenoglicol e do teor de sólidos do polietilenoglicol, podem ser ajustadas as porosidades adequadas para a aplicação, em especial um tamanho médio dos poros, a distribuição dos tamanhos de poros e o grau de porosidade. Pela escolha de polietilenoglicóis com um peso molecular de 1000 a 8000000 Dalton, por exemplo, podem ser criados tamanhos de poros de 10 a 1000 nm e numa concretização preferida, de 50 a 1000 nm. Por uma variação do teor de sólidos de 10% a 80%, podem ser criados graus de porosidade de 5% a 80%, de preferência de 20% a 60%.

Um outro exemplo deste género de produção e activação combinadas da camada contendo carbono representa a adição de fuligem ao filme polímero.

Através da escolha do tamanho médio das partículas e do teor de sólidos no filme polímero podem ser produzidas matrizes porosas cujo grau de porosidade e tamanho médio de poros podem ser ajustados através da escolha de sistemas polímeros, tamanhos das partículas de fuligem e do teor de sólidos adequados, conforme a aplicação. Assim por exemplo, é possível criar pela adição de partículas de fuligem com um tamanho médio das partículas de 10 nm a 1 mm, de preferência de 10 nm a 1000 nm, havendo um teor de sólidos de 20 a 80%, de preferência de 30% a 60%, uma porosidade média de 30-60%, podendo ser ajustados os tamanhos de poros produzidos entre 10 e 1000 nm, de preferência de 10 a 800 nm.

Além disso, por uma opcional parilenação dos implantes, antes ou a seguir à operação de activação, as propriedades superficiais e a porosidade da camada contendo carbono podem ser modificadas ainda mais. Neste caso, os implantes são, em primeiro lugar, tratados a uma temperatura mais elevada, usualmente a cerca de 600°C, com paraciclofano, pelo que na superfície dos implantes se forma um filme polímero de poli(p-xilileno). Numa operação de carbonização subsequente, este pode ser convertido em carbono de acordo com processos que se conhecem.

Em concretizações particularmente preferidas, o implante activado pode ser sujeito, se necessário, a outras modificações químicas e/ou físicas da superfície. Aí podem também prever-se operações de limpeza para a remoção de resíduos e impurezas opcionalmente existentes. Para este efeito podem ser utilizados ácidos, em especial ácidos oxidantes, ou solventes, preferindo-se a fervura em ácidos ou solventes. Desta maneira, a fervura em ácidos oxidantes torna possível efectuar uma carboxilação destas camadas de carbono activadas.

Antes da utilização médica ou de um carregamento com substâncias activas, os implantes de acordo com o invento podem ser esterilizados de acordo com métodos usuais, por exemplo através de um tratamento na autoclave, esterilização com óxido de etileno ou irradiação com raios gama.

De acordo com o invento, quaisquer métodos de activação possíveis podem ser combinados uns com os outros, assim como também com quaisquer das operações de funcionalização descritas a seguir.

Funcionalização

Através de acções adequadas, os implantes podem ser equipados adicionalmente com uma multiplicidade de funções. Implantes ortopédicos e cirúrgicos ou endopróteses vasculares podem ser utilizados como suportes ou depósitos de fármacos. A biocompatibilidade e funcionalidade dos implantes de acordo com o invento pode ser influenciada ou modificada de forma planeada através da integração de aditivos, substâncias de

enchimento, proteínas. Desta maneira podem ser reduzidas ou até mesmo completamente eliminadas fenômenos de rejeição dos implantes produzidos de acordo com o invento, pelo corpo, ou pode ser aumentada a eficácia do implante ou podem ser criados efeitos adicionais.

Por funcionalização no sentido do presente invento entendem-se de um modo geral medidas na sequência das quais a camada contendo carbono fica com outras funções adicionais. As funcionalizações de acordo com o invento consistem na incorporação de substâncias na camada contendo carbono ou a fixação de substâncias em cima da camada contendo carbono. Substâncias adequadas são seleccionadas de substâncias activas farmacológicas, ligantes, microrganismos, células ou culturas celulares e tecidos vegetais ou animais, incluindo humanos, minerais, sais, metais, polímeros sintéticos ou naturais, proteínas, péptidos, aminoácidos, solventes, etc.

De acordo com o invento, o implante adequadamente activado pode ser funcionalizado tornando-o mais biocompatível antes ou a seguir a um possível carregamento com substâncias activas, por se o revestir, pelo menos parcialmente, com, pelo menos, uma camada adicional de polímeros biologicamente degradáveis ou reabsorvíveis, como por exemplo colagénio, albumina, gelatina, ácido hialurónico, amido, celulosas como, por exemplo, celulose metilica, celulose hidroxipropilica, celulose hidroxipropilmetilica, ftalato de celulose carboximetilica; caseína, dextranos, polissacáridos, fibrinogénio, poli(D,L-lactidos), poli(D,L-lactidos-coglicolidos), poli(glicolidos), poli(hidroxibutilatos), poli(carbonatos alquílicos), poli(ortoésteres), poliésteres, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanonas, poli(tereftalatos de etileno), poli(ácido málico), poli(ácido tartarónico), polianidridos, polifosfacenos, poli(aminoácidos), e seus co-polímeros ou polímeros não biologicamente degradáveis ou reabsorvíveis. Preferem-se particularmente revestimentos aniónicos, cationicos ou anfotéricos, como por exemplo alginato, carragenano, celulose carboximetilica; quitosano, poli-L-lisinas; e/ou fosforilcolina.

Na operação de funcionalização do processo de acordo com o invento podem também ser aplicadas substâncias activas na camada contendo carbono já activada ou incorporadas dentro da camada, como por exemplo fármacos e medicamentos. Isto é útil, em particular, quando as substâncias activas não podem ser aplicadas directamente dentro ou em cima do implante, como por exemplo em metais.

Desta maneira é por exemplo possível depositar substâncias activas lipófilas pouco hidrossolúveis, como por exemplo paclitaxel, em superfícies metálicas, substâncias essas que tendem para formar um filme cristalino. Usualmente, as quantidades imobilizáveis são limitadas e a libertação não pode ser controlada. Um revestimento directo de superfícies metálicas deste género, com paclitaxel, resulta em carregamentos máximos de cerca de 3 mg/mm^2 , cuja libertação sob condições fisiológicas em soluções tampão fisiológicas conduz a uma dessorção incontrolada de um máximo de 30% no espaço de 1 a 5 dias.

Camadas de carbono activadas de acordo com o invento, de preferência vítreos, amorfos, com uma espessura de camada na ordem dos 80 nm a $10 \text{ }\mu\text{m}$, de preferência de 100 nm a $5 \text{ }\mu\text{m}$, de preferência com uma porosidade de 5 nm a $1 \text{ }\mu\text{m}$, de preferência de 5 nm a 1000 nm, podem por exemplo absorver, já em porosidades de 5% a 50%, de preferência 10% a 50%, e um tamanho médio de poros de 5 nm a $1 \text{ }\mu\text{m}$, de preferência de 5 nm a 500 nm, quantidades de substância activa até cem vezes superiores às de implantes revestidos com carbono não activados ou exclusivamente metálicos e libertá-las, opcionalmente, de forma controlada, em função da porosidade ou do tamanho de poros e das propriedades superficiais.

Em quantidades de carga de 0,5 a $3,0 \text{ }\mu\text{g/mm}^2$ de paclitaxel e superfícies de carbono hidrófobas com uma espessura de camada de 200 nm podem ser libertados, por exemplo, numa concretização de acordo com o invento com um tamanho de poros de 50 nm e um grau de porosidade de 5%, de forma planeada e com uma taxa de libertação diária constante, 70-100% da quantidade de paclitaxel aplicada, no espaço de 25 a 35 dias, sob condições fisiológicas.

Em concretizações particularmente preferidas, é também possível imobilizar péptidos e proteínas, assim como glicoproteínas e lipoproteínas, através de uma funcionalização adequada da - qualquer que seja - camada contendo carbono.

Uma forma de funcionalização de acordo com o invento consiste na adsorção covalente ou não covalente de substâncias que permitem a ligação de péptidos, proteínas, glicoproteínas ou lipoproteínas equipadas ou marcadas com "etiquetas de afinidade" (as chamadas *affinity tags*).

Substâncias deste género são, por exemplo, iões, catiões, em especial catiões de metais, como por exemplo catiões de cobalto, níquel, cobre, zinco, anticorpos, calmodulina, quitina, celulose, açúcares, aminoácidos, glutathione, estreptavidina, estreptactina ou outros mutantes para a ligação de substâncias marcadas por Strep-tag ou SBP-tag, ou proteína S para ligar substâncias marcadas por um S-tag, assim como similares.

Estas "etiquetas de afinidade" são adicionadas de maneira adequada aos péptidos, proteínas, glicoproteínas ou lipoproteínas a imobilizar, ou na extremidade C-terminal ou N-terminal da sequência primária, usualmente por via da produção por meio da engenharia genética recombinante ou biotinylation. Neste âmbito preferem-se "etiquetas de afinidade", em especial "etiquetas" de poliarginina (Arg-tag), as quais consistem de preferência em cinco a seis unidades de arginina, "etiquetas" de poli-histidina (His-tag), uma sequência de poli-histidina de qualquer comprimento, tipicamente 2 a 10 resíduos, "etiquetas" FLAG (FLAG-tag) com a sequência DYKDDDDK, a "etiqueta" Strep (Strep-tag), por exemplo a sequência WSHPQFEK do Strep-tag II, a "etiqueta" S (S-tag), que contém os resíduos de aminoácido KETAAKFERQHMDs, o péptido ligante de calmodulina, a família dos *celulose binding domains*, especialmente na posição C-terminal, N-terminal ou também numa outra posição da sequência primária do péptido, da proteína, glicoproteína ou lipoproteína a imobilizar, a "etiqueta" SBP- (SBP-tag), com a sequência MDEKTTGWRGGHVVEGLAGELEQLRARLEHHPQGQREP, a "etiqueta" de poli-histidina (Polyhistidine-tag), domínios

ligantes de quitina, o glutathione-S-transferase-tag (Glutathione-S-Transferase-tag), a proteína ligante de maltose (Maltose-binding Protein), os epítomos do bacteriófago T7 e V5, como também qualquer outra “etiqueta de afinidade”.

A modificação das substâncias a depositar nas superfícies de carbono funcionalizadas corresponde aos sistemas usuais possíveis na purificação e, especialmente, marcação cromatográfica.

Neste âmbito, a funcionalização da superfície de carbono é realizada através da adsorção de substâncias correspondentes dentro e/ou em cima da camada contendo carbono, capazes de se ligarem às “etiquetas de afinidade”. Substâncias correspondentes adequadas são, por exemplo, catiões que são introduzidos na camada de carbono para tornar possível a ligação à “etiqueta” básica de poliarginina, por exemplo catiões de cobalto, níquel, cobre, zinco, por exemplo para tornar possível a ligação de “etiquetas” de poli-histidina.

A adsorção do anticorpo M1 nas superfícies de carbono torna possível a ligação de “etiquetas” FLAG, estreptavidina ou estreptactina, ou de outros mutantes para a ligação de substâncias marcadas com Strep-tag ou SBP-tag, ou a adsorção da proteína S na superfície, para ligar substâncias marcadas por S-tag.

Numa outra concretização, a funcionalização consiste na utilização de calmodulina, que deve ser adsorvida na superfície de carbono. Desta maneira podem ser ligadas substâncias marcadas por um péptido ligante de calmodulina, à camada contendo carbono.

Noutras concretizações, a funcionalização ocorre através da adsorção de celulose, de forma a poderem ser ligadas substâncias modificadas com domínios ligantes de celulose, ou então através da adsorção de quitina, para ligar substâncias equipadas com domínios ligantes de quitina.

Analogamente, é possível uma funcionalização com glutathione, para a ligação de substâncias marcadas, com

glutathione-S-transferase-tag, com maltose ou amilose, para se ligarem substâncias marcadas com proteína ligante de maltose.

O perito irá escolher um sistema de afinidade adequado, de acordo com as condições possíveis de acordo com a engenharia genética, as propriedades funcionais e estruturais do péptido, da proteína, glicoproteína ou lipoproteína.

Desta maneira podem ser obtidas por exemplo em superfícies de carbono porosas com um tamanho de poros de 100-900 nm, uma porosidade de 30-60% e uma espessura da camada de 1-5 μm , a partir de uma solução de estreptactina, através de atomização ou imersão, camadas de carbono funcionalizadas com 0,1-8 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de estreptactina adsorvida. A camada de carbono desta maneira funcionalizada pode adsorver, por exemplo, 0,1-10 $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ de IL-2 recombinante, marcada pelo Strep-tag.

Numa outra concretização, a camada de carbono é dotada com iões de cobalto, sendo que a matriz de carbono porosa contém um teor de iões de cobalto de 0,1 a 50% do teor de sólidos, de preferência até 60%, em camadas de carbono vítreos porosos. Com uma porosidade de 50%, espessuras de camada de 500 nm a 1000 nm, a doação com iões metálicos torna possível uma adsorção de 0,1 a 100 μg de IL-2 recombinante marcada pelo *Polyarginin-tag*, na matriz.

Uma outra concretização prevê por exemplo a funcionalização das superfícies de carbono por meio de adsorção de substâncias ligantes, de preferência de dextranos carboximetilados, por exemplo sob a forma de um hidrogel, os quais facilitam a ligação física de substâncias, de preferência de biomoléculas ou substâncias activas e/ou possuem uma reactividade química, podendo desta maneira estas substâncias serem ligadas de forma covalente por meio de ligações covalentes, de preferência através da formação de ligações amino, tiol ou aldeído.

O perito seleccionará o tipo adequado de ligante e função do tipo de ligando.

Para proporcionar uma ligação amino, a camada de carbono pode ser funcionalizada, em concretizações preferidas, de maneira seguinte: adsorção de dextrano carboximetilado, modificação subsequente através de incubação em NHS/EDC, para transformar os grupos carboximetilo em ésteres N-hidroxisuccinimídicos.

Desta maneira podem ser adsorvidos ligandos que formam ligações amino covalentes com os ésteres. Os ésteres que não reagiram completamente podem tornar a ser desactivados numa operação subsequente, por exemplo através de incubação numa solução 1M de cloridrato de etanolamina. Desta maneira resulta, por exemplo, da adsorção de 1 µg de dextrano carboximetilado por mm² de uma camada composta porosa contendo carbono, feita de carbono vítreo e partículas de fuligem, uma funcionalização que consegue ligar de forma covalente 0,01 a 5000 µg/mm² de péptidos com um peso molecular de 60-90.

Além disso, as camadas porosas activadas de acordo com o invento podem ser carregadas na operação de funcionalização do processo, com fármacos ou medicamentos, microrganismos, células e/ou tecidos, ou também ser equipadas com meios auxiliares diagnósticos, como por exemplo marcadores ou meios de contraste para a localização de implantes revestidos no corpo, por exemplo também com quantidades terapêuticas ou diagnósticas de emissores radioactivos.

Revestimento com substâncias activas

Em concretizações preferidas, os implantes activados de acordo com o invento são carregados com substâncias activas, na operação de funcionalização. O carregamento com substâncias activas pode realizar-se dentro ou em cima da camada contendo carbono, aplicando métodos sorptivos adequados, como por exemplo adsorção, absorção, fisisorção, quimisorção, no caso mais simples através de impregnação do revestimento contendo carbono com soluções de substâncias activas, dispersões de substâncias activas ou suspensões de substâncias activas em solventes adequados. Neste caso, uma opção preferida pode também ser, em função da substância activa utilizada e suas características químicas, uma ligação

covalente ou não covalente de substâncias activas dentro ou em cima da camada contendo carbono.

Em concretizações preferidas, a substância activa é aplicada sob a forma de uma solução, dispersão ou suspensão num solvente ou numa mistura de solventes adequados, opcionalmente com secagem subsequente. Os solventes adequados compreendem, por exemplo, metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, butoxidiglicol, butoxietanol, butoxiisopropanol, butoxipropanol, álcool *n*-butílico, álcool *t*-butílico, butilenoglicol, butil octanol, dietilenoglicol, dimetoxidiglicol, éter dimetílico, dipropilenoglicol, etoxidiglicol, etoxietanol, etil-hexanodiol, glicol, hexanodiol, 1,2,6-hexanotriol, álcool hexílico, hexilenoglicol, isobutoxipropanol, isopentildiol, 3-metoxi-butanol, metoxidiglicol, metoxietanol, metoxiisopropanol, metoximetilbutanol, metoxi PEG-10, metilal, éter metil-hexílico, metilpropanodiol, neopentilglicol, PEG-4, PEG-6, PEG-7, PEG-8, PEG-9, PEG-6-éter metílico, pentilenoglicol, PPG-7, PPG-2-butet-3, PPG-2 éter butílico, PPG-3 éter butílico, PPG-2 éter metílico, PPG-3 éter metílico, PPG-2 éter propílico, propanodiol, propilenoglicol, propileno-glicol-éter butílico, propilenoglicol-éter propílico, tetra-hidrofurano, trimetil-hexanol, fenol, benzeno, tolueno, xileno; como também água, opcionalmente em mistura com agentes auxiliares dispersantes, assim como misturas dos acima mencionados.

Os solventes preferidos compreendem um ou vários solventes orgânicos do grupo que consiste em etanol, isopropanol, *n*-propanol, éter dipropilenoglicolmetílico e butoxiisopropanol (éter 1,2-propilenoglicol-*n*-butílico), tetra-hidrofurano, fenol, benzeno, tolueno, xileno, de preferência etanol, isopropanol, *n*-propanol e/ou éter dipropilenoglicolmetílico, especialmente isopropanol e/ou *n*-propanol.

Nas camadas activadas porosas contendo carbono, as substâncias activas com dimensões adequadas podem também ser fechadas nos poros.

O carregamento com substâncias activas pode ser temporário, isto é, a substância activa pode ser libertada após a implantação do dispositivo médico, ou então a substância activa é imobilizada de forma duradoura dentro ou em cima da camada contendo carbono. Desta maneira podem ser criados implantes médicos contendo substâncias activas com cargas de substância activa estáticas, dinâmicas ou com uma combinação de cargas de substância activa estáticas e dinâmicas. Desta maneira resultam revestimentos multifuncionais com base nas camadas contendo carbono produzidas de acordo com o invento.

Em caso de uma carga estática com substâncias activas, as substâncias activas são imobilizadas essencialmente de forma permanente em cima ou dentro do revestimento. As substâncias activas utilizáveis para esta finalidade são substâncias inorgânicas, por exemplo hidroxilapatite (HAP), fluorapatite, fosfato de tricálcio (TCP), zinco; e/ou substâncias orgânicas como, por exemplo, péptidos, proteínas, hidratos de carbono como, por exemplo, mono-, oligo- e polissacáridos, lípidos, fosfolípidos, esteróides, lipoproteínas, glicoproteínas, glicolípidos, proteoglicanos, ADN, ARN, péptidos sinalizadores ou anticorpos ou fragmentos de anticorpos, polímeros bioreabsorvíveis, por exemplo ácido polilactónico, quitosano, assim como substâncias ou misturas de substâncias farmacologicamente activas, combinações destes e similares.

No caso de cargas dinâmicas de substâncias activas, prevê-se a libertação das substâncias activas aplicadas após a implantação do dispositivo médico no corpo. Desta maneira, os implantes revestidos pode ser utilizados para fins terapêuticos, sendo que as substâncias activas depositadas no implante são libertadas sucessivamente no local de utilização do implante. Substâncias activas utilizáveis em cargas dinâmicas para a libertação de substâncias activas são, por exemplo, hidroxilapatite (HAP), fluorapatite, fosfato de tricálcio (TCP), zinco; e/ou substâncias orgânicas como, por exemplo, péptidos, proteínas, hidratos de carbono como, por exemplo, mono-, oligo- e polissacáridos, lípidos, fosfolípidos, esteróides, lipoproteínas, glicoproteínas, glicolípidos, proteoglicanos, ADN, ARN, péptidos

sinalizadores ou anticorpos ou fragmentos de anticorpos, polímeros bioreabsorvíveis, por exemplo ácido polilactónico, quitosano e similares, assim como substâncias ou misturas de substâncias farmacologicamente activas.

Substâncias ou misturas de substâncias farmacologicamente activas adequadas para uma carga estática e/ou dinâmica de dispositivos médicos implantáveis revestidos de acordo com o invento, compreendem substâncias activas ou combinações de substâncias activas escolhidas de heparina, análogos de heparina sintéticos (por exemplo fondaparinux), hirudina, antitrombinina III, drotrecogina alfa; fibrinolíticos como, por exemplo, alteplase, plasmina, lisocinases, factor XIIa, prourocinase, urocinase, anistreplase, estreptocinase; inibidores da agregação de trombócitos, como por exemplo ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, dextranos; corticosteróides como por exemplo alclometasona, amcinonida, betametasona prolongada, beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona, clobetasol, clcortolona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flucinolona, fluocinonida, flurandrenolida, flunisolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona, triamcinolona; as chamadas NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*), como por exemplo diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, meclofenamato, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindac, tolmetina, celecoxib, rofecoxib; citostáticos como, por exemplo, alcalóides e *toxinas de podophyllum* como, por exemplo, vinblastina, vincristina; alquilantes como por exemplo nitroso-ureias, análogos da mostarda nitrogenada; antibióticos citotóxicos como, por exemplo, daunorubicina, doxorubicina e outras antraciclinas e substâncias afins, bleomicina, mitomicina; antimetabólitos como, por exemplo, análogos do ácido fólico, da purina ou da pirimidina; paclitaxel, docetaxel, sirolimus; compostos de platina como, por exemplo, carboplatina, cisplatina ou oxaliplatina; amsacrina, irinotecano, imatinib, topotecano, interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, porfimer, aldesleucina, bexaroteno, tretinoína; antiandrogénicos e

antiestrogénicos; antiarrítmicos, especialmente antiarrítmicos da classe I, como por exemplo antiarrítmicos do tipo da quinidina, por exemplo quinidina, disopiramida, ajmalina, bitartarato de prajmálio, bitartarato de detajmio; antiarrítmicos do tipo da lidocaína, por exemplo lidocaína, mexiletina, fenitoína, tocainida; antiarrítmicos da classe I C, por exemplo propafenona, (acetato de) flecainida; antiarrítmicos da classe II, bloqueadores dos receptores beta como, por exemplo, metoprolol, esmolol, propranolol, metoprolol, atenolol, oxprenolol; antiarrítmicos da classe III, como por exemplo amiodarona, sotalol; antiarrítmicos da classe IV, como por exemplo diltiazem, verapamil, galopamil; outros antiarrítmicos como, por exemplo, adenosina, orciprenalina, brometo de ipratrópio; agentes para a estimulação da angiogénese no miocárdio como por exemplo o factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), factor de crescimento de fibroblasto básico (bFGF), ADN não viral, ADN viral, factores de crescimento endoteliais: FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; anticorpos, anticorpos monoclonais, anticalinas; células estaminais, células de progenitor endoteliais (EPC); glicósidos de *digitalis* como por exemplo acetildigoxina/metildigoxina, digitoxina, digoxina; glicósidos do coração, como por exemplo ouabaína, proscillaridina; anti-hipertónicos como, por exemplo, substâncias antiadrenérgicas de efeito central, por exemplo metildopa, agonistas dos receptores de imidazolina; bloqueadores do canal de cálcio do tipo da di-hidropiridina, como por exemplo nifedipina, nitrendipina; inibidores de ACE: quinaprilato, cilazapril, moexipril, trandolapril, espiapril, imidapril, trandolapril; antagonistas de angiotensina II: candesartancilexetil, valsartano, telmisartano, olmesartanmedoxomil, eprosartano; bloqueadores dos receptores alfa de efeito periférico, como por exemplo prazosina, urapidil, doxazosina, bunazosina, terazosina, indoramina; vasodilatadores como, por exemplo, di-hidralazina, dicloroacetato de diisopropilamina, minoxidil, nitroprussida de sódio; outros anti-hipertónicos como, por exemplo, indapamida, mesilato de co-dergocrina, metanossulfonato de di-hidroergotoxina, cicletanina, bosentano, fludrocortisona; inibidores da fosfodiesterase, como por exemplo enoximona e anti-hipotónicos como, especialmente, substâncias adrenérgicas e dopaminérgicas como, por exemplo, dobutamina, epinefrina, etilefrina,

norfenefrina, norepinefrina, oxilofrina, dopamina, midodrina, foledrina, metil-amezínio; e agonistas parciais de adrenoceptores, como por exemplo di-hidroergotamina; fibronectina, polilisinas, acetato de etilenovinilo, citocinas inflamatórias como, por exemplo: TGF β , PDGF, VEGF, bFGF, TNF α , NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-8, IL-6, hormonas de crescimento; assim como substâncias adesivas como, por exemplo, cianacrilatos, berílio, sílica; e factores de crescimento como por exemplo eritropoietina, hormonas como por exemplo corticotropinas, gonadotropinas, somatropina, tirotrofina, desmopressina, terlipressina, oxitocina, cetorelix, corticorelina, leuprorelina, triptorelina, gonadorelina, ganirelix, buserelina, nafarelina, goserelina, assim como péptidos reguladores como, por exemplo, somatostatina, octreotida; péptidos estimulantes de osso e cartilagem, proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), em especial BMPs recombinantes como, por exemplo, BMP-2 humano recombinante (rhBMP-2)), bisfosfonatos (por exemplo risedronatos, pamidronatos, ibandronatos, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido etidrónico, ácido alendrónico, ácido tiludrónico), fluoretos como por exemplo fluorofosfato dissódico, fluoreto de sódio; calcitonina, di-hidrotaquistirol; factores de crescimento e citocinas como, por exemplo, factor de crescimento epidérmico (EGF), factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crescimento de fibroblasto (FGFs), factores de crescimento de transformação-b (TGFs-b), factores de crescimento de transformação-a (TGF-a), eritropoietina (Epo), factor de crescimento do tipo insulina-I (IGF-I), factor de crescimento do tipo insulina-II (IGF-II), interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), factor de necrose tumoral-a (TNF-a), factor de necrose tumoral-b (TNF-b), interferão-g (INF-g), factores estimulantes de colónia (CSFs); proteína quimotáctica de monócito, factor estimulante de fibroblasto 1, histamina, fibrina ou fibrinogénio, endotelina-1, angiotensina II, colagénios, bromocriptina, metilsergida, metotrexato, tetracloreto de carbono, tioacetamida e etanol; além disso (iões de) prata, dióxido de titânio, anticorpos e anti-infectivos como, especialmente, antibióticos de β -lactama, por exemplo penicilinas sensitivas à β -lactamase, como por exemplo benzilpenicilinas (penicilina G), fenoximetil-

penicilina (penicilina V); penicilinas resistentes à β -lactamase, como por exemplo aminopenicilinas como a amoxicilina, ampicilina, bacampicilina; acilaminopenicilinas como, por exemplo, mezlocilina, piperacilina; carboxipenicilinas, cefalosporinas como por exemplo cefazolina, cefuroxima, cefoxitina, cefotiam, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, loracarbef, cefixima, cefuroximaxetil, ceftibuteno, cefpodoximproxetil, cefpodoximproxetil; aztreonam, ertapenem, meropenem; inibidores de β -lactamase, como por exemplo sulbactam, tosilato de sultamicilina; tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina; aminoglicósidos como, por exemplo, gentamicina, neomicina, estreptomicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, paromomicina, framacetina, espectinomicina; antibióticos macrólidos como por exemplo azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, josamicina; lincosamidas como por exemplo clindamicina, lincomicina, inibidores da girase, como por exemplo fluoroquinolonas como a ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, gatifloxacina, enoxacina, fleroxacina, levofloxacina; quinolonas, como por exemplo ácido pipemídico; sulfonamidas, trimetoprim, sulfadiazina, sulfaleno; antibióticos glicopeptídicos como, por exemplo, vancomicina, teicoplanina; antibióticos polipeptídicos como por exemplo polimixinas como a colistina, polimixina-B, derivados de nitroimidazol como, por exemplo, metronidazol, tinidazol; aminoquinolonas como, por exemplo, cloroquina, mefloquina, hidroxicloroquina; biguanidas como por exemplo proguanil; alcalóides de quinina e diaminopirimidinas como por exemplo pirimetamina; anfenicóis como por exemplo cloranfenicol; rifabutina, dapsona, ácido fusidínico, fosfomicina, nifuratel, telitromicina, fusafungina, fosfomicina, diisotionato de pentamidina, rifampicina, taurolidina, atovaquona, linezolida; virustáticos como por exemplo aciclovir, ganciclovir, famciclovir, foscarnet, dimepranol-4-acetamidobenzoato de inosina, valganciclovir, valaciclovir, cidofovir, brivudina; substâncias activas anti-retrovirais (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos e derivados dos mesmos), como por exemplo lamivudina, zalcitabina, didanosina, zidovudina, tenofovir, estavudina, abacavir; inibidores da transcriptase reversa não análogos de

nucleósidos: amprenavir, indinavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir; amantadina, ribavirina, zanamivir, oseltamivir e lamivudina, assim como quaisquer das suas combinação e misturas.

Extensores

Concretizações particularmente preferidas do presente invento são endopróteses vasculares revestidos (endopróteses intraluminais), como por exemplo extensores, extensores coronários, extensores intravasculares, extensores periféricos e similares.

Estes podem ser funcionalizados de maneira simples e de forma biocompatível, mediante o processo de acordo com o invento, podendo desta maneira ser impedidas, por exemplo, as restenoses que ocorrem frequentemente na angioplastia percutânea transluminal com os extensores convencionais.

Desta maneira é possível inibir ou suprimir, através da imobilização de substâncias activas adequadas em revestimentos porosos contendo carbono, em especial de paclitaxel, rapamicina ou dexametasona, a reacção inflamatória local no tecido da parede vascular, por uma libertação local temporária destas substâncias activas. No estado da técnica conhece-se suficientemente a utilização e a eficácia destas substâncias activas. No entanto, a sua aplicabilidade por meio dos sistemas de revestimento correspondentes ao estado da técnica é limitada, especialmente devido à sua capacidade de carregamento insatisfatória cuja consequência é uma biocompatibilidade insuficiente, uma libertação insatisfatória ou incompleta destas substâncias activas, ou incompatibilidades entre o sistema de revestimento e a substância activa, devido a interacções físicas ou químicas indesejáveis.

Em concretizações preferidas do presente invento são produzidas e activadas camadas de carbono vítreas ou camadas compostas com adição de partículas de fuligem, tendo as camadas uma espessura entre os 80 nm e 10 µm, tamanhos de poros de 5 nm a 1 µm e porosidades de 1% a 70%, de preferência através da incorporação de substâncias de enchimento e sua

remoção subsequente da camada de carbono, ou através da adição, formadora de uma matriz porosa, de partículas de fuligem com uma morfologia esférica, elipsóide ou em forma de varetas e um tamanho de partículas de 10 nm a 200 nm, podendo desta maneira ser absorvida uma quantidade suficiente de substância activa. Assim, a superfície do extensor a implantar pode ser aumentada até atingir $2000 \text{ m}^2/\text{m}^3$.

Em concretizações preferidas do invento é possível aumentar a hidrofília do revestimento através da activação da camada contendo carbono, por exemplo com ar a uma temperatura mais alta, o que aumenta, por um lado, ainda mais a biocompatibilidade e, por outro lado, faz subir a capacidade da camada de absorver substâncias activas, em especial substâncias activas hidrófilas.

Em concretizações particularmente preferidas são carregados de acordo com o invento extensores, especialmente extensores coronários e extensores periféricos, com substâncias ou misturas de substâncias farmacologicamente activas, ou com células ou culturas celulares. As superfícies contendo carbono do extensor podem, por exemplo, ser equipadas para a supressão local da adesão de células, da agregação de trombócitos, da activação do complemento ou de reacções inflamatórias do tecido ou da proliferação celular, com as seguintes substâncias activas:

Heparina, análogos de heparina sintéticos (por exemplo fondaparinux), hirudina, antitrombina III, drotrecogina alfa, fibrinolíticos (alteplase, plasmina, lisocinases, factor XIIa, prourocinase, urocinase, anistreplase, estreptocinase), inibidores da agregação de trombócitos (ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel, abciximab, dextranos), corticoesteróides (alclometasona, amcinonida, betametasona prolongada, beclometasona, betametasona, budesonida, cortisonas, clobetasol, clocortolona, desonida, desoximetasona, dexametasona, flucinolona, fluocinonida, flurandrenolida, flunisolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona, triamcinolona), as assim chamadas NSAID (*non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofeno,

flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, meclofenamato, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindac, tolmetina, celecoxib, rofecoxib), citostáticos (alcalóides e toxinas de podophyllum como por exemplo vinblastina, vincristina; alquilantes como por exemplo nitroso-ureias, análogos da mostarda nitrogenada; antibióticos citotóxicos como por exemplo daunorubicina, doxorubicina e outras antraciclinas e substâncias afins, bleomicina, mitomicina; antimetabólitos como por exemplo análogos do ácido fólico, da purina ou da pirimidina; paclitaxel, docetaxel, sirolimus; compostos de platina como por exemplo carboplatina, cisplatina ou oxaliplatina; amsacrina, irinotecano, imatinib, topotecano, interferão alfa-2a, interferão alfa-2b, hidroxycarbamida, miltefosina, pentostatina, porfimer, aldesleucina, bexaroteno, tretinoína; antiandrogénicos e antiestrogénicos).

Para obter efeitos sistémicos cardiológicos, os extensores activados de acordo com o invento podem ser carregados com:

Antiarrítmicos, especialmente antiarrítmicos da classe I (antiarrítmicos do tipo da quinidina: quinidina, disopiramida, ajmalina, bitartarato de prajmálio, bitartarato de detajmio; antiarrítmicos do tipo da lidocaína: lidocaína, mexiletina, fenitoína, tocainida; antiarrítmicos da classe I C: propafenona, (acetato de) flecainida; antiarrítmicos da classe II (bloqueadores dos receptores beta) metoprolol, esmolol, propranolol, metoprolol, atenolol, oxprenolol), antiarrítmicos da classe III (amiodarona, sotalol), antiarrítmicos da classe IV (diltiazem, verapamil, galopamil), outros antiarrítmicos como por exemplo adenosina, orciprenalina, brometo de ipratrópio; estimulantes da angiogénese no miocárdio: factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), factor de crescimento de fibroblasto básico (bFGF), ADN não viral, ADN viral, factores de crescimento endoteliais: FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; anticorpos, anticorpos monoclonais, anticalinas; células estaminais, células de progenitor endoteliais (EPC). Outros fármacos cardíacos são: glicósidos de *digitalis* (acetildigoxina/metildigoxina, digitoxina, digoxina), outros glicósidos do coração

(ouabaína, proscillaridina). Além disso, anti-hipertónicos (substâncias antiadrenérgicas de efeito central: metildopa, agonistas dos receptores de imidazolina; bloqueadores do canal de cálcio: do tipo da di-hidropiridina, como por exemplo nifedipina, nitrendipina; inibidores de ACE: quinaprilato, cilazapril, moexipril, trandolapril, espirapril, imidapril, trandolapril; antagonistas de angiotensina II: candesartancilexetil, valsartano, telmisartano, olmesartanmedoxomil, eprosartano; bloqueadores dos receptores alfa de efeito periférico: prazosina, urapidil, doxazosina, bunazosina, terazosina, indoramina; vasodilatadores: di-hidralazina, dicloroacetato de diisopropilamina, minoxidil, nitroprusso de sódio), outros anti-hipertónicos como, por exemplo, indapamida, mesilato de co-dergocrina, metanossulfonato de di-hidroergotoxina, cicletanina, bosentano. Além disso, inibidores da fosfodiesterase (milrinona, enoximona) e anti-hipotónicos, neste caso especialmente substâncias adrenérgicas e dopaminérgicas (dobutamina, epinefrina, etilefrina, norfenefrina, norepinefrina, oxilofrina, dopamina, midodrina, foledrina, metilamezínio), agonistas parciais de adrenoceptores (di-hidroergotamina) e, finalmente, outros anti-hipotónicos como por exemplo fludrocortisona.

Para o aumento da adesão tecidual, em especial em extensores periféricos, podem utilizar-se componentes da matriz extracelular, fibronectina, polilisinas, acetato de etileno-vinilo, citocinas inflamatórias como por exemplo: TGF β , PDGF, VEGF, bFGF, TNF α , NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-8, IL-6, hormonas de crescimento; assim como substâncias adesivas como, por exemplo, cianacrilatos, berílio ou sílica.

Outras substâncias adequadas para esta finalidade, de efeito sistémico e/ou local, são os factores de crescimento, eritropoetina.

Nos revestimentos dos extensores podem também prever-se hormonas, como por exemplo corticotropinas, gonadotropinas, somatropina, tirotrofina, desmopressina, terlipressina, oxitocina, cetorelix, corticorelina, leuprorelina, triptorelina, gonadorelina, ganirelix, buserelina, nafarelina, goserelina, assim como péptidos reguladores como, por exemplo, somatostatina e/ou octreotida.

Outras concretizações prevêem uma funcionalização através de um carregamento das camadas de carbono com células, por exemplo com células estaminais pluripotentes, células endoteliais ou células do tecido conjuntivo. Estas células podem ser obtidas a partir de organismos, ser cultivadas no laboratório em culturas celulares ou estarem geneticamente modificadas.

Numa concretização particular, por exemplo, implantes vasculares equipados com camadas de carbono activadas podem ser carregados com culturas de células endoteliais, utilizando-os anteriormente num biorreactor, como substrato ou como sistema de criação e de suporte para culturas celulares. Processos adequados e este respeito são descritos em DE 10335131 ou WO 2005/021462.

Assim por exemplo, é possível carregar camadas de carbono activadas por nanoporosidades com uma superfície de 200 a 3000 m²/m³, a seguir à cultura, com células endoteliais, estendendo-se as densidades celulares possíveis de 10¹-10¹⁶ células/ml de volume da camada, de preferência de 10³-10¹² células/ml.

Implantes ortopédicos

No caso dos implantes cirúrgicos e ortopédicos, pode ser vantajoso activar os implantes com uma ou várias camadas contendo carbono de forma a que as camadas sejam macroporosas. Os tamanhos de poros adequados encontram-se na ordem dos 0,1 a 1000 µm, de preferência de 1 a 400 µm, para apoiar uma melhor integração dos implantes, soldando-se estes com o tecido celular ou ósseo ambiente.

Além disso, para implantes ortopédicos e não ortopédicos, assim como para válvulas cardíacas ou partes de um coração artificial funcionalizadas podem ser utilizadas, desde que se pretende carregá-los com substâncias activas, as mesmas substâncias activas que nas aplicações de extensores acima descritas, para a supressão local de adesões celulares, da agregação de trombócitos, da activação do complemento ou de reacções inflamatórias do tecido, ou da proliferação celular.

Além disso, para a estimulação do crescimento de tecido podem utilizar-se, especialmente em implantes ortopédicos com vista a uma melhor integração do implantes, as seguintes substâncias activas: péptidos estimulantes de osso e cartilagem, proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs), em especial BMPs recombinantes (por exemplo BMP-2 humano recombinante (rhBMP-2)), bisfosfonatos (por exemplo risedronatos, pamidronatos, ibandronatos, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido etidrónico, ácido alendrónico, ácido tiludrónico), fluoretos (fluorofosfato dissódico, fluoreto de sódio), calcitonina, di-hidrotaquistirol. Além disso, todos os factores de crescimento e citocinas (factor de crescimento epidérmico (EGF), factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crescimento de fibroblasto (FGFs), factores de crescimento de transformação-b (TGFs-b), factor de crescimento de transformação-a (TGF-a), eritropoietina (Epo), factor de crescimento do tipo insulina-I (IGF-I), factor de crescimento do tipo insulina-II (IGF-II), interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), factor de necrose tumoral-a (TNF-a), factor de necrose tumoral-b (TNF-b), interferão-g (INF-g), factores estimulantes de colónias (CSFs)). Outras substâncias estimuladoras da adesão e integração são, além das citocinas inflamatórias já mencionadas, proteína quimiotáctica de monócito, factor estimulante de fibroblasto 1, histamina, fibrina ou fibrinogénio, endotelina-1, angiotensina II, colagénios, bromocriptina, metilsergida, metotrexato, tetracloreto de carbono, tioacetamida e etanol.

Concretizações especiais

Além disso, os implantes, extensores e similares, activados de acordo com o invento, podem também ser equipados em vez de fármacos, ou além disso, com revestimentos ou impregnações antibacterianos/antiinfecciosos, podendo utilizar-se as substâncias ou misturas de substâncias que se seguem: (iões de) prata, dióxido de titânio, antibióticos e anti-infectivos, especialmente antibióticos de beta-lactama (antibióticos de β -lactama: penicilinas sensíveis à β -lactamase, como por exemplo benzilpenicilinas (penicilina G), fenoximetilpenicilina (penicilina V); penicilinas resistentes à β -lactamase, como por exemplo aminopenicilinas

como a amoxicilina, ampicilina, bacampicilina; acilamino-penicilinas como, por exemplo, mezlocilina, piperacilina; carboxipenicilinas, cefalosporinas (cefazolina, cefuroxima, cefoxitina, cefotiam, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, loracarbef, cefixima, cefuroximaxetil, ceftibuteno, cefpodoximproxetil, cefpodoximproxetil) ou outras, como aztreonam, ertapenem, meropenem. Outros antibióticos são os inibidores de β -lactamase (sulbactam, tosilato de sultamicilina), tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina), aminoglicósidos (gentamicina, neomicina, estreptomicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, paromomicina, framacetina, espectinomicina), antibióticos macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, josamicina), lincosamidas (clindamicina, lincomicina), inibidores da girase (fluoroquinolonas como a ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, gatifloxacina, enoxacina, fleroxacina, levofloxacina; outras quinolonas, como por exemplo ácido pipemídico), sulfonamidas e trimetoprim (sulfadiazina, sulfaleno, trimetoprim), antibióticos glicopeptídicos (vancomicina, teicoplanina), antibióticos polipeptídicos (polimixinas como a colistina, polimixina-B), derivados de nitroimidazol (metronidazol, tinidazol), aminoquinolonas (cloroquina, mefloquina, hidroxicloroquina), biguanidas (proguanil), alcalóides de quinina e diaminopirimidinas (pirimetamina), anfenicóis (cloranfenicol) e outros antibiótico (rifabutina, dapsona, ácido fusidínico, fosfomicina, nifuratel, telitromicina, fusafungina, fosfomicina, diisotionato de pentamidina, rifampicina, tauroolidina, atovaquona, linezolid). Entre os virustáticos devem ser mencionados aciclovir, ganciclovir, famciclovir, foscarnet, dimepranol-4-acetamidobenzoato de inosina, valganciclovir, valaciclovir, cidofovir, brivudina. A estes pertencem também substâncias activas anti-retrovirais (inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleósidos e derivados dos mesmos): lamivudina, zalcitabina, didanosina, zidovudina, tenofovir, estavudina, abacavir; inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleósidos: amprenavir, indinavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir) e outros virustáticos como, por exemplo, amantadina, ribavirina, zanamivir, oseltamivir e lamivudina.

Em concretizações particularmente preferidas do presente invento, as propriedades químicas ou físicas dos implantes de acordo com o invento com camadas contendo carbono podem ser modificadas adequadamente, antes ou depois do carregamento com substâncias activas, por meio de outros agentes, por exemplo para modificar a sua hidrofília, hidrofobia, condutividade eléctrica, aderência ou outras propriedades da superfície. As substâncias utilizáveis para estas finalidades são polímeros biodegradáveis ou não degradáveis, como por exemplo, entre os biodegradáveis: colagénio, albumina, gelatina, ácido hialurónico, amido, celulosas (celulose metilica, celulose hidroxipropilica, celulose hidroxipropilmetilica, ftalato de celulose carboximetilica; além disso, caseína, dextranos, polissacáridos, fibrinogénio, poli(D,L-lactidos), poli(D,L-lactidos-coglicolidos), poli(glicolidos), poli(hidroxibutilatos), poli(carbonatos alquílicos), poli(ortoésteres), poliésteres, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanonas, poli(tereftalatos de etileno), poli(ácido málico), poli(ácido tartarónico), polianidridos, polifosfacenos, poli(aminoácidos), e todos os seus co-polímeros.

Aos polímeros não biodegradáveis pertencem: poli(acetatos de etileno-vinilo), silícones, polímeros acrílicos como, por exemplo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metilacrílico), poli(acrilcianoacrilato); polietilenos, polipropilenos, poliamidas, poliuretanos, poli(éster-uretanos), poli(éter-uretanos), poli(éster-ureias), poliéteres como, por exemplo, poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), Pluronic, poli(tetrametileno-glicol); polímeros vinílicos como por exemplo polivinilpirrolidonas, poli(álcoois vinílicos), poli(acetato-ftalato de vinilo); Parylene.

De um modo geral é válido que os polímeros podem ser produzidos com propriedades aniónicas (por exemplo alginato, carragenano, celulose carboximetilica) ou catiónicas (por exemplo quitosano, poli-L-lisinas, etc.) ou com ambas as propriedades (fosforilcolina).

Estes polímeros podem ser depositados na superfície dos implantes, cobrindo-as total ou parcialmente.

Para modificar as propriedades de libertação dos implantes de acordo com o invento contendo substâncias activas, podem ser criadas propriedades de libertação específicas, dependentes do pH ou da temperatura, por exemplo através da aplicação de outros polímeros. Polímeros sensitivos ao pH são, por exemplo, poli(ácido acrílico) e derivados, por exemplo: homopolímeros como, por exemplo, o poli(ácido aminocarboxílico), poli(ácido acrílico), poli(ácido metilacrílico) e seus co-polímeros. O mesmo é válido para os polissacáridos como, por exemplo, acetato-ftalato de celulose, ftalato de celulose hidroxipropilmetílica, succinato de celulose hidroxipropilmetílica, acetato-trimelitato de celulose e quitosano. Polímeros termossensíveis são por exemplo poli(N-isopropilacrilamida-co-acrilato de sódio-co-*n*-N-alquilacrilamida), poli(N-metil-N-*n*-propilacrilamida), poli(N-metil-N-isopropilacrilamida), poli(N-*n*-propilmetacrilamida), poli(N-isopropilacrilamida), poli(N-*n*-dietilacrilamida), poli(N-isopropilmetacrilamida), poli(N-ciclopropilacrilamida), poli(N-etilacrilamida), poli(N-etilmetacrilamida), poli(N-metil-N-etilacrilamida), poli(N-ciclopropilacrilamida). Outros polímeros com característica de termogel são a celulose hidroxipropílica, celulose metílica, celulose hidroxipropilmetílica, celulose etil-hidroxietílica e Pluronic, como por exemplo F-127, L-122, L-92, L-81, L-61.

As substâncias activas podem, por um lado, ser adsorvidas nos poros da camada contendo carbono (de forma não covalente ou covalente), sendo que a sua libertação pode ser controlada primariamente através do tamanho e da geometria dos poros. Modificações adicionais da camada de carbono porosa, realizada por modificação química (aniónica, catiónica), permitem a modificação da libertação, por exemplo em função do pH. Uma outra aplicação consiste na libertação de suportes contendo substância activa, isto é, de microcápsulas, lipossomas, nanocápsulas, nanopartículas, micelas, fosfolípidos sintéticos, dispersões de gases, emulsões, microemulsões, nanoesferas, etc., adsorvidos nos poros da camada de carbono e a seguir libertados terapêuticamente. Através de uma modificação adicional covalente ou não covalente da camada de carbono, os poros podem ser fechados, ficando desta maneira protegidas as

substâncias activas biologicamente activas. Interessam os polissacáridos, lípidos, etc. já mencionados anteriormente, no entanto também os polímeros mencionados.

No revestimento adicional das camadas porosas contendo carbono, criadas de acordo com o invento, com outras camadas, pode-se, por isso, diferenciar entre barreiras físicas, como por exemplo substâncias inertes biodegradáveis (poli-L-lisina, fibronectina, quitosano, heparina, etc.) e barreiras biologicamente activas. Estas últimas podem ser moléculas impeditivos estereoquimicamente, as quais são bioactivadas fisiologicamente e que permitem a libertação de substâncias activas ou de seus suportes, sendo por exemplo enzimas que proporcionam a libertação, activam substâncias biologicamente activas ou ligam revestimentos não activos e que conduzem à exposição de substâncias activas. Todos os mecanismos e propriedades aqui especialmente mencionados, devem ser aplicados não apenas em relação à camada de carbono existente em primeiro lugar, como também no que se refere às camadas aplicadas nela adicionalmente.

Através da aplicação das camadas de polímero acima mencionadas, modificadoras da libertação, e/ou da adaptação da estrutura dos poros da camada contendo carbono, a libertação das substâncias activas a partir do implante pode ser controlada dentro de um amplo intervalo. Os tempos de libertação obteníveis encontram-se entre 12 horas e um ou vários anos, sendo de preferência 24 horas, 48 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 1 mês, 3 meses.

Em aplicações especiais, os implantes de acordo com o invento podem também ser carregados com células ou microrganismos vivos, sendo desta maneira funcionalizados. Estas unidades vivas podem estabelecer-se em camadas contendo carbono adequadamente porosas, podendo o implante desta maneira "colonizada" ser munida, a seguir, com um invólucro membrânico adequado, permeável a nutrientes e às substâncias activas produzidas pelas células ou microrganismos, no entanto impermeável às células em si. Desta maneira, as células ou os microrganismos podem ser abastecidos pelo organismo através do invólucro membrânico.

Aplicando a tecnologia de acordo com o invento podem ser produzidos desta maneira, por exemplo, implantes contendo células produtoras de insulina, as quais após a implantação no corpo, produzem e libertam insulina em função do nível de glucose do seu ambiente.

Lisboa, 2009-01-06

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a produção de implantes médicos com superfícies funcionalizadas, compreendendo as operações seguintes:

- a) disponibilização de um implante médico com pelo menos uma camada contendo carbono em pelo menos uma parte da superfície do implante;
- b) activação da camada contendo carbono, através da criação de uma porosidade;
- c) funcionalização da camada contendo carbono, depois de activada.

2. Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por a camada contendo carbono ser seleccionada de carbono produzido por pirólise, carbono depositado a partir da fase de vapor, carbono depositado através de CVD, PVD ou por pulverização iónica, carbono do tipo diamante, carbonetos metálicos, carbonitretos metálicos, oxinitretos metálicos ou oxicarbonetos metálicos, assim como quaisquer combinações dos mesmos.

3. Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por o implante consistir num material seleccionado de carbono, material composto contendo carbono, fibras de carbono, cerâmicos, vidro, materiais sintéticos, metais, ligas, osso, pedra ou minerais.

4. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por o implante ser seleccionado de implantes médicos ou terapêuticos tais como endopróteses vasculares, extensores, extensores coronários, extensores periféricos, implantes cirúrgicos ou ortopédicos, próteses ósseas ou articulares, corações artificiais, válvulas cardíacas artificiais, implantes subcutâneos e/ou intramusculares.

5. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a activação da

camada contendo carbono ser realizada com agentes oxidantes e/ou redutores adequados.

6. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a camada contendo carbono ser activada através de oxidação com o ar, oxigénio, óxido de nitroso, e/ou com ácidos oxidantes, opcionalmente a uma temperatura elevada.

7. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a activação ser realizada através de abrasão.

8. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por, pela activação, a camada contendo carbono ficar porosa, de preferência macroporosa, com diâmetros de poro na ordem dos 0,1 a 1000 μm , opcionalmente também através de uma pré-estruturação do substrato.

9. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por, pela activação, a camada contendo carbono ficar nanoporosa, de preferência com um diâmetro de poro de 1 nm a 1000 nm.

10. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a camada contendo carbono activada porosa ser pós-compactada e/ou selada por meio de CVD e/ou CVI de substâncias orgânicas voláteis.

11. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a funcionalização da camada contendo carbono activada compreender o carregamento da camada com pelo menos uma substância seleccionada de agentes farmacologicamente activos, ligantes, microrganismos, células ou culturas celulares e tecidos vegetais ou animais, incluindo de humanos, minerais, sais, metais, polímeros sintéticos ou naturais, proteínas, péptidos, aminoácidos, solventes, iões, catiões, em especial catiões de metais, tais como catiões de cobalto, níquel, cobre, zinco, anticorpos, calmodulina,

quitina, celulose, açúcares, aminoácidos, glutatona, estreptavidina, estreptactina ou outros mutantes ou proteína S, dextranos, assim como seus derivados, misturas e combinações.

12. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a funcionalização ser realizada através da adsorção de substâncias correspondentes a "etiquetas de afinidade" dentro e/ou sobre a camada contendo carbono, pelo que as substâncias correspondentes são seleccionadas de forma a conseguirem ligar-se às "etiquetas de afinidade".

13. Processo de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado por a substância(s) ser(em) depositada(s) ou imobilizada(s) na camada contendo carbono através de adsorção, absorção, fisissorção, quimissorção, ligação electrostática covalente ou ligação não covalente.

14. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a pelo menos uma substância estar imobilizada essencialmente de forma permanente na(s) camada(s) contendo carbono.

15. Processo de acordo com a reivindicação 11, caracterizado por a pelo menos uma substância depositada na camada contendo carbono, em especial um ingrediente farmacologicamente activo, poder ser libertada de forma controlada a partir da camada.

16. Processo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado por os agentes farmacologicamente activos serem incorporadas em microcápsulas, lipossomas, nanocápsulas, nanopartículas, micelas, fosfolípidos sintéticos, dispersões de gases, emulsões, microemulsões ou nanoesferas, que são adsorvidos nos poros ou na superfície da camada contendo carbono e poderem depois ser libertados terapêuticamente.

17. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado por se aplicar adicionalmente um revestimento que influencia a libertação da substância activa, sendo esse revestimento seleccionado de

polímeros sensíveis ao pH e/ou sensíveis à temperatura e/ou a barreiras biologicamente activas tais como enzimas.

18. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a funcionalização compreender a aplicação de polímeros biologicamente degradáveis ou reabsorvíveis tais como colagénio, albumina, gelatina, ácido hialurónico, amido, celulosas tais como metilcelulose, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, ftalato de carboximetilcelulose; caseína, dextranos, polissacáridos, fibrinogénio, poli(D,L-lactido), poli(D,L-lactido-coglicolido), poli(glicolido), poli(hidroxibutilato), poli(carbonato alquílico), poli(ortoéster), poliéster, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanona, poli(tereftalatos de etileno), poli(ácido málico), poli(ácido tartarónico), polianidridos, polifosfacenos, poli(aminoácidos), e seus co-polímeros, opcionalmente antes ou após carga com agentes activos.

19. Processo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, caracterizado por a funcionalização compreender a aplicação de polímeros biologicamente não degradáveis ou reabsorvíveis tais como poli(acetato de etileno-vinilo), silicones, polímeros acrílicos tais como poli(ácido acrílico), poli(ácido metilacrílico), poli(cianoacrilato de acrílico); polietilenos, polipropilenos, poliamidas, poliuretanos, poli(éster-uretanos), poli(éter-uretanos), poli(éster-ureias), poliéteres, poli(óxido de etileno), poli(óxido de propileno), *Pluronic*s, poli(tetrametilenoglicol); polímeros vinílicos tais como polivinilpirrolidonas, poli(álcoois vinílicos) ou poli(acetato-ftalato de vinilo), assim como seus co-polímeros.

20. Implante que possui uma superfície funcionalizada, que pode ser produzido de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores.

21. Implante de acordo com a reivindicação 20, caracterizado por consistir em metais tais como aço inoxidável, titânio, tântalo, platina, ouro, paládio, ligas, em especial ligas com memória tais como nitinol, ou ligas de níquel e titânio, ou fibras de carbono, material feito

integralmente de carbono ou materiais compostos contendo carbono.

22. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 ou 21, que compreende várias camadas contendo carbono, opcionalmente carregadas com uma substância activa.

23. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, que compreende adicionalmente revestimentos aniónicos ou catiónicos ou anfotéricos, seleccionados de alginato, carragenano, carboximetilcelulose; poli(met)acrilatos, quitosano, poli-L-lisinas; e/ou fosforilcolina.

24. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 22, em que o implante está carregado com pelo menos um agente farmacologicamente activo.

25. Implante de acordo com a reivindicação 24, em que o implante é um extensor revestido com um agente activo.

26. Implante de acordo com a reivindicação 24 ou 25, em que o implante compreende um extensor que possui uma camada contendo carbono que consiste em carbono produzido por pirólise, carbono depositado a partir da fase de vapor, carbono depositado por meio de CVD, PVD ou por pulverização iónica, carbono do género do tipo diamante, carbonetos metálicos, carbonitretos metálicos, oxinitretos metálicos ou oxicarbonetos metálicos, assim como suas combinações.

27. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, em que o pelo menos um agente activo é seleccionado de heparina, análogos de heparina sintéticos, hirudina, antitrombinina III, drotrecogina alfa, fibrinolíticos, inibidores da agregação de trombócitos, corticosteróides, as chamadas drogas anti-inflamatórias não-esteróides, ou citostáticos.

28. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 27, em que o agente activo compreende paclitaxel.

29. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 28, em que o pelo menos um agente farmacologicamente activo aplicado na camada contendo carbono pode ser libertado de forma controlada a partir da camada.

30. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 29, que compreende marcadores ou meios de contraste para a localização do implante revestido no corpo.

31. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 30, que compreende quantidades terapêuticas ou de diagnóstico de emissores radioactivos.

32. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 23, sob a forma de uma prótese ortopédica óssea ou articular, um substituto ósseo ou um substituto vertebral na zona peitoral ou lombar da coluna vertebral.

33. Implante de acordo com a reivindicação 24, em que o implante é um depósito de agente activo implantável de forma subcutânea e/ou intramuscular, proporcionando libertação controlada.

34. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 33, que compreende microrganismos, vectores virais, células ou tecido aplicados e/ou incorporados.

Lisboa, 2009-01-06

RESUMO

"Implantes com superfícies de carbono funcionalizadas"

O presente invento refere-se a um processo para a produção de implantes médicos com superfícies funcionalizadas, através de disponibilização de um implante médico com pelo menos uma camada contendo carbono em pelo menos uma parte da superfície do implante, activação da camada contendo carbono através da criação de uma porosidade, assim como funcionalização da camada contendo carbono já activada, e implantes funcionalizados obteníveis de acordo com esse processo.