

Данное изобретение относится к композициям или комбинациям материалов для неразлагающихся и разлагающихся имплантируемых медицинских устройств, обладающих свойствами генерировать сигналы, с контролем их терапевтической эффективности, а также к способу регулирования разложения разлагающихся или частично разлагающихся медицинских устройств на основе генерируемых ими сигналов и к способу наблюдения за их терапевтической эффективностью и/или высвобождением терапевтически активных ингредиентов из таких устройств.

Имплантаты с ультракоротким сроком службы, имплантаты с коротким сроком службы, такие как ортопедически-хирургические болты, пластины, гвозди или катетеры и инъекционные иглы, а также имплантаты с длительным сроком службы, такие как протезы суставов, клапаны искусственного сердца, протезы сосудов, стенты, а также подкожные или внутримышечные имплантаты изготавливаются из различных типов материалов, которые выбраны в соответствии с их специфическими биохимическими и механическими свойствами. Эти материалы должны быть пригодными для постоянного применения в организме, не должны выделять токсичных материалов и должны иметь специфические механические и биохимические свойства. Изготовление таких имплантатов из новых материалов все больше позволяет улучшать функциональность имплантатов. В частности для этого применяются системы, которые частично разлагаются/растворяются или являются полностью биоразлагающимися.

Значительной проблемой таких имплантатов является то, что применение новых материалов приводит к обеспечению ограниченных физических свойств, например, для томографических методов, например, во время введения, прослеживания или контроля за правильным анатомическим расположением или для других диагностических или терапевтических целей, например, неадекватных рентгеноконтрастных или диамагнитных, парамагнитных, суперпарамагнитных или ферромагнитных свойств. В частности, биоразлагаемые материалы, такие как полимолочная кислота или ее производные, коллагены, альбумин, желатин, гиалуроновая кислота, крахмал, целлюлоза и т.п. обычно являются рентгенопрозрачными. Это также относится к таким полимерам, как полиуретаны, сополимер этилена с винилацетатом, силиконы, акриловые полимеры, такие как полиакриловые кислоты, полиметакриловая кислота, полиакрилцианоакрилат, полиэтилен, полипропилен, полиамид, полиэфируретан на основе сложного полиэфира, полиэфируретан на основе простого полиэфира, полиэфирмочевина, простые полиэфиры в том числе полиэтиленоксид, полипропиленоксид, плуроники, политетраметилэтиленгликоль; виниловые полимеры, например, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, поливинилацетатфталат, парилены, которые имеют свойства прекрасно подходящие для биомедицинского назначения. В частности, они подходят для нерезорбируемых медицинских имплантатов, которые выполнены из полимерных и композиционных материалов и в основном имеют только небольшую рентгеноконтрастность или являются рентгенопрозрачными.

Существуют другие требования к материалам для диагностики методом ядерно-магнитно-резонансной томографии. В противоположность рентгеновскому методу, который основан на применении ионизирующего излучения, ядерно-магнитно-резонансная томография (MRI) это излучение не использует, а применяет вместо этого магнитное поле, высокочастотную энергию и градиенты магнитного поля. Образующиеся сигналы базируются в основном на измеряемых временах релаксации T1 (продольной) и T2 (поперечной) возбужденных протонов и плотности протонов в тканях. Поэтому обычно применяют контрастные материалы, например, для того, чтобы влиять на плотности протонов и / или время релаксации в тканях или участках тканей, например, на T1, T2 или плотность протонов.

Другая проблема заключается в том, что имплантируемые медицинские устройства обычно модифицируют, чтобы улучшить их отражающие свойства. Например, для улучшения видимости полимерных материалов к ним добавляют рентгеноконтрастные наполнители. Такими типичными наполнителями являются BaSO<sub>4</sub>, карбонат висмута или металлы, такие как вольфрам, или другие соли висмута, такие как недонитрат висмута, и окись висмута (см. патент США № 3618614). Другие методы модификации представляют собой, например, введение галоидированных соединений или групп в полимерную матрицу. Примеры этого описаны в патентах США №№ 4722344, 5177170 и 5346981.

Недостатки таких наполнителей состоят, например, в том, что изменяются фундаментальные свойства материала, такие как оптические свойства, механическая прочность, гибкость, стойкость к кислотам и щелочам. Другим недостатком описанных методов является, например, то, что обычно нужно добавлять минимальное количество рентгеноконтрастных наполнителей или галоидированных компонентов для того, чтобы получить рентгеноконтрастные свойства, однако растворимость таких наполнителей в полимерах ограничена.

Похожие проблемы существуют и в случае, например, имплантируемых материалов на основе металлов, внутрисосудистых устройств, которые находятся в организме временно или постоянно.

В качестве таких устройств можно назвать стенты, которые обычно изготовлены из металлов. Применение стентов является, несомненно, инвазивным методом, при котором очень важным с клинической точки зрения является правильное положение стентов. Для этого обычно применяют визуализацию при помощи получения изображения, например, рентгеновским методом, во время и после введения стентов. При применении сплавов и материалов с низким весом, с тонкими стенками или низкой механической прочностью видимость бывает очень плохой, если она вообще есть. В соответствии с предшествующим

уровнем техники могут быть применены некоторые рентгеноконтрастные компоненты, которые абсорбируют ионизирующее излучение, а также те сплавы металлов, которые являются биосовместимыми, однако они обычно отрицательно влияют на механические и (био)химические свойства.

Другие известные методы основаны на применении маркеров в виде полосок, которые напрессовываются, приклеиваются, или электрохимически осажденных радиоконтрастных материалов или металлических покрытий.

Недостатки таких решений состоят, например, в том, что полоски маркеров могут смещаться или полностью отделяться в процессе применения, далее они повреждают ткань внутренней стенки сосуда и травмируют окружающую ткань, если у них есть острые края или они прикреплены на внешних сторонах имплантата. В худшем случае они вызывают осложнения, которые могут сделать имплантат бесполезным. Более того такие маркеры могут привести к образованию шероховатостей, которые в свою очередь могут вызвать позже образование тромбов.

Другие известные способы используют покрытия на основе металлов, которые могут быть получены CVD, PVD и электрохимическим методами. Однако для получения достаточно рентгеноконтрастных покрытий толщина покрытий для достижения адгезии к металлическим субстратам недостаточна для удовлетворения требований к механическим свойствам имплантатов, не обеспечивающим в этом случае безопасность и эффективность таких имплантатов. С другой стороны, электрохимические способы имеют ограниченную применимость, так как осаждение покрытий обычно связано с шероховатостью поверхностей с ухудшением гемосовместимости и даже, в зависимости от субстрата, с хрупкостью и коррозией и приводит к ухудшению свойств субстрата. Такие ограничения известны для сплавов на основе титана, механические свойства которых сильно ухудшаются в результате появления хрупкости, и функциональность имплантата ухудшается.

Имплантация рентгеноконтрастных материалов при помощи ионных пучков обладает тем недостатком, что это очень дорогой метод, требующий больших расходов и имеющий только ограниченную применимость, особенно потому, что происходит испарение расплавленного металла в количестве, которое в несколько раз превышает наносимое количество, осаждение и увеличение толщины покрытия становятся неоднородными, с трудом поддающимися контролю, все это делает, например, имплантацию сплавов из расплава затруднительной, ее трудно контролировать из-за различных скоростей испарения элементов.

Кроме того, известны имплантируемые медицинские устройства, которые содержат в теле имплантата, в его частях или в покрытиях активные ингредиенты. При полном или частичном разложении имплантата или в отсутствие разложения имплантата, частей имплантата или покрытий происходит высвобождение активных ингредиентов. Такие имплантируемые медицинские устройства известны специалистам под названием "комбинаторные устройства". Особенно желательно, чтобы неразлагающиеся или разлагающиеся материалы, содержащие активные ингредиенты, были с контролируемым высвобождением активных веществ *in vivo*.

Обзор предшествующего уровня техники показывает, что такие устройства, содержащие активные ингредиенты, не позволяют эффективно контролировать высвобождение активного ингредиента из организма, так как применяемые активные ингредиенты сами по себе не обладают свойством генерировать сигналы. Кроме того, если применяемые материалы, в которые включены активные ингредиенты, разлагаются или растворяются в присутствии физиологических жидкостей, скорость их разложения не коррелирует со скоростью высвобождения активных ингредиентов, даже если материалы матрицы являются видимыми при применении способов обнаружения сигналов. Примером таких известных из уровня техники устройств являются выделяющие лекарства агенты, у которых высвобождение активных ингредиентов определяется дорогостоящими методами *in vitro* и *in vivo* исследований в процессе доклинического изучения. Однако при таких клинических исследованиях информация о клинической применимости устройств может быть собрана только на основе косвенных показателей, таких как скорость рестеноза, утолщение стенки затронутого сосуда, способности к проникновению и т.д. *ex post* в течение месяцев после имплантации. Сведения об ограничениях в процессе контроля высвобождения активных ингредиентов см. в Schwart et al., *Circulation*, 2002; 106: 1867.

Таким образом, существует необходимость в медицинских имплантатах, которые поддаются обнаружению для диагностических и терапевтических целей во время и после их введения методами, дающими изображения, которые основаны на применении ионизирующего излучения, высокочастотного излучения, флуоресценции или люминесценции или ультразвука и т.п.

В частности, существует необходимость в наличии видимых имплантатов, обнаруживаемых методами, обеспечивающими изображения, которые являются полностью или частично биоразлагаемыми или биоразрушаемыми, и при этом скорость разложения, определяемая соответствующими неинвазивными методами измерения и обнаружения, например, методом, обеспечивающим изображение, должна контролироваться в течение времени нахождения имплантата в организме и должна иметь место корреляция между эффективностью имплантата и терапевтическим результатом в течение времени восприимчивости имплантата тканью и роста новой ткани.

### Сущность изобретения

Таким образом, согласно одному аспекту данное изобретение предусматривает имплантаты, дающие изображение при осуществлении методов, обеспечивающих изображение, одновременно как можно большего числа методов, обеспечивающих получение изображения на основе различных физических принципов. Варианты данного изобретения позволяют контролировать правильное анатомическое положение имплантируемого медицинского устройства *in situ* при его введении обычно рентгеновскими методами, а также осуществлять последующее наблюдение и мониторинг терапевтической эффективности при помощи не вызывающих стресс или неинвазивных методов, например, основанных на MRI.

Далее изобретение предусматривает набор имплантируемых медицинских устройств, которые содержат терапевтически активные ингредиенты и высвобождают их контролируемым образом, при этом для разлагаемых или частично разлагаемых компонентов степень разрушения коррелирует со степенью высвобождения терапевтически активных ингредиентов или в случае неразлагаемых, высвобождающих активные ингредиенты имплантируемым устройством активный ингредиент сопрягается с агентом, генерирующим сигнал, а уменьшение сигналов в устройстве или в его частях показывает степень высвобождения активных ингредиентов.

Кроме того, согласно другим аспектам данное изобретение позволяет контролировать высвобождение активных ингредиентов из имплантата для того, чтобы определять локально увеличение количества активных ингредиентов, которые высвобождаются из имплантируемого медицинского устройства в конкретных областях организма, в органах, тканях или клетках, особенно в клетках специфического типа. Кроме того, данное изобретение предусматривает способы имплантируемые медицинские устройства, терапевтическая эффективность которых контролируется или не контролируется высвобождением активных ингредиентов при помощи увеличения количества агентов, генерирующих сигнал, в областях организма, органах, тканях или в клетках, особенно в клетках специфического типа, при этом эти агенты уже обладают присущими им свойствами генерировать сигналы или превращаются только *in vivo* в агенты генерирующие сигналы, в ходе биологических процессов. Особенно предпочтительно, если, например, имплантируемое медицинское устройство применяется в качестве заменителя злокачественной ткани, изменяется после метастаза или удаления опухоли и выполняет роль высвобождения агентов, генерирующих сигналы, рецидива в непосредственном или близком окружении имплантата путем селективного обогащения, вызываемого, например, целевыми группами, чтобы сделать их видимыми в такой изменившейся клетке или ткани.

Кроме того, данное изобретение предусматривает способы, которые позволяют не менять в худшую сторону состав материала для имплантата при смешении с обнаруживаемыми веществами, что ограничивает или даже ухудшает действие имплантата.

Согласно одному аспекту данное изобретение предусматривает композицию или комбинацию для имплантируемых медицинских устройств или компонентов имплантируемых медицинских устройств, которая приспособлена для генерирования сигналов.

По другому аспекту изобретения оно предусматривает композицию или комбинацию для медицинских имплантируемых устройств, которая пригодна в течение периода идентификации, а именно временного наличия свойств, обеспечивающих обнаружение.

Согласно еще одному аспекту изобретение предусматривает композицию или комбинацию для медицинских имплантируемых устройств, которая обнаруживается различными методами обнаружения и измерения.

Кроме того, данное изобретение предусматривает композицию или комбинацию для имплантируемых медицинских устройств, которая дает возможность выявить интервал величин высвобождения терапевтически активных ингредиентов при помощи метода генерирования сигналов, особенно высвобождения терапевтически активных ингредиентов из имплантируемых медицинских устройств или из компонентов имплантируемых медицинских устройств или величин накопления активных ингредиентов, которые высвобождаются, из имплантируемых медицинских устройств или из компонентов имплантируемых медицинских устройств в областях организма, органах, тканях или клетках или в тканях и клетках.

Еще один аспект данного изобретения предусматривает композицию или комбинацию для имплантируемых медицинских устройств, которая позволяет контролировать эффективность имплантатов, предпочтительно методами измерения и обнаружения, которые делают границы имплантат-ткань видимыми, или за счет высвобождения агентов, генерирующих сигналы, и/или их накопления в областях организма, органах, тканях или клетках или в тканях и клетках, предпочтительно в непосредственной близости от имплантируемого медицинского устройства.

Еще по одному аспекту данного изобретения предусмотрена композиция для имплантируемых медицинских устройств, которая высвобождает агенты, генерирующие сигналы для диагностических и/или терапевтических целей после введения в организм животного или человека. По предпочтительному варианту этого аспекта агенты, генерирующие сигналы, и терапевтические/диагностические агенты высвобождаются практически одновременно и, наиболее предпочтительно, они сопряжены или соединены друг с другом.

Согласно еще одному аспекту изобретение предусматривает композицию или комбинацию для имплантируемых медицинских устройств или их компонентов, которая позволяет обеспечить свойства генерировать сигналы, то есть такие свойства, при которых можно их обнаруживать методами измерения и обнаружения или позволяет установить, происходит ли высвобождение агентов, генерирующих сигналы, и/или терапевтически активных ингредиентов непосредственно из имплантируемых медицинских устройств или их компонентов, то есть в результате истощения агентов, генерирующих сигналы в устройстве или в компонентах устройства или же это происходит косвенным путем за счет накопления в областях организма, в органах, тканях или группах тканей или клеток, или в тех и других.

Согласно еще одному аспекту данное изобретение предусматривает способ контроля распада разлагаемого или частично разлагаемого имплантируемого медицинского устройства на основе генерирования сигналов или способ наблюдения за их терапевтической эффективностью и/или высвобождением терапевтически активных ингредиентов из таких устройств.

Согласно еще одному аспекту данное изобретение предусматривает способ, позволяющий определить степень высвобождения активных ингредиентов из имплантируемого медицинского устройства или из компонента имплантируемого медицинского устройства и способ определения степени накопления активных ингредиентов, которые высвобождаются из имплантируемого медицинского устройства или из компонента имплантируемого медицинского устройства.

Согласно одному из вариантов данное изобретение предусматривает следующую комбинацию, которая включает:

- а) по меньшей мере один агент, генерирующий сигналы, которые непосредственно или косвенно обнаруживаются физическим, химическим и/или биологическим способом или методом детекции,
- б) по меньшей мере один материал для изготовления имплантируемого медицинского устройства и/или по меньшей мере одного компонента имплантируемого медицинского устройства,
- в) по меньшей мере один терапевтически активный ингредиент, который или непосредственно, или косвенно выполняет терапевтическую функцию в организме животного или человека и непосредственно или косвенно высвобождается в организме животного или человека из имплантируемого медицинского устройства и/или по меньшей мере одного компонента имплантируемого медицинского устройства.

Согласно другому варианту данное изобретение предусматривает имплантируемое медицинское устройство или его компонент, содержащее по меньшей мере один агент, генерирующий сигнал и по меньшей мере один терапевтически активный агент, указанные ниже. По предпочтительному варианту изобретения агенты, генерирующие сигнал, и терапевтические агенты могут высвободиться практически одновременно из устройства после его введения в организм человека или животного.

Согласно еще одному варианту данное изобретение включает комбинацию для изготовления имплантируемых медицинских устройств, содержащую первый и второй агенты, генерирующие сигналы, которые непосредственно или косвенно обеспечивают сигналы, обнаруживаемые физическим, химическим и/или биологическим методами измерения или методом верификации, при этом первый агент практически не обнаруживается, а второй агент генерирует обнаруживаемые сигналы.

Предпочтительно такая вышеупомянутая комбинация может быть применена для изготовления имплантируемых медицинских устройств для введения в организм человека или животного, для изготовления имплантатов, доставляющих лекарство и т.п., также, например, для получения покрытия или компонента покрытия на устройство или, по меньшей мере, как часть конструкционного материала для изготовления самого устройства. По еще одному варианту данное изобретение предусматривает способ определения степени высвобождения активного агента из полностью или частично разлагаемого или растворимого имплантируемого медицинского устройства или из его компонента, при этом устройство содержит по меньшей мере один агент, генерирующий сигналы, который обеспечивает косвенно или непосредственно, получение сигналов, обнаруживаемых физическим, химическим и/или биологическими методами измерения или методом верификации, особенно при осуществлении метода визуализации, и по меньшей мере один терапевтический агент, который должен высвободиться в организме человека или животного, а устройство высвобождает, по меньшей мере, частично, терапевтически активный (-ые) агент (-ы) вместе с агентом (-ами), генерирующими сигналы в присутствии физиологических жидкостей, например, после введения устройства в организм человека или животного, и степень высвобождения активного агента может быть определена путем обнаружения выделившегося агента, генерирующего сигналы, при помощи неинвазивных методов визуализации.

По еще одному варианту данное изобретение предусматривает способ определения степени высвобождения активного агента из неразлагаемого имплантируемого медицинского устройства или его компонента, изготовленных с применением комбинации, которые содержат агент, генерирующий сигналы, обеспечивающий непосредственно или косвенно образование сигналов, обнаруживаемых физическим, химическим или биологическим методами измерения или методом верификации, особенно методом визуализации, а также содержат терапевтически активный агент, который должен выделяться в организме человека или животного, и степень высвобождения активного агента может быть определена путем обнаружения выделившегося агента, генерирующего сигналы, при помощи неинвазивных методов визуализации.

Микросферы, возможно содержащие металлы и лекарства, предназначенные для непосредственной инъекции или введения в организм человека или животного, исключены из объема данного изобретения.

#### **Материалы, генерирующие сигналы**

Согласно данному изобретению материал, генерирующий сигналы, может быть выбран из неорганических, органических или неорганически-органических композиционных материалов, которые разлагаются, частично разлагаются или не разлагаются. Под материалами, генерирующими сигналы, подразумевают такие материалы, которые обеспечивают образование сигналов, обнаруживаемых физическим, химическим или биологическим методами измерения или методом верификации, особенно методом визуализации. Не имеет значения, применяется ли образование сигналов только для диагностических или терапевтических целей или нет.

Типичные методы визуализации представляют собой, например, рентгеновские методы, основанные на применении ионизирующего излучения, например, обычные рентгеновские методы или методы визуализации, основанные на получении рентгеновского расщепленного изображения, такие как компьютерная томография, радиочастотное намагничивание, такое как магнитно-резонансная томография, методы, основанные на применении радионуклидов, такие как скинтиграфия, протон-эмиссионная компьютерная томография (СПЕКТ), позитрон-эмиссионная компьютерная томография (ПЕТ), ультразвуковые методы или флуорескопические методы люминесценции или флуоресценции, такие как флуоресцентная спектроскопия, спектроскопия Рамана, флуоресцентная эмиссионная спектроскопия, электрическая импедансная спектроскопия, колориметрия, оптическая когерентная томография и т.д., а также методы электронного парамагнитного резонанса (ESR), высокочастотные методы (RF) и микроволновый лазерный метод и т.п.

Агенты, генерирующие сигналы, могут быть на основе металлов из группы металлов, оксидов металлов, карбидов металлов, нитридов металлов, оксинитридов металлов, карбонитридов металлов, оксикарбидов металлов, оксинитридов металлов, оксикарбонитридов металлов, гидридов металлов, алкоксидов металлов, галогенидных соединений металлов, неорганических или органических солей металлов, металлополимеров, металлоценов и других металлорганических соединений в виде порошков, растворов, дисперсий, суспензий, эмульсий.

Предпочтительные агенты на основе металлов представляют собой наноморфные наночастицы металлов с нулевой валентностью, оксидов металлов или их смесей. Применяемые металлы или оксиды металлов могут быть магнитными, например это могут быть, без исключения других металлов, железо, кобальт, никель, марганец или их смеси, например, смеси железа с платиной, или оксид железа или ферриты в качестве магнитных оксидов металлов.

Может быть предпочтительно применять полупроводящие наночастицы, например, полупроводники из группы II-VI, группы III-V, группы IV. Полупроводники из группы II-VI являются, например, MgS, MgSe, MgTe, CaS, CaSe, CaTe, SrS, SrSe, SrTe, BaS, BaSe, BaTe, ZnS, ZnSe, ZnTe, CdS, CdSe, CdTe, HgS, HgSe, HgTe или их смесями. Примеры полупроводников из группы III-V включают, например, GaAs, GaN, GaP, GaSb, InGaAs, InP, InN, InSb, InAs, AlAs, AlP, AlSb, AlS и их смеси. Примерами полупроводников группы IV являются германий, свинец и кремний. Полупроводники могут включать также смеси полупроводников из более, чем одной группы из упомянутых выше групп.

Более того, может быть предпочтительно выбрать наночастицы на основе металлов, образующих комплексы. К ним относятся также так называемые конфигурации Кор-Шелла (Core-Shell), описанные подробно Peng et al., "Epitaxial Growth of Highly Luminescent CdSe / CdS Core / Shell Nanoparticles with Photo stability and Electronic Accessibility", Journal of the American Chemical Society (1997) 119 : 7019-7029, этот источник включен в данную заявку в качестве ссылки. Предпочтительными являются наночастицы полупроводников, которые образуют ядро диаметром 1-30 нм, особенно предпочтительно диаметром 1-15 нм, на котором имеются 1-50 монослоев из других полупроводящих кристаллов наночастиц, особенно предпочтительно 1-15 монослоев. В этом случае ядро и оболочка содержатся в любых желательных комбинациях, описанных выше, предпочтительными являются ядра из CdSe и CdTe и оболочки из CdS и ZnS.

По конкретному варианту данного изобретения наночастицы, генерирующие сигналы, абсорбируют радиацию в области от длин волн рентгеновских лучей до длин волн микроволнового излучения, или они обладают свойством выделять излучение, особенно при длине волн 60 нм или менее, при этом может быть предпочтительно путем соответствующего выбора размера частиц и диаметра ядра и оболочки обеспечить эмиссию света при длине волны от 20 до 1000 нм или подобрать смеси таких частиц, которые выделяют свет при различных длинах волн, если сами подвергаются облучению. Предпочтительными являются флуоресцентные частицы, особенно без ослабления сигналов.

Далее, агенты на основе металлов, генерирующие сигналы, могут быть выбраны из солей или ионов металлов, которые имеют парамагнитные свойства, например, свинца (II), висмута (II), висмута (III), хрома (III), марганца (II), марганца (III), железа (II), железа (III), кобальта (II), никеля (II), меди (II), празеодима (III), неодима (III), самария (III) или иттербия (III), холмия (III) или эрбия (III) и т.п. Особенно предпочтительными являются гадолиний (III), тербий (III), диспрозий (III), холмий (III) и эрбий (III) из-за особенно выраженных магнитных свойств.

Кроме того, могут быть выбраны радиоизотопы. Например, это могут быть радиоизотопы H 3, Be 10, O 15, Ca 49, Fe 60, In 111, Pb 210, Ra 220, Ra 224 и т.п. Обычно такие ионы входят в состав хелатов или комплексов, при этом, например, в качестве хелатирующих агентов или лигандов для лантанидов и соединений с парамагнитными ионами применяют соединения, такие как диэтилентетрааминопентауксусная кислота ("DTPA"), этилендиаминтетрауксусная кислота ("EDTA") или тетраазациклододекан-N, N', N'', N'''-тетрауксусная кислота ("DOTA"). Другие типичные органические комплексообразующие агенты описаны, например, в Alexander, Chem. Rev. 95 : 273-342 (1995) и Jackels, Pharm. Med. Imag, Section III, Chap. 20, p645 (1990). Другие хелатирующие агенты согласно данному изобретению можно найти в патентах США №№ 5155215, 5087440, 5219553, 5188816, 4885363, 5358704, 5262532 и в Meyer et al, Invest. Radiol. 25 : S53 (1990), а также в патентах США №№ 5188816, 5358704, 4885363 и 5219553. Наиболее предпочтительны соли и хелаты лантанидов с атомными числами 57-83 или переходных металлов с атомными числами 21-29 или 42, или 44.

Особенно предпочтительными являются парамагнитные перфторалкильные соединения, которые описаны, например, в выложенных заявках DE 19603033, DE 19729013 и в заявке WO 97/26017, которые включены в данную заявку в качестве ссылки, затем диамагнитные перфторалкильные соединения общей формулы R<PF>-L<II>-G < III >, где R < PF > обозначает перфторалкильную группу с 4-30 атомами углерода, L < II > обозначает линкер и G < III > обозначает гидрофильную группу. Линкер L является простой связью, группой-SO2-или линейной или разветвленной углеродной цепью, содержащей до 20 атомов углерода, которые могут быть замещены одной или более группами-OH, COO <->, SO3 и / или, если необходимо, одним или более группами-O -, -S -, -CO -, -CONH -, -NHCO -, -CONR -, -NRCO -, -SO2 -, -PO4 -, -NH-, -NR -, арилом или может содержать пиперазин, где R обозначает C1-C20 алкил, который опять-таки может содержать один или множество атомов O или может быть замещен-COO <-> или SO3-группами.

Гидрофильная группа G < III > может быть выбрана из моно-или дисахарида, одной или более групп-COO <-> или-SO3 <->, дикарбоновой кислоты, изофталевой кислоты, пиколиновой кислоты, бензолсульфокислоты, тетрагидропирандикарбоновой кислоты, 2,6-пиридиндикарбоновой кислоты, четвертичного аммония, аминополикарбоновой кислоты, аминодиполиэтиленгликольсульфокислоты, аминополиэтиленгликоля, группы SO2-(CH2)2-OH, полигидроксиалкила по меньшей мере с двумя гидроксильными группами или одной или нескольких полиэтиленгликольных групп, содержащих по меньшей мере две группы гликолей, причем полиэтиленгликольные цепи на концах содержат-OH или-OCH3 или похожие заместители. См. патент DE № 19448651.

По некоторым вариантам предпочтительно выбирать парамагнитные металлы в виде комплексов металлов с фталоцианинами, особенно описанных в Phthalocyanine Properties and Applications, Vol. 14, C. C. Leznoff and A. B. P. Lever, VCN Ed., где в качестве примеров указаны окта-(1,4,7,10-тетраоксаундецил) Gd-фталоцианин, окта-(1,4,7,10-тетраоксаундецил) Gd-фталоцианин, окта-(1,4,7,10-тетраоксаундецил) Mn-фталоцианин, окта-(1,4,7,10-тетраоксаундецил) Mn-фталоцианин, описанные в заявке США 2004214810.

Далее предпочтительно выбирать сверхпарамагнитные, ферромагнитные или ферримагнитные агенты, генерирующие сигналы. Например, предпочтительны магнитные сплавы, среди ферритов-гамма-окись железа, магнетиты или кобальт-, никель-или марганецсодержащие ферриты, особенно частицы, описанные в заявках WO 83/03920, WO 8301738, WO 85/02772 и WO 89/03675, в патентах США 4452773, 4675173, в заявке WO 88/00060, а также в патенте США 4770183, в заявках WO 90/01295 и WO 90/01899.

Далее особенно предпочтительными являются кристаллы окисей магнитных, парамагнитных, диамагнитных или сверхмагнитных веществ диаметром менее 4000 Å, они являются разлагаемыми неорганическими агентами. Подходящие окиси металлов могут быть выбраны из окиси железа, окисей кобальта, окисей иридия или т.п., которые обладают свойствами генерировать подходящие сигналы и которые являются биосовместимыми или биоразлагаемыми. Наиболее предпочтительными являются кристаллические агенты из этой группы диаметром менее 500 Å. Эти кристаллы могут быть связаны ковалентно или нековалентно с макромолекулярными группами и модифицированы как агенты, генерирующие сигналы, описанные выше.

Кроме того, можно применять парамагнитные вещества, содержащие цеолиты и наночастицы, содержащие гадолиний, выбранные из полиоксометаллатов, предпочтительно лантанидов (например, K9 GdW 10036).

Предпочтительно ограничивать размер частиц агентов, генерирующих магнитные сигналы, максимум 5 мкм, чтобы оптимизировать визуализацию, особенно предпочтительно, чтобы магнитные частицы, генерирующие сигналы, имели размер от 2 нм до 1 мкм, наиболее предпочтительно от 5 до 200 нм. Агенты, дающие сверхпарамагнитные сигналы, могут быть выбраны, например, из группы так называемых SPIOs (сверхпарамагнитных окисей железа) с размером частиц более 50 нм или из группы USPIOs (ультрамаленьких частиц сверхпарамагнитных окисей железа) с размером частиц менее 50 нм.

Согласно изобретению можно выбрать агенты, генерирующие сигналы, из группы эндодральных фуллеренов, описанных, например, в патенте США 5688486 или в заявке WO 93/15768, включенных в

данную заявку в качестве ссылок. Кроме того, предпочтительно выбирать производные фуллеренов и их комплексы с металлами. Особенно предпочтительны фуллерены, которые включают углеродные кластеры, содержащие 60, 70, 76, 78, 82, 84, 90, 96 и более атомов углерода. Перечень таких соединений можно найти в заявке EP 1331226 A2, также включенной в качестве ссылки в данную заявку.

Можно также применять другие металлсодержащие фуллерены или эндоэдральные углерод-углеродные наночастицы. Такие эндоэдральные фуллерены или эндометаллофуллерены особенно предпочтительны, особенно те, которые, например, содержат редкоземельные элементы, такие как церий, неодим, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий или холмий. Более того, особенно предпочтительно применять металлические наночастицы с покрытием на основе металлов, например, частицы карбидов. Выбор наноморфных углеродных соединений не ограничен фуллеренами, можно выбирать другие наноморфные углеродные частицы, такие как нанотрубочки, тонкие чешуйки и т.д. По другому варианту предпочтительно выбирать фуллерены неэндоэдральных или эндоэдральных форм, которые содержат галоидированные, предпочтительно иодированные, группы, как описано в патенте США 6660248, включенном в данную заявку в качестве ссылки.

Согласно некоторым вариантам применяют также смеси таких генерирующих сигналы агентов различных видов в зависимости от желаемых свойств получаемых материалов. Агенты, генерирующие сигналы, обычно имеют размер от 0,5 до 900 нм, особенно предпочтительно от 0,7 до 100 нм. Для этого наночастицы на основе металлов могут быть получены в виде порошка, полярных, неполярных или амфифильных растворов, дисперсий, суспензий или эмульсий. Наночастицы легко модифицируются по их большой поверхности. Выбираемые наночастицы могут быть модифицированы, например, нековалентно, при помощи гидрофильных лигандов, например, триоктилфосфина, или могут быть ковалентно модифицированы. Примерами ковалентных лигандов являются тиолсодержащие жирные кислоты, алифатические аминокислоты, алифатические спирты, жирные кислоты, эфиры жирных кислот или их смеси, например, олеиновая кислота и олеиламин.

Согласно данному изобретению агенты, генерирующие сигналы, могут быть инкапсулированы в мицеллах или липосомах с применением амфифильных компонентов или могут содержаться в полимерных оболочках, при этом мицеллы / липосомы могут иметь диаметр от 2 до 800 нм, предпочтительно от 5 до 200 нм, особенно предпочтительно от 10 до 25 нм. Не опираясь на какую-либо теорию, можно предполагать, что размер мицелл / липосом зависит от количества гидрофобных и гидрофильных групп, молекулярного веса наночастиц и количества агрегатов. В водных растворах предпочтительным является применение разветвленных или неразветвленных амфифильных веществ для достижения инкапсулирования агентов, генерирующих сигналы, в липосомы/мицеллы. При этом по предпочтительному варианту гидрофобное ядро мицелл содержит множество гидрофобных групп, предпочтительно от 1 до 200, особенно предпочтительно от 1 до 100 и наиболее предпочтительно от 10 до 30, это важно для получения желательного размера мицелл.

Гидрофобные группы предпочтительно состоят из углеводородных групп или остатков или кремнийсодержащих остатков, например, полисилоксановых цепей. Кроме того, они могут быть выбраны из углеводородных мономеров, олигомеров и полимеров и их липидов или фосфолипидов или их комбинаций, особенно глицеридовых эфиров, таких как фосфатидилэтаноламин, фосфатидилхолин, или полиглицеридов, полилактоидов, полиметакрилата, поливинилбутилового эфира, полистирола, полициклопентадиенилметилнорборнена, сополимера этилена с пропиленом, полиэтилена, полиизобутилена, полисилоксана. Далее, для инкапсулирования в мицеллы могут быть выбраны гидрофильные полимеры, особенно предпочтительны полистиролсульфокислота, поли-N-алкилвинилпиридиний галоиды, поли(мет)акриловая кислота, полиаминокислоты, поли-N-винилпирролидон, полигидроксиэтилметакрилат, поливиниловый эфир, полиэтиленгликоль, полипропиленоксид, полисахариды, такие как агароза, декстран, крахмалы, целлюлоза, амилоза, амилопектин или полиэтиленгликоль или полиэтиленмин любого желательного молекулярного веса в зависимости от желательных свойств мицелл. Кроме того, применяются смеси гидрофобных или гидрофильных полимеров или композиции липид-полимер. Согласно еще одному варианту применяют полимеры, такие как сопряженные блок-сополимеры, при этом могут быть выбраны гидрофобные и гидрофильные полимеры или любые их желательные смеси, например, двух-, трех- или мультиблочные сополимеры.

Такие агенты, генерирующие сигналы, инкапсулированные в мицеллах, могут быть функционализированы, при этом линкеры (группы) присоединяются в любом желаемом положении, это могут быть аминокислотные, тиольные, карбоксильные, гидроксильные, сукцинимидные, малеимидные, биотинные, альдегидные или нитрилтриацетатные группы, которые могут быть присоединены ковалентно или нековалентно любые желаемые молекулы или композиции по известным методам. Особенно предпочтительными являются биологические вещества, такие как белки, пептиды, аминокислоты, полипептиды, липопротеины, глюкозаминогликаны, ДНК, РНК или подобные биологические вещества.

Более предпочтительно выбирать агенты, генерирующие сигналы из агентов не на основе металлов, например, из группы рентгеноконтрастных агентов, которые могут быть ионными или неионными. Среди ионных контрастных агентов находятся соли 3-ацетиламино-2,4,6-тригидроксибензойной кислоты, 3,5-диацетиламино-2,4,6-тригидроксибензойной кислоты, 2,4,6-тригидрокси-3,5-дипропионамидобензойной кислоты, 9-

ацетиламино-5-((ацетиламино)-метил)-2,4,6-триодбензойной кислоты, 3-ацетиламино-5-(ацетилметиламино)-2,4,6-триодбензойной кислоты, 5-ацетамидо-2,4,6-триод-N-((метилкарбамоил)метил)изофталаминоокислоты, 5-(2-метоксиацетамидо)-2,4,6-триод-N-[2-гидрокси-1-(метилкарбамоил)этоксид]изофталаминоокислоты, 5-ацетамидо-2,4,6-триод-N-метилизофталаминоокислоты, 5-ацетамидо-2,4,6-триод-N-(2-гидроксиэтил)-изофталаминоокислоты, 2-[[2,4,6-триод-2-[(1-оксобутил)амино]фенил]метил]бутановой кислоты, бета-(3-амино-2,4,6-триодфенил)альфа-этилпропановой кислоты, 3-этил-3-гидрокси-2,4,6-триодфенилпропановой кислоты, 3-[[диметиламино]метил]амино]-2,4,6-триодфенилпропановой кислоты (см. Chem. Ber. 93 : 2347 (1960)), альфа-этил-(2,4,6-триод-3-(2-оксо-1-пирролидинил)фенил)пропановой кислоты, 2-[2-[3-ацетиламино]-2,4,6-триодфеноксид]этоксиметил]бутановой кислоты, N-(3-амино-2,4,6-триодбензоил)-N-фенил-бета-аминопропановой кислоты, 3-ацетил-[(3-амино-2,4,6-триодфенил)амино]-2-метилпропановой кислоты, 5-[(3-амино-2,4,6-триодфенил)метиламино]-5-оксипентановой кислоты, 4-[этил-[2,4,6-триод-3-(метиламино)фенил]амино]-4-оксобутановой кислоты, 3,3'-окси-бис-[2,1-этандилокси-(1-оксо-2,1-этандиол)имино-бис-2,4,6-триодбензойной кислоты, 4,7,10,13-тетраоксагексадекан-1,16-диоил-бис-(3-карбоксо-2,4,6-триоданилид), 5,5'-(азелаолдиимино)-бис-(2,4,6-триод-3-(ацетиламино)метилбензойной кислоты, 5,5'-(апилолдиимино)-бис-(2,4,6-триод-N-метилизофталаминоовой кислоты, 5,5'-(себакоилдиимино)-бис-(2,4,6-триод-N-метилизофталаминоокислоты, 5,5-[[N,N-диацетил-(4,9-диокси-2,11-дигидрокси-1,12-додекандиол)диимино]-бис-(2,4,6-триод-N-метилизофталаминоокислоты), 5,5',5''-(нитрил-триацетилтриимино)-трис-(2,4,6-триод-N-метилизофталаминоокислоты), 4-гидрокси-3,5-дийод-альфа-фенилбензолпропановой кислоты, 3,5-дийод-4-оксо-1-(4H)-пиридинуксусной кислоты, 1,4-дигидро-3,5-дийод-1-метил-4-оксо-2,6-пиридинкарбоновой кислоты, 5-йод-2-оксо-1-(2H)-пиридинуксусной кислоты и N-(2-гидроксиэтил)-2,4,6-триод-5-[2,4,6-триод-3-(N-метилацетамидо)-5-(метилкарбамоил)бензамин]ацетамидо]изофталаминоокислоты и т.п., а также другие ионные рентгеноконтрастные агенты, известные из литературы, например, из J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 42 721 (1953), Шведского патента № 480071, JACS 78: 3210 (1956), Патента DE 2229360, Патента США 3476802, Arch. Pharm. (Weinheim, Germany) 306: 11834 (1973), J. Med. Chem. 6: 24 (1963), FR-M-6777, Pharmazie 16: 389 (1961), Патентов США 2705726, 2895988, Chem. Ber 93: 2347 (1960), SA-A-68/01614, Acta Radiol. 12 : 882 (1972), Патента GB 870321, Rec. Trav. Chim. 87: 308 (1968), Патента ГДР 67209, Патентов ФРГ 2050217, 2405652, Farm Ed. Sci. 28: 912 (1973), Farm Ed. Sci. 28 : 996 (1973), J. Med. Chem. 9: 964 (1966), Arzheim. -Forsch 14 : 451 (1964), SE-A-344166, Патента GB 1346796, Патентов США 2551696, 1993039, Arm 494: 284 (1932), J. Pharm. Soc. (Japan) 50: 727 (1930) и Патента США 4005188. Содержание этих источников включено в качестве ссылок в данную заявку.

Примеры применяемых по изобретению неионных рентгеноконтрастных агентов включают метризамид, описанный в DE-A-2031724, йопамидол, описанный в BE-A-836355, йогексол, описанный в GB-A-1548594, йотролан, описанный в EP-A-33426, йодецимол, описанный в EP-A-49745, йодиксанол, описанный в EP-A-108638, йоглюкол, описанный в патенте США 4314055, йоглюкомид, описанный в BE-A-846657, йоглюнио, описанный в DE-A-2456685, йогуламид, описанный в BE-A-882309, йомепрол, описанный в EP-A-26281, йопентол, описанный в EP-A-105752, йопромид, описанный в DE-A-2900439, йосаркол, описанный в DE-A-3407473, йозимид, описанный в DE-A-3001292, йотасул, описанный в EP-A-22056, йоварсул, описанный в EP-A-83964 или йоксилан, описанный в заявке WO 87/00757 и т.п. Эти все источники включены в данную заявку в качестве ссылок.

По некоторым вариантам особенно предпочтительно выбирать агенты в виде наночастиц, которые после высвобождения попадают в ткани и клетки или накапливаются в промежуточных частях клеток и/или особенно длительное время находятся в организме.

По одному из вариантов такие частицы выбирают из частиц водонерастворимых агентов, по другому варианту они содержат такой тяжелый элемент как йод или барий, по третьему варианту выбирают РН-50 в виде мономера, олигомера или полимера (йодированный ароилоксиэфир с эмпирической формулой C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>I<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> и с химическим названием 6-этокси-6-оксогекси-3,5-бис-(ацетиламино)-2,4,6-триодбензоат), по четвертому варианту это может быть эфир диатризоевой кислоты, по пятому варианту йодированный ароплексифир или по шестому варианту-любые их комбинации. Согласно этим вариантам предпочтительны частицы, которые могут быть введены при помощи макрофагов. Соответствующий для этого способ описан в заявке WO 03/039601 и агенты, применяемые в этом способе, описаны в патентах США 5322679, 5466440, 5518187, 5580579 и 5718388. Особенно предпочтительны наночастицы или такие агенты, генерирующие сигналы, такие как РН-50, которые накапливаются в межклеточном пространстве, которые делают видимыми интерстициальные, а также экстрастициальные области.

Кроме того, агенты, генерирующие сигналы, могут быть выбраны из группы анионных или катионных липидов, описанных в патенте США № 6808720. Особенно предпочтительны анионные липиды, такие как фосфатидиловая кислота, фосфатидилглицерин и эфиры жирных кислот или амиды фосфатидилэтанолamina, такие как анандамид и метанандамид, фосфатидилсерин, фосфатидилинозит и их эфиры с жирными кислотами, кардиолипин, фосфатидилэтиленгликоль, кислые лизолипиды, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, арахиновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота, линоленовая кислота, миристиновая кислота, сульфоллипиды и сульфатиды, свободные жирные кислоты, как насы-



щенные, так и ненасыщенные и их отрицательно заряженные производные и т.п. Более того, предпочтительны галоидированные, особенно фторированные анионные липиды. Предпочтительно, чтобы анионные липиды содержали катионы щелочно-земельных металлов, таких как бериллий (Be < + 2 >), магний (Mg < + 2 >), кальций (Ca < + 2 >), стронций (Sr < + 2 >) и барий (Ba < + 2 >), или амфотерные ионы, такие как алюминий (Al < + 3 >), галлий (Ga < + 3 >), германий (Ge < + 3 >), олово (Sn < + 4 >) или свинец (Pb < + 2 > и Pb < + 4 >), или ионы переходных металлов, таких как титан (Ti < + 3 > или Ti < + 4 >), ванадий (V < + 2 > и V < + 3 >), хром (Cr < + 2 > и Cr < + 3 >), марганец (Mn < + 2 > и Mn < + 3 >), железо (Fe < + 2 > и Fe < + 3 >), кобальт (Co < + 2 > и Co < + 3 >), никель (Ni < + 2 > и Ni < + 3 >), медь (Cu < + 2 >), цинк (Zn < + 2 >), цирконий (Zr < + 4 >), ниобий (Nb < + 3 >), молибден (Mo < + 2 > и Mo < + 3 >), кадмий (Cd < + 2 >), индий (In < + 3 >), вольфрам (W < + 2 > и W < + 4 >), осмий (Os < + 2 >, Os < + 3 > и Os < + 4 >), иридий (Ir < + 2 >, Ir < + 3 > и Ir < + 4 >), ртуть (Hg < + 2 >) или висмут (Bi < + 3 >) и/или редкоземельных металлов, таких как лантаниды, например, лантан (La < + 3 >) и гадолиний (Gd < + 3 >). Особенно предпочтительными катионами являются кальций (Ca < + 2 >), магний (Mg < + 2 >) и цинк (Zn < + 2 >) и парамагнитные катионы, такие как марганец (Mn < + 2 >) или гадолиний (Gd < + 3 >).

Катионные липиды выбирают из фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина, глицеро-3-этилфосфатидилхолина и их эфиров с жирными кислотами, ди- и триметиламмонийпропана, ди- и триэтилламмонийпропана и их эфиров с жирными кислотами. Особенно предпочтительными производными являются N-[1-(2,3-диолеилокси)пропил]-N,N,N-триметиламмонийхлорид ("DOTMA"), затем синтетические катионные липиды на основе, например, природных липидов, например диметилдиокадециламмонийбромид, сфинголипиды, лизолипиды, гликолипиды, такие как, например, ганглиозиды GM1, сульфатиды, гликофинголипиды, холестерин и эфиры или соли холестерина, N-сукцинилдиолеилфосфатидилэтаноламин, 1,2-диолеил-sn-глицерил, 1,3-дипальмитоил-2-сукцинилглицерин, 1,2-дипальмитоил-sn-3-сукцинилглицерин, 1-гексадецил-2-пальмитоил-глицерофосфатидилэтаноламин и пальмитоилгомоцистеин, наиболее предпочтительны фторированные дериватизованные катионные липиды. Такие соединения описаны в заявке США 08/391938.

Такие липиды пригодны как компоненты липосом, генерирующих сигналы, которые по существу могут иметь свойства, чувствительные к рН, что описано в заявке США 2004197392.

Согласно данному изобретению агенты, генерирующие сигналы, могут быть также выбраны из группы так называемых микропузырьков или микросфер, которые содержат стабильные дисперсии или суспензии в жидком носителе. Газами являются, например, воздух, азот, двуокись углерода, водород или благородные газы, такие как гелий, аргон, ксенон или криптон, или серусодержащие фторированные газы, такие как гексафторид серы, декафторид дисеры или трифторметилпентафторид серы или, например, гексафторид селена или галоидированные силаны, такие как галоидированные метилсилан или диметилсилан, затем короткоцепные углеводороды, такие как алканы, например, метан, этан, пропан, бутан или пентан, или циклоалканы, такие как циклопропан, циклобутан или циклопентан, алкены, такие как этилен, пропен, пропадиен или бутен, алкины, такие как ацетилен, пропин. Можно также выбрать простые эфиры, такие как диметиловый эфир, или кетоны или сложные эфиры или галоидированные короткоцепные углеводороды или любые их смеси. Особенно предпочтительны галоидированные или фторированные газообразные углеводороды, такие как бромхлордифторметан, хлордифторметан, дихлордифторметан, бромтрифторметан, хлортрифторметан, хлорпентафторэтан, дихлортетрафторэтан, хлортрифторэтилен, фторэтилен, этилфторид, 1,1-дифторэтан или перфторуглеводороды, такие как перфторалканы, перфторциклоалканы, перфторалкены или перфторированные алкины. Особенно предпочтительны эмульсии жидкого додекафторпентана или декафторбутана и сорбита или подобных соединений, как описано в заявке WO-A-93/05819, включенной в качестве ссылки.

Предпочтительно выбирают такие микропузырьки, в которых содержатся соединения формул R1-X-Z; R2-X-Z или R3-X-Z',

где R1, R2 и R3 обозначают гидрофобные группы, выбранные из линейных алкиленов, алкиловых эфиров, алкилтиоэфиров, алкилдисульфидов, полифторалкиленов и полифторалкиловых эфиров, Z обозначает полярную группу из CO<sub>2</sub>-M < + >, SO<sub>3</sub> <-> M < + >, SO<sub>4</sub> <-> M < + >, PO<sub>3</sub> <-> M < + >, PO<sub>4</sub> <-> M < + >, N(R)<sub>4</sub> < + > или пиридина или замещенного пиридина и цвиттер-ионов и X обозначает линкер, который соединяет полярную группу с остатками.

Газонаполненные или выделяющие газ *in situ* микросферы размером < 1000 мкм могут быть изготовлены из биосовместимых синтетических полимеров или сополимеров на основе мономеров, димеров или олигомеров или других предшественников, форполимеров следующих веществ: акриловой кислоты, метакриловой кислоты, этиленimina, кротоновой кислоты, акриламида, этилакрилата, метилметакрилата, 2-гидроксиэтилметакрилата (HEMA), молочной кислоты, гликолевой кислоты, эпсилонкапролактона, акролеина, цианакрилата, бисфенола А, эпихлоргидрина, гидроксиалкилакрилата, силоксана, диметилсилоксана, окиси этилена, этиленгликоля, гидроксиалкилметакрилата, N-замещенного акриламида, N-замещенного меткриламида, N-винил-2-пирролидона, 2,4-пентадиен-1-ола, винилацетата, акрилонитрила, стирола, п-аминостирола, п-аминобензилстирола, стиролсульфоната натрия, 2-сульфоксиэтилметакрилата натрия, винилпиридина, аминоэтилметокрилата, 2-метакрилоил-

окситриметиламмонийхлорида и поливинилиденовых соединений, таких как полифункциональные сшивающие мономеры, например, N,N'-метилден-бис-акриламид, этиленгликольдиметакрилат, 2,2'-(п-фенилендиокси) диэтилдиметакрилат, дивинилбензол, триаллиламин и метилден-бис-(4-фенилизоцианат), включая их комбинации.

Предпочтительные полимеры включают полиакриловую кислоту, полиэтиленимин, полиметакриловую кислоту, полиметилметакрилат, полисилоксан, полидиметилсилоксан, полимолочную кислоту, поли-(эпсилон-капролактон), эпоксидные смолы, полиэтиленоксид, полиэтиленгликоль и полиамиды (например, нейлон) и т.п. или любые их смеси.

Предпочтительные сополимеры включают например, " поливинилиден-полиакрилонитрил, поливинилиден-полиакрилонитрил-полиметилметакрилат и полистирол-полиакрилонитрил и т.п. или любые их смеси. Способы получения таких микросфер описаны, например, в Garner et al., патенте США 4179546, Garner, патенте США 3945956, Cohrs et al., патенте США 4108806, Japan Kokai Tokkyo Koho 62 286534, патенте GB 1044680, Kenaga et al., патенте США 3293114, Morehouse et al., патенте США 3401475, Walters, патенте США 3479811, Walters et al., патенте США 4549892, Sands et al., патенте США 4540629, Sands et al., патенте США 4421562, Sands, патенте США 4420442, Mathiowitz et al., патенте США 4898734, Lencki et al., патенте США 4822534, Herbig et al., патенте США 3732172, Himmel et al., патенте США 3594326, Sommerville et al., патенте США 3015128, Deasy, Microencapsulation and Related Drug Processes, Vol. 20, Chapters 9 and 10, pp. 195-240 (Marcel Dekker, Inc., N.Y., 1984), Chang et al., Canadian J. of Physiology and Pharmacology, Vol. 44, pp. 115-129 (1966), и Chang Science, Vol. 146, pp. 524-525(1964).

Другие генерирующие сигналы агенты по изобретению могут быть выбраны из группы соединений, которые превращаются в организме в агенты, генерирующие сигналы, в *in vitro* или *in vivo* клетках, в клетках, являющихся компонентами клеточных культур, в тканях *in vitro* или в клетках, являющихся компонентами многоклеточных организмов, таких как, например, грибки, растения или животные, предпочтительно, млекопитающие, такие как мыши или люди. Такие агенты могут быть доступны в виде векторов для трансфекции многоклеточных организмов, при этом векторы содержат рекомбинантные нуклеиновые кислоты для кодирования агентов, генерирующих сигналы. По некоторым вариантам это могут быть белки, связывающие металлы. Может быть предпочтительно выбирать такие векторы из группы вирусов, например, из аденовирусов, аденовирус-ассоциированных вирусов, вирусов простого герпеса, ретровирусов, альфа-вирусов, покс-вирусов, арено-вирусов, вируса коровьей оспы, вирусов гриппа, вирусов полиомиелита или гибридов любого такого вируса.

Кроме того, такие агенты, генерирующие сигналы выбирают в сочетании с системами для доставки, чтобы ввести нуклеиновые кислоты, которые пригодны для кодирования агентов, генерирующих сигналы в целевые структуры. Особенно предпочтительные вирусные частицы для трансфекции клеток млекопитающих, при этом частицы содержат одну и/или множество кодирующих последовательностей для одного или множества агентов, генерирующих сигналы, описанные выше. В этих случаях частицы генерируются одним или несколькими следующими вирусами: аденовирусами, аденовирус-ассоциированными вирусами, вирусами простого герпеса, ретровирусами, альфа-вирусами, покс-вирусами, ареновирусами, вирусами коровьей оспы, вирусами гриппа и вирусами полиомиелита.

По другим вариантам эти агенты, генерирующие сигналы, доступны из коллоидных суспензий или эмульсий, которые пригодны для трансфекции клеток, предпочтительно клеток млекопитающего, при этом эти коллоидальные суспензии и эмульсии содержат такие нуклеиновые кислоты, которые имеют одну или множество кодирующих последовательностей для агентов, генерирующих сигналы. Такие коллоидные суспензии или эмульсии могут содержать макромолекулярные комплексы, нанокапсулы, микросферы, сферы, мицеллы, эмульсии вода-в-масле или масло-в-воде, смешанные мицеллы или липосомы или любую их смесь.

Согласно другим вариантам клетки, клеточные культуры, организованные клеточные культуры, ткани, органы желательных видов и не человеческие организмы могут быть выбраны, они содержат рекомбинантные нуклеиновые кислоты, содержащие кодирующие последовательности для агентов, генерирующих сигналы. Организмы выбирают из группы мышей, крыс, собак, обезьян, свиней, фруктовых мух, нематодных червей, рыб или растений и грибов. Кроме того, клетки, клеточные культуры, организованные клеточные культуры, ткани, органы различных видов и не человеческие организмы могут содержать один или множество векторов, описанных выше.

Агенты, генерирующие сигналы, предпочтительно получают *in vivo* из группы белков. Такие агенты продуцируют сигналы непосредственно или косвенно, в то время как клетки продуцируют (непосредственно) белок, генерирующий сигнал путем трансфекции или продуцируют (косвенно) белок, дающий белок, генерирующий сигналы. Предпочтительно эти агенты, генерирующие сигналы обнаруживаются такими методами, как MRI, при этом величины времени релаксации T1, T2 или T1 и T2 изменяются и обеспечивают образование сигналов, которые могут быть обнаружены методами визуализации. Такие белки предпочтительно представляют собой белковые комплексы, особенно комплексы металлопротеинов. Белки, непосредственно генерирующие сигналы, предпочтительно являются такими комплексами металлопротеинов, которые образуются в клетках. Агенты, генерирующие сигналы косвенно, представляют собой такие белки или нуклеиновые кислоты, например те, которые регулируют гомеостаз метабо-

лизма железа, экспрессию эндогенных генов для продуцирования агентов, генерирующих сигналы, и/или активности эндогенных белков со свойством непосредственного генерирования сигналов, например, Феруляторного белка (IRP), рецептора трансферрина (для поглощения Fe), эритроид-5-аминобевулинат-синтазы (для утилизации Fe, H-ферритина и L-ферритина с целью хранения Fe). По конкретным вариантам может быть предпочтительным соединить оба вида агентов, генерирующих сигналы, непосредственно или косвенно, друг с другом, например, агент, генерирующий сигналы косвенно, который регулирует гомеостаз железа, и агент, генерирующий сигналы непосредственно, которым может быть белок, связывающий металлы.

Согласно вариантам изобретения, когда в качестве агентов высвобождающих сигналы косвенно, выбирают из полипептидов, связывающих металлы, предпочтительно, чтобы полипептид связывал один или множество металлов, обладающих свойством генерировать сигналы. Особенно предпочтительными являются такие металлы, которые имеют неспаренные электроны в орбитах Дорфа, например, Fe, Co, Mn, Ni, Cd и т.д., при этом особенно Fe доступен в высоких физиологических концентрациях в организмах. Более того, предпочтительно, если такие агенты образуют обогащенные металлами агрегаты, например, кристаллические агрегаты, диаметр которых больше 10 нм, предпочтительно больше 100 нм, 1 нм, 10 нм или наиболее предпочтительно больше 100 нм.

Предпочтительные такие соединения, связывающие металлы, которые обладают субнаномолярным средством с константами диссоциации менее 10-15M, 10-2M или менее. Типичными полипептидами или белками, связывающими металлы, являются лактоферрин, ферритин или другие диметаллокарбоксилатные белки или т.п., или так называемые кетчеры металлов с сидерофорными группами, такие как, например, гемоглобин. Способ получения таких агентов, генерирующих сигналы, их выбор, и возможные непосредственные или косвенные агенты, получаемые *in vivo* и подходящие в качестве агентов, генерирующих сигналы, описаны в WO 03/075747, эта заявка включена в данную заявку в качестве ссылки.

Другую группу агентов, генерирующих сигналы, составляют агенты, генерирующие сигналы фотофизически, которые состоят из конъюгатов краситель-пептид. Такие конъюгаты предпочтительны, так как они обеспечивают широкий спектр максимальных величин абсорбции, например, с полиметиновыми красителями, в частности, с цианин-, мероцианин-, оксонол- и скварилиевыми красителями. Наиболее предпочтительными из класса полиметиновых красителей являются цианиновые, то есть индокарбо-, индодикарбо- и индотрикарбоцианины. Такие красители могут быть предпочтительны в ряде случаев, когда они замещены подходящими линкерами и содержат другие функциональные группы, если это желательно. См. заявку DE 19917713.

Согласно данному изобретению агенты, генерирующие сигналы, могут быть функционализированы, если это желательно. При этом предпочтительна функционализация при помощи так называемых "целевых" групп, когда функциональные химические соединения связывают агент, генерирующий сигналы, или агент в доступной форме (в капсулах, мицеллах, микросферах, в виде векторов и т.д.) с конкретным функциональным местом или с определенным видом клеток, видом ткани или другими целевыми структурами. Целевые группы приводят к накоплению агентов, генерирующих сигналы в целевых структурах или около них. Поэтому целевые группы нужно выбирать из таких веществ, которые принципиально подходят для обеспечения обогащения агентами, генерирующими сигналы в их доступной форме физическим, химическим или биологическим путями или их сочетание. Подходящие целевые группы могут быть антителами, лигандами рецепторов клеток, гормонами, липидами, сахарами, декстраном, спиртами, желчными кислотами, жирными кислотами, аминокислотами, пептидами и нуклеиновыми кислотами, которые могут быть химически ли физически присоединены к агентам, генерирующим сигналы, чтобы соединить эти агенты с желаемой структурой. По первому варианту выбирают такие целевые группы, которые обеспечивают обогащение тканей или поверхности клеток агентами, генерирующими сигналы. При этом не является необходимым, чтобы агент, генерирующий сигналы, попадал в цитоплазму клеток. Предпочтительными являются пептиды, например, хемотаксические пептиды, которые делают видимыми воспалительные реакции в тканях при помощи агентов, генерирующих сигналы, см. заявку WO 97/14443, включенную в данную заявку в качестве ссылки.

Предпочтительны также антитела, содержащие фрагменты антител, Fab, Fab2, одноцепочечные антитела (например, Fv), химерные антитела и т.п., как известно из предшествующего уровня техники, а также вещества, подобные антителам, например, так называемые антикалины, при этом неважно, модифицированы ли антитела после их получения, получены ли рекомбинанты или они являются человеческими и не человеческими антителами. Предпочтительно выбирать их из гуманизированных или человеческих антител, примеры гуманизированных форм нечеловеческих антител включают химерные иммуноглобулины, иммуноглобулиновые цепи или фрагменты (такие как Fv, Fab, Fab', F(ab'')<sub>2</sub> или другие антиген-связывающие последовательности антител, которые частично содержат последовательности не человеческих антител; гуманизированные антитела содержат, например, человеческие иммуноглобулины (рецепторные или реципиентные антитела), в которых группы CDR (комплементарной детерминирующей области) рецептора замещены группами CDR не человека (донорное антитело), при этом группы донора, например, мыши, кролика или других видов имеют соответствующие специфичности, сродство и способность к связыванию целевых антигенов. В некоторых формах в участке Fv группы человеческих

иммуноглобулинов замещены соответствующими не человеческими группами. Гуманизированные антитела могут также содержать группы, которые не содержатся или в CDR-, или в Fv-последовательности донора или реципиента.

Гуманизированные антитела содержат по существу по меньшей мере один, и предпочтительно два, переменных домена, в которых все или основные компоненты компонентов CDR или Fv-последовательностей соответствуют компонентам не человеческого иммуноглобулина, и все или основные компоненты областей Fv соответствуют человеческой консенсусной последовательности. В соответствии с изобретением прицельные группы могут быть также гетеро-конъюгированными антителами. Предпочтительной функцией выбираемых антител или пептидов является то, что они являются маркерами или молекулами поверхности клеток, особенно раковых клеток, при этом известно большое количество поверхностных структур, таких как DER2, VEGF, CA 15-3, CA 549, CA 27.29, CA 19, CA 50, CA 242, MCA, CA 125, DE-PAN-2 и т.д.

Кроме того, предпочтительно выбирать целевые группы, которые содержат функциональные сайты связывания лигандов. Они могут быть выбраны среди всех типов, которые пригодны для связывания с любым желаемым клеточным рецептором. Примеры возможных целевых рецепторов включают, без ограничения, рецепторы из группы инсулиновых рецепторов, инсулиноподобный рецептор фактора роста (IGF-1 и IGF-2), рецептор гормона роста, переносчики глюкозы (в частности рецептор GLUT 4), рецептор трансферрина (трансферрин), рецептор эпидермального фактора роста (EGF), рецептор липопротеина низкой плотности, рецептор липопротеина высокой плотности, рецептор лептина, рецептор эстрогена, рецепторы интерлейкина, включая рецепторы IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15 и IL-17, рецептор VEGF (VEGF), рецептор PDGF (PDGF), рецептор трансформирующего фактора роста (включая TGF-[альфа] и TGF-[бета]), рецептор EPO (EPO), рецептор TPO (TPO), рецептор мерцательного нейротрофического фактора, рецептор пролактина и рецепторы T-клеток.

Может быть предпочтительно выбирать рецепторы гормонов, особенно таких, как рецепторы стероидных гормонов или гормонов на основе белков или пептидов, например, но без ограничения, эпинефринов, тироксинов, окситоцина, инсулина, тиреид-стимулирующего гормона, кальцитоксина, хлоридного гонадотропина, кортикотропина, фолликулостимулирующего гормона, глюкокагонов, лютеинизирующего гормона, липотропина, меланоцит-стимулирующего гормона, норэпинефринов, парашитовидного гормона, тиреоид-стимулирующего гормона (TSM), вазопрессина, энцефалина, серотонина, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, кортизона, а также глюкокортикоида.

Лиганды рецепторов включают группы, которые находятся на поверхности клеток рецепторов гормонов, липидов, белков, гликопротеинов, передатчиков сигналов, факторов роста, цитокинов и других биомолекул. Более того, прицельные группы могут быть выбраны из углеводов, имеющих общую формулу  $C_x(H_2O)_y$ , а также моносахаридов, дисахаридов и олиго- и полисахаридов, а также других полимеров, которые состоят из молекул Сахаров, содержащих гликозидные связи. Особенно предпочтительными являются такие углеводы, в которых все углеводные компоненты или их часть содержат гликозилированные белки, включая мономеры и олигомеры галактозы, маннозы, фруктозы галактозамина, глюкозамина, глюкозы, сиаловой кислоты и особенно гликозилированные компоненты, обеспечивающие связывание со специфическими рецепторами, особенно рецепторами на поверхности клеток. Другие подходящие углеводы включают мономеры и полимеры глюкозы, рибозы, лактозы, раффинозы, фруктозы и другие биологические углеводы, особенно полисахариды, например, но без ограничения, арабиногалактан, гуммиарабик, маннан и т.п., которые пригодны для введения агентов, генерирующих сигналы, в клетки. В этой связи см. патент США № 5554386.

Кроме того, прицельные группы могут быть выбраны из группы липидов, куда включены также жиры, жирные масла, воски, фосфолипиды, гликолипиды, терпены, жирные кислоты и глицериды, особенно триглицериды. Это могут быть также эйкозаноиды, стероиды, стеролы, другие подходящие соединения, гормоны, такие как простагландины, ориаты и холестерин и т.п.

Согласно изобретению все функциональные группы могут быть выбраны в качестве прицельных групп, которые обладают ингибирующими свойствами, это могут быть например, ингибиторы ферментов, предпочтительно такие, которые связывают агенты, генерирующие сигналы с энзимом.

Согласно другому варианту прицельные группы выбирают из групп функциональных соединений, которые делают возможными интернализацию или введение агентов, генерирующих сигналы, в клетки, особенно в цитоплазму или в специфичные области клеток или органеллы, такие как, например, клеточное ядро. Например, предпочтительной является прицельная группа, которая содержит все или части HIV-1 tat-белков, их аналоги и дериватизированные или функционально подобные белки, и таким образом обеспечивает особенно быстрое поглощение веществ клетками. См., например, Fawell et al., PNAS USA 91: 664 (1994); Frankel et al., Cell 55: 1189 (1988); Savion et al., J. Biol. Chem. 256: 1149 (1981); Derossi et al., J. Biol. Chem. 269: 10444 (1994); и Baldin et al., EMBO J. 9: 1511 (1990).

Кроме того, прицельные группы могут быть выбраны из так называемых "ядерных локализирующих" сигналов (NLS), в которых под положительно заряженными (основными) доменами понимают такие домены, которые связываются с специфическими прицельными структурами клеточных ядер. Многочисленные NLS и их аминокислотные последовательности известны, в их числе содержатся единичные основ-

ные NLS типа Т-антигена SV 40 (вируса обезьяны) (Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val), Kalderon (1984), Cell, 39: 499-509), ядерный локализирующий сигнал рецептора теноевой кислоты (ARRRRP); NFκB p50 (EEVQRKRQKL; Ghosh et al., Cell, 62: 1019 (1990); NFκB p65 (EEKRKRTYE; Nolan et al., Cell, 64: 961 (1991), а также другие сигналы (см., например, Boulikas, J. Cell Biochem. 55 (1): 32-58 (1994), и двойные основные NLS, такие как, например, белки африканской шпорцевой лягушки (Xenopus), нуклеоплазмин (Ala Val Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gly Gin Ala Lys Lys Lys Lys Leu Asp), Dingwall et al., Cell, 30: 449-458, 1982 и Dingwall et al., J. Cell Biol., 107: 641-849, 1988.

Многочисленные исследования локализации показали, что NLSs, которые встроены в синтетические пептиды, которые обычно не нацелены на клеточное ядро или были присоединены к репортерным белкам, приводят к обогащению такими белками и пептидами клеточных ядер. Примеры см. в Dingwall и Laskey, Ann. Rev. Cell Biol., 2: 367-390, 1986; Bonnerot, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84 : 6795-6799, 1987; Galileo, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87: 458-462, 1990. Особенно предпочтительно выбирать прицельные группы для системы печени и желчного пузыря, такие группы предложены в патентах США №№ 5573752 и 5582814.

### Терапевтически активные агенты

Согласно данному изобретению в дополнение к агенту, генерирующему сигналы, добавляют по меньшей мере один терапевтический агент. Терапевтические агенты включают все вещества, которые обладают локальным и/или системным физиологическим и/или фармакологическим действием на животных, конкретно, на млекопитающих, включая, например, согласно данному изобретению все млекопитающие, в том числе, но без ограничения, домашних животных, таких как собаки и кошки, сельскохозяйственных животных, таких как свиньи, домашний скот, овцы или козы, лабораторных животных, таких как мыши, крысы, приматов, таких как обезьяны, шимпанзе и т.д., и людей.

Терапевтические агенты согласно данному изобретению могут содержаться в составе композиции или комбинации в кристаллическом, полиморфном или аморфном виде или в виде смесей этих форм. Подходящие терапевтические агенты можно выбирать из большого числа терапевтически эффективных веществ, например, но без ограничения, из группы ферментных ингибиторов, гормонов, цитокинов, факторов роста, лигандов рецепторов, антител, антигенов, ион-связывающих веществ, среди которых можно перечислить краун-эфир и другие хелатирующие агенты, комплементарные нуклеиновые кислоты, белки, связывающие нуклеиновые кислоты, в том числе факторы транскрипции, токсины и т.д. Другие пригодные материалы включают цитокины, такие как эритропоетин (EPO), тромбопоетин (TPO), интерлейкин (включая IL-1-IL-7), инсулин, инсулинподобные факторы роста (включая IGF-1 и IGF-2), эпидермальный фактор роста EGF), трансформирующие факторы роста (включая TGF-[альфа] и TGF-[бета]), человеческий гормон роста, трансферрин, липопротеин низкой плотности, липопротеин высокой плотности, лептин, VEGF, PDGF, нейтрофильский фактор, пролактин, адренкортикотропный гормон (ACTH), кальцитонин, человеческий относящийся к хориону гонадотропин, кортизол, эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон (FSH), тиреоид-стимулирующий гормон (TSH), лютеинизирующий гормон (LH), прогестерон, тестостерон, ризин, включающий токсины и все другие материалы, которые перечислены в Physician's Desk Reference, 58th Edition, Medical Economics Data Production Company, Montvale, N.J., 2004 and the Merck Index, 13th Edition (особенно стр. Ther-1-Ther 29), эти источники включены в данную заявку в качестве ссылок.

По предпочтительному варианту терапевтически активное вещество выбирают из группы активных веществ, применяемых для терапии онкологических заболеваний и изменений в клетках или тканях. Подходящие терапевтические агенты включают, но без ограничения, противоопухолевые вещества, включая алкилирующие агенты, такие как алкилсульфонаты (например, бусульфат, ипросульфат, пипосульфат), азиридины (например, бензодепу, карбоквон, метуредепу, уредепу); этиленимины и метилмеланин (например, альтретамин, триэтиленмеланин, триэтиленфосфорамид, триэтилендиофосфорамид, триметилломеланин); так называемые мустины (например, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, метаклорэтаминоксида гидрохлорид, мелфалан, новембечин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урацилмустин); нитрозомочевины (кармустин, хлорозотоцин, фотенмустин, ломустин, нимустин, ранимустин); дакарбазин, манномустин, митобранитол, митолактол, пипоброман, доксорубин и цис-платин (в том числе его производные) и т.п. и производные этих соединений. По другому варианту терапевтически активное вещество выбирают из группы антивирусных и антибактериальных активных веществ, включая аклоциномицин, актиномицин, антрамицин, азасерин, блеомицин, кукиномицин, карубицин, карзинофин, хромомицин, дуктиномицин, даунорубин, 6-диазо-5-око-1-ноин, дуксорубин, эпирубин, митомицин, микофенольную кислоту, ногалумицин, оливомоцин, пепломицин, пликамицин, порфиномицин, пуромицин, стрептоницин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин, аминокгликозиды или полиены или макролидные антибиотики и их производные и т.п. По предпочтительному варианту терапевтически активное вещество выбирают из группы рентгеночувствительных лекарств.

Согласно еще одному предпочтительному варианту терапевтически активное вещество выбирают из группы стероидных активных веществ, а также нестероидных противовоспалительных активных веществ.

По еще одному предпочтительному варианту терапевтически активное вещество выбирают из активных веществ, которые относятся к вопросам развития кровеносных сосудов, например, но без ограничения, это могут быть эндостатин, ангиостатин, интерфероны, тромбоцитарный фактор 4 (PF4), тромбоспондин, трансформирующий фактор роста бета, тканевые ингибиторы металлопротеиназы -1, -2 и -3 (TIMP-1, -2 и -3), TNP-470, маримастат, неовастат, BMS-275291, COL-3, AG 3340, галидомид, скваламин, комбрестастатин, SU5416, SU6668, IFN-[альфа], EMD 121974, CAI, IL-12 и IM862, их производные и т.п.

По другому предпочтительному варианту терапевтически активное вещество выбирают из группы нуклеиновых кислот, включая олигонуклеотиды и при этом по меньшей мере два нуклеотида ковалентно связаны друг с другом, например, но без ограничения, для того, чтобы обеспечить генный терапевтический или антисмысловый эффект. Нуклеиновые кислоты предпочтительно содержат фосфодиэфирные связи, в их числе находятся аналоги с различными основными цепями. Аналоги могут также содержать в качестве основных цепей, например, но без ограничения, фосфорамиды (Beaucage et al., *Tetrahedron* 49 (10): 1925 (1993) и приведенные ссылки Letsinger, *J. Org. Chem.* 35: 3800 (1970); Sprinzel et al., *Eur. J. Biochem.* 81: 579 (1977); Letsinger et al., *Nucl. Acids Res.* 14 : 3487 (1986); Sawai et al., *Chem. Lett.* 805 (1984), Letsinger et al., *J. Am. Chem. Soc.* 110: 4470 (1988); и Pauwels et al., *Chemica Scripta* 26 : 141 (1986)), фосфоритоаты (Mag et al., *Nucleic Acids Res.* 19: 1437 (1991); и патент США 5644048, фосфордитоаты (Briu et al., *J. Am. Chem. Soc.* 111 : 2321 (1989), O-метилфосфорамидиты (Eckstein, *Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach*, Oxford University Press), and *Peptide-Nucleic Acid Backbones and their Compounds* (см. Egholm, *J. Am. Chem. Soc.* 114: 1895 (1992); Meier et al., *Chem. Abstr.* Engl: 31: 1008 (1992); Nielsen, *Nature*, 365: 566 (1993); Carlsson et al., *Nature* 380 : 207 (1996).

Другие аналоги содержат ионные цепи, см. Denpcy et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 6097 (1995) или неионные цепи, см. патенты США №№ 5386023, 5637684, 5602240, 5216141 и 4469863; Kiedrowshi et al., *Angew. Chem. Intl. Ed. English* 30: 423 (1991); Letsinger et al., *J. Am. Chem. Soc.* 110: 4470 (1988); Letsinger et al., *Nucleosides & Nucleotides* 13 : 1597 (1994); Chapter 2 and 3, *ASC Symposium Series 580, "Carbohydrate Modifications in Antisense Research"*, Ed. Y.S. Sanghui and P. Dan Cook; Mesmaeker et al., *Bioorganic & Medicinal Chem. Lett.* 4 : 395 (1994); Jeffs et al., *J. Biomolecular NMR* 34 : 17 (1994); *Tetrahedron Lett.* 37 : 743 (1996), and *Non-Ribose Backbones*, включая описанные в патентах США №№ 5235033 и 5034506 и Chapter 6 and 7, *ASC Symposium Series 580, "Carbohydrate Modifications in Antisense Research"*, Ed. Y. S. Sanghui and P. Dan Cook. Все эти источники включены полностью в данную заявку в качестве ссылок. Нуклеиновые кислоты, содержащие один или несколько остатков карбоциклических Сахаров, также используются в качестве нуклеиновых кислот по изобретению, см. Jenkins et al., *Chem. Soc. Rev.* (1995), p.p. 169-176 и Rawls C. and E. News, June 2, 1997, p. 35. Помимо подходящих нуклеиновых кислот и аналогов нуклеиновых кислот, известных из уровня техники, можно также применять любые смеси природных нуклеиновых кислот и аналогов нуклеиновых кислот или смеси аналогов нуклеиновых кислот.

По одному из вариантов терапевтически активное вещество выбирают из группы комплексов, содержащих ионы металла, описанных в PCT US 95/16377, PCT US 95/16377, PCT US 96/19900, PCT US 96/15527, при этом такие агенты снижают или инактивируют биодоступность молекул-мишеней, предпочтительно белков, например, но без ограничения, ферментов.

Предпочтительными терапевтически активными веществами являются также противоблуждающие, антипролиферативные или иммуносупрессорные, противовоспалительные и реэнтотелизирующие активные вещества, такие как, например, но без ограничения, эверолимус, такролимус, сиролимус, микофенолят мофетила, рапамицин, паклитаксел, актиномицин D, ангиопептин, батимастат, эстрадиол, VEGF, статины и их производные и аналоги.

Особенно предпочтительны активные вещества или комбинации активных веществ, которые выбирают из гепарина, синтетических аналогов гепарина (например, фондапаринукса), гирудина, антитромбина III, дротрекогина альфа, фибринолитиков, таких как альтеплаза, плазмин, лизокиназы, фактора XIIa, прирокиназы, урокиназы, анистреплазы, стрептокиназы; ингибиторов агрегации тромбоцитена, таких как ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, клопидогрел, абсиксимаб, декстран; кортикостероидов, таких как алклометазон, амцинонид, вспомогательный бетаметазон, беклометазон, бетаметазон, будесонид, кортизон, клобетазол, клокортолон, десонид, дезоксиметазон, дексаметазон, флуцинолон, флуоцинонид, флурандренолид, флунисолид, флутиказон, галцинонид, галобетазол, гидрокортизон, метилпреднизолон, мометазон, предникарбат, преднизон, преднизолон, триамцинолон; так называемых нестероидных противовоспалительных средств, таких как диклофенак, дифлунизал, этодолак, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенамат, мефенамовая кислота, мелоксикам, набуметан, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сальсалат, сулиндак, толметин, целекоксиб, рофекоксиб; цитостатиков, таких как алканолоиды и подофиллиевые токсины, например, винбластин, винкристин; алкилирующих агентов, таких как нитрозомочевина, аналоги, не содержащие азота; цитотоксичных антибиотиков, таких как даунорубин, доксорубин и другие антрациклины и родственные вещества, блеомицин, митомицин, антимицетолиты, такие как фолиевая кислота, пурин или аналоги пиримидина; паклитаксела, доцетаксела, сиролимуса; соединений платины, такие как карбоплатин, цисплатин или оксалиплатин; амсакрина, иринотекана, иматиктиба, топотекана, интерферона альфа 2a, интерферона

альфа 2b, гидроксикарбамида, милтефосина, пентостатина, порфимера, альделейцина, бексаротена, третиноина; антиандрогенов и антиэстрогенов; антиаритмических средств, особенно класса I, таких как антиаритмические средства хинидинового типа, например, хинидин, дисопирамид, аджмалин, праждамалийбитаратрат, детаджлитбитаратрат; антиаритмических средств лидокаинового типа, например, лидокаина, мексилетина, фениитоина, токаинида; антиаритмических средств класса IC, например, пропафенона, флекаинида (ацетата); антиаритмических средств класса II; блокаторов бета-рецепторов, таких как метопролол, эсмолол, пропранолол, метопролол, атенолол, окспренолол; антиаритмических средств класса III, таких как амиодарон, соталол; антиаритмических средств класса IV, таких как дилтиазем, верапамил, галлопамил; других антиаритмических средств, таких как аденозин, орципреналин, ипратропия бромид; агентов для стимуляции развития кровеносных сосудов в миокарде, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), в FGF, невирусная ДНК, вирусная ДНК, эндотелиальные факторы роста: FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; антител, моноклональных антител, антикалина; стволовых клеток, эндотелиальных клеток-предшественников (EPC); гликозидов дигиталиса, таких как ацетилдигоксин / метилдигоксин, дигитоксин, дигоксин; сердечных гликозидов, таких как квабаин, просциллардин; гипотензивных средств, таких как антиадренальные энергетические вещества, например, антиадренергические вещества вещества центрального действия; такие как метилдопа, агонисты-рецепторы на основе имидазолина; блокаторов кальциевых каналов дигидропиридинового типа, такие как нифедипин, нитрендипин; ACE-ингибиторов; квинаприлата, цилазаприла, моэксиприла, трандолаприла, спираприла, имидаприла, грандолаприла; антагонистов ангиотензина-II: кандесартана цилексетила, вальсартана, телмисартана, ольмесартан медотоксомила, эпросартана; периферически действующих блокаторов альфа-рецепторов, таких как празосин, урапидил, доксazosин, буназосин, теразосин, индорамин; вазодилаторов, таких как дигидралазин, диизопропиламин-дихлорацетат, миноксидил, нитропруссид натрия; других гипотензивных средств, таких как индапамид, ко-дергокрин мезилат, дигидроэрготоксинметансульфонат, циклетамин, босентан, флудрокортизон; ингибиторов фосфодиэстеразы, таких как милринон, эноксимон, и противогипнотических средств, таких как адренальные и допаминергические средства, такие как добутамин, эпинефрин, этилефрин, норфенефрин, норэпинефрин, оксилофрин, допамин, мидодрин, фоледрин, амезинийметил; частичных агонистов адренорецепторов, таких как дигидроэрготамин; фибронектина, полилизина, сополимера этилена с винилацетатом, воспалительных цитокинов, таких как TGF $\beta$ , PDGF, VEGF, bFGF, TNF $\alpha$ , NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL-8, IL-6, гормон роста; а также адгезивных веществ, таких как цианоакрилаты, бериллий, двуокись кремния; факторов роста, таких как эритропоэтин, гормонов, например, кортикотропина, гонадотропина, соматотропина, тиротропина, десмопрессина, терлипрессина, окситоцина, цетрореликса, кортикорелина, лейпрорелина, трипторелина, гонадорелина, ганиреликса, бусерелина, нафарелина, гoserелина, а также регуляторных пептидов, таких как соматостатин, октреотид; белки, стимулирующие рост костей и хрящей, костных морфогенетических белков (BMPs), особенно рекомбинантных BMPs, таких как рекомбинантный человеческий BMP-2(rhBMP-2)), бифосфонатов (например, рisedроната, памидроната, ибандроната, золедроновой кислоты, клодрониновой кислоты, этидроновой кислоты, алендроновой кислоты, тилудроновой кислоты), фторидов, таких как динарийфторфосфат фторид натрия; кальцитонина, дигидротахистирола; факторов роста и цитокинов, таких как эпидермальный фактор роста (RGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), факторы роста фибробластов (FGFs), трансформирующие факторы- $\beta$  роста (TGFs- $\beta$ ), трансформирующий фактор- $\alpha$  роста (TGF- $\alpha$ ), эритропоэтин (Epo), инсулиноподобный фактор-I роста (IGF-I), инсулиноподобный фактор-II роста (IGF-II), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-2 (IL-2), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), фактор- $\alpha$  некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ), фактор- $\beta$  некроза опухолей (TNF- $\beta$ ), интерферон-g(INF-g), колониестимулирующие факторы (CSFs); моноцитного хемотактичного белка, фибробласт-стимулирующего фактора 1, гистамина, фибрина или фибриногена, эндотелина-1, ангиотензина-II, коллагенов, бромкриптина, метилсергида, метотрексата, четыреххлористого углерода, тиаоацетида и этанола; ионов серебра, двуокиси титана, антибиотиков и противомикробных веществ, таких как  $\beta$ -лактамы антибиотиков, например,  $\beta$ -лактамаза-чувствительных пенициллинов, таких как бензилпенициллины (пенициллин G), феноксиметилпенициллин (пенициллин V);  $\beta$ -лактамаза-устойчивых пенициллинов, таких как аминопенициллины типа амоксициллина, ампициллина, бакампенициллина; ациламинопенициллины типа мезлоциллина, пиперациллина; карбоксипенициллины, цефалоспорины, такие как цефазолин, цефуросим, цефокситин, цефотиам, цефаклор, цефадроксил, цефалексин, лоракарбеф, цефиксим, цефуросимаксетил, цефтибутен, цефподоксимпроксетил; азтреонама, эртапенема, меропенема; ингибиторов  $\beta$ -лактамазы, таких как сульбактам, сультамициллинтозилат; тетрациклинов, таких как доксициклин, миноциклин, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин; аминогликозидов, таких как гентамицин, неомицин, стрептомицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин, паромомицин, фрамицетин, спектиномицин; макролидных антибиотиков, таких как азитромицин, кларитромицин, эритромицин, рокситромицин, спирамицин, иозамицин; линкозамидов, таких как клиндамицин, линкомицин; ингибиторов гиразы, таких как флуорхинолон; ципрофлоксацина, офлоксацина, люксифлоксацина, норфлоксацина, гатифлоксацина, эноксацина, флороксацина, левофлоксацина; хинолонов, таких как пипемидовая кислота; сульфонамидов, триметоприма, сульфадиазина, сульфалена; гликопептидных антибиотиков, таких как ванкомицин, тейкопланин; поли-

пептидных антибиотиков, таких как полимиксин, колистин, полимиксин-В; производных нитроимидазола, таких как метронидазол, тинидазол; аминохинолонов, таких как хлороквин, мефлоквин, гидроксихлороквин; бигуанидов, таких как прогуанил; хининовых алкалоидов и диаминопиримидинов, таких как пириметамин; амфениколов, таких как хлорамфеникол; рифабутин, дапсона, фусидиновой кислоты, фосфомицина, нифуратела, телитромицина, фузафунгина, фосфомицина, пентамидин-диизозтионата, рифампицина, тауромедина, атоваквона, линезолида; вирустатиков, таких как ацикловир, ганцикловир, фамцикловир, фоскарнет, инозин-(димепранол-4-ацетамидобензоат), валганцикловир, цидофовир, бривудин; антиретровирусных активных веществ (нуклеозидных аналоговых ингибиторов обратной транскриптазы и их производных), таких как ламивудин, залцитабин, диданозин, зидовудин, тенофовир, ставудин, абакавир; нуклеозидных аналоговых ингибиторов обратной транскриптазы, таких как ампренавир, индинавир, саквинавир, лопинавир, ритонавир, нелфинавир, амантадин, рибавирин, занамивир, оселтамивир и ламивудин и т.п., а также их произвольные комбинации и смеси.

Более того, терапевтически активные вещества могут быть выбраны из микроорганизмов, растительных или животных клеток, включая клетки или клеточные культуры и ткани человека, особенно рекомбинантные клетки или организованные клетки или ткани, предпочтительно млекопитающих, особенно предпочтительных гетерологичных или аутологичных клеток или тканей, или трансфецированных клеток, которые проявляют или высвобождают физиологические или фармацевтически активные вещества. Предпочтительными являются ствольные клетки, первичные клетки, а также клетки-предшественники дифференцированных первичных клеток или их произвольные смеси.

Более того, может быть предпочтительным применение клеток или организованных клеток или тканей в качестве терапевтических агентов, которые не и/или изменены при помощи генной технологии.

#### **Многофункциональные агенты**

В соответствии с настоящим изобретением различные агенты, генерирующие сигналы, могут сочетаться друг с другом в бифункциональные, трифункциональные или многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, несмотря на то что они могут быть созданы из нескольких функциональных узлов, которые связаны друг с другом. Посредством этого можно соединять друг с другом различные желаемые агенты, генерирующие сигналы, так чтобы комплексные агенты, генерирующие сигналы, объединяли различные свойства в конъюгате, генерирующем сигнал. Такие сопряжённые агенты, генерирующие сигналы, также могут дополнительно содержать прицельные группы или терапевтически активные вещества, которые присоединяются к сопряжённому комплексу в виде терапевтических групп. Поэтому в соответствии с настоящим изобретением бифункциональные агенты, генерирующие сигналы, включают агент, генерирующий сигналы, и другой агент, имеющий отличные сигнал-генерирующие свойства, например, но не исключительно, состоит из парамагнитного агента для генерирования сигналов путём MRI и сопряжённого флуоресцентного маркера, как раскрыто, например, в WO 04/026344, или из парамагнитного агента и диамагнитной группы, сопряжённых с получением агента, генерирующего сигналы, обнаруживаемые MRI, как описано в EP 1105162 или WO 00/09170; другие димерные агенты, генерирующие сигналы, состоят из сверх парамагнитных или ферромагнитных и рентгеноконтрастных соединений, как раскрыто в патенте США 5346690, или парамагнитного и иодированного агента, обнаруживаемого MRI и рентгеновскими лучами, как описано в патенте США 5242683.

В соответствии с настоящим изобретением бифункциональные агенты, генерирующие сигналы, состоят из агента, генерирующего сигналы, и терапевтически активного вещества или из агента, генерирующего сигналы, и прицельной группы. Примеры объединённых агентов, производящих сигналы с терапевтически активными веществами, раскрыты в патентах США № 6207133 и № 6479033; патенте Германии 10151791, патенте Канады 1336164, WO 02051301, WO 97/05904, европейском патенте 0458079, патенте Германии 4035187, WO 04/071536, патенте США № 6811766, WO 04/080483 и других. Примеры комбинированных агентов, генерирующих сигналы, с прицельными группами раскрыты в патенте США № 6232295, CN 1224622, WO 99/20312, WO 04/071536, патенте США № 6207133, WO 97/36619, патенте США № 6652 835, WO 03/011115, WO 04/080483 и других.

Трифункциональные агенты, генерирующие сигналы, в соответствии с настоящим изобретением, включают, по крайней мере, один компонент, генерирующий сигналы, и другой компонент, генерирующий сигналы, или терапевтически активный компонент или прицельную группу и другой компонент, генерирующий сигналы, или терапевтически активный агент или прицельную группу. Многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, можно соответственно выбирать из трифункциональных агентов, генерирующих сигналы, имеющих, по крайней мере, один другой компонент, который мог быть выбран произвольно, особенно, как это раскрыто в заявке США 08/690612, как в принципе, получают мультифункциональные или мультимерные агенты, генерирующие сигналы.

Би-, три- и многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, могут представлять собой, соответственно известному уровню техники полностью или частично ковалентные или нековалентные связанные макромолекулы, мицеллы или микросферы, капсулы в липосомах или капсулы в полимерах или ковалентно связанные в полимерах. Для заместителей с ковалентными связями в форме функциональных групп, которые в соответствии с описанной выше практикой соединены в индивидуальные компоненты, выбираются, например, amino-, карбоксил-, оксо- или тиольные группы. Группы могут быть соединены



друг с другом или через линкер. Известные линкеры были много раз описаны, например, гомо- или гетерофункциональные линкеры описаны в каталоге Pierce Chemical Company, технологический раздел по линкерам, с. 155-200 (1994). Предпочтительные линкеры включают, но не исключительно, алкильные группы, содержащие группы с замещённым алкилом и алкильные группы с гетероатомными группами, сложные эфиры с алкильными группами с короткой цепью, амидные, аминные, эпоксидные группы, нуклеиновую кислоту, пептидные, этиленгликольные, гидроксильные, сукцинимидильные, малеиновые, биотинные, альдегидные или нитрилтри-ацетатные группы и их производные.

В соответствии с настоящим изобретением моно-, би-, три- или многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, могут быть связаны не ковалентно, частично или полностью ковалентно, быть в виде капсул, в мицеллах, в которых мицеллы имеют диаметр от 2 до 800 нм, предпочтительно от 5 до 200 нм и особенно от 10 до 25 нм. Размер мицелл, без связи с какой-либо теорией, зависит от количества гидрофобных и гидрофильных групп, молекулярного веса использованных агентов, генерирующих сигналы, и количества агрегатов. В водных растворах применение разветвлённых или неразветвлённых амфифильных соединений в виде мономера, олигомера или полимера особенно предпочтительно для достижения инкапсулирования агентов, генерирующих сигналы. Гидрофобные ядра мицелл в данном изобретении содержат множество гидрофобных групп, предпочтительно, между 1 и 200, в зависимости от размера получаемой мицеллы. Агенты, генерирующие сигналы, прицельные группы терапевтических агентов, в соответствии с настоящим изобретением могут также присутствовать в мицеллах с целью обеспечения их частичного соединения друг с другом ковалентно.

Предпочтительно, чтобы гидрофобные группы содержали углеводородные группы или остатки или кремний, например, в виде цепочек полисилоксана. Более того, предпочтительно, они могут быть выбраны из мономеров, олигомеров и полимеров на основе углеводорода, или из липидов или фосфолипидов или из любых желательных комбинаций, особенно, сложных эфиров глицерина, таких как фосфатидилэтанолламин, фосфатидилхолина или полигликолиды, полилактоидов, полиметакрилата, поливинилбутилового эфира, полистирола, полициклопентадиенилметилнорборнена, полиэтиленпропилена, полиэтилена, полиизобутилена, полисилоксана. Кроме того, для инкапсулирования в мицеллы могут также выбираться гидрофильные полимеры, особенно предпочтительно, полистиролсульфокислота, поли-N-алкилвинилпиридиний галоиды, поли(мет)-акриловая кислота, полиаминокислоты, поли-N-винилпирролидон, поли-гидроксиэтилметакрилат, поливиниловый эфир, полиэтиленгликоль, окись полипропилена, полисахариды, такие как агароза, декстран, крахмал, целлюлоза, амилоза, амилопектин, или полиэтиленгликоля или полиэтилениминов произвольного молекулярного веса в соответствии с желаемым свойством мицеллы. Более того, смеси гидрофобных или гидрофильных полимеров также могут быть использованы или могут применяться соединения липид-полимер. В другом специальном варианте используется сопряжённый полимер в виде блок-сополимера, в котором как гидрофильные, так и гидрофобные полимеры или могут быть выбраны любые желательные их смеси, такие как 2-, 3- или много-блок-сополимеры. Такие агенты, генерирующие сигналы, инкапсулированные в мицеллы, и другие функциональные компоненты могут быть функционализированы далее, в то время как линкеры присоединяются в любых желаемых положениях мицеллы. Это, предпочтительно, амино-, тиол-, карбоксил-, гидроксиль-, сукцинимидильные, мальмидильные, биотиновые, альдегидные или нитрилтриацетатные группы, в которых в соответствии с известной практикой другие молекулы или соединения могут химически присоединяться ковалентно или нековалентно. В данном случае предпочтительны, особенно, биологические молекулы, такие как белки, пептиды, аминокислоты, полипептиды, липопротеины, гликозамингликаны, ДНК, РНК или подобные биомолекулы.

В соответствии с настоящим изобретением моно-, би-, три- или многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, нековалентно или частично или полностью ковалентно связанные, предусмотрены также в виде микросфер и липосом. Предпочтительные микросферы с размером менее 1000 мкм могут быть выбраны из биосовместимых синтетических полимеров или сополимеров, которые состоят из мономеров, димеров или олигомеров или других предпочтительных предполимерных предшественников следующих веществ, способных к полимеризации: акриловой кислоты, метакриловой кислоты, этиленимина, кротоновой кислоты, акриламида, этилакрилата, метилметакрилата, 2-гидроксиэтилметакрилата (HEMA), молочной кислоты, гликоλικовой кислоты, [эпсилон]-капролактона, акролеина, цианакрилата, бисфенола-А, эпихлор-гидрина, гидроксиалкилакрилата, силоксана, диметилсилоксана, окиси этилена, этиленгликоля, гидроксиалкилметакрилата, N-замещённого акриламида, N-замещённого метакриламида, N-винил-2-пирролидона, 2,4-пентен-1-ола, винил-ацетата, акрилонитрила, стирола, п-аминостирола, п-аминобензилстирола, стиролсульфоната натрия, 2-сульфоксиэтилметакрилатна натрия, винилпиридина, аминоэтилметакрилата, 2-метакрилоилокситриметиламмоний хлорида, а также поливинилидена или полифункциональных сшивающих мономеров, например, таких как N,N'-метилен-бис-акриламид, этиленгликольдиметакрилат, 2,2'-(п-фенилендиокси)-диэтилдиметакрилат, дивинилбензол, триаллиламин или метилен-бис-(4-фенилизоцианат) и подобные им или их производные или сополимеры, включая их любые комбинации. Желаемые полимеры включают полиакриловую кислоту, полиэтиленимин, полиметакриловую кислоту, полиметилметакрилат, полисилоксан, полидиметилсилоксан, полимолочную кислоту, поли([эпсилон]капролактон), эпоксидные смолы, поли(окись этилена), поли(этиленгликоль) и поли-

амид(нейлон) и подобные им или их производные или сополимеры или любые желаемые их смеси. Предпочтительные сополимеры включают, среди других, поливинилиден-полиакрилонитрил, поливинилиден-полиакрилонитрил-полиметилметакрилат или полистирол-полиакрилонитрил) и подобные им или их производные или любые их смеси. Методы получения таких микросфер описаны, например, в Garner et al., патенте США № 4179546, Garner, патенте США № 3 945 956, Cohrs et al, патенте США № 4108806, Japan Kokai Tokyo Koho 62286534, британском патенте 1044680, Kenaga et al., патенте США № 3293114, Morehouse et al., патенте США № 3401475, Walters, патенте США № 3479811, Walters et al., патенте США № 3488714, Morehouse et al., патенте США №3615972, Barker et al., патенте США № 4549892, Sands et al., патенте США № 4540629, Sands et al., патенте США № 4421562, Sands, патенте США № 4420442, Mathiowitz et al., патенте США № 4898734, Lencki et al., патенте США № 4822534, Herbig et al., патенте США № 3732172, Himmel et al., патенте США № 5594326, Sommerville et al., патенте США № 3015128, Deasy, Microencapsulation and Related Drug Processes, vol. 20, Chapters 9 и 10, стр. 195-240 (Marcel Dekker, Inc., N. Y., 1984), Chang et al., Canadian J. of Physiology and Pharmacology, vol. 44, стр. 115-129 (1966) и Chang, Science, vol. 146, стр. 524-525 (1964), и другие.

В соответствии с настоящим изобретением моно-, би-, три- и многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, не ковалентно или полностью ковалентно связанные, доступны в виде липосом. Желательно выбирать из группы анионных или катионных липидов так, как уже описано в соответствующем разделе.

Агенты, генерирующие сигналы, являются моно-, би-, три- или многофункциональными агентами и могут быть связаны с полимерами. Общий обзор методов в этой связи может быть найден в PCT US 95/14621 и заявке США № 08/690612. В целом, агенты, генерирующие сигналы, могут быть, например, связаны с полимерами, в то время как приемлемые химические группы позволяют образоваться связи между агентами, генерирующими сигналы, и полимером или выбранной смесью полимеров. Понятно, что полимеры являются соединениями, которые состоят по крайней мере из двух или трёх подъединиц, которые ковалентно связаны друг с другом. По крайней мере одна часть подъединиц мономера содержит одну или множество функциональных групп, которые позволяют ковалентно присоединяться к агенту, генерирующему сигналы. В нескольких вариантах связующие группы используются для того, чтобы связать мономерные подгруппы с агентами, генерирующими сигналы. Множество полимеров пригодны для этого в соответствии с известной практикой. Предпочтительными полимерами, однако не исключительно, являются функционализированный стирол, аминостирол, функционализированный декстран и полиаминокислоты. Предпочтительными полимерами являются полиаминокислоты (поли-D-аминокислоты, а также поли-L-аминокислоты), например полилизин, и полимеры, которые содержат лизин или другие приемлемые аминокислоты. Другими используемыми полиаминокислотами являются полиглутаминовые кислоты, полиаспартовая кислота, сополимеры лизина и глутамина или аспартовой кислоты, сополимеры лизина с аланином, тирозином, фенилаланином, серином, триптофаном и/или пролином.

В принципе, использованные полимеры могут быть выбраны из функционализированных или не функционализированных полимеров, таких как, например, однако не исключительно, термореактивные материалы, термопластики, синтетические каучуки, полимеры для экструзии, полимеры для инъекционного формования, полимеры для формования и подобные им или их смеси, дополнительно в виде компонентов любых композитов. Более того, могут быть выбраны добавки, которые улучшат совместимость компонентов, использованных при получении материалов, например, сочетающие агенты, такие как силаны, поверхностно-активные вещества или наполнители в виде органических или неорганических наполнителей.

В одном варианте полимер выбран из полиакрилатов, таких как полиметакрилат, или из ненасыщенных полиэфиров, из насыщенных полиэфиров, полиолефина (например, полиэтилена, полипропилена, полибутилена или подобных им), алкидной смолы, эпоксидного полимера, полиамида, полиимида, полиэфиримида, полиамидимида, полиэфиримида, полиэфирамида, полиэфирамидимида, полиуретанов, поликарбонатов, поливинилбензолов, полифенолов, поливинилэфиров, полисиликонов, полиацетата, ацетатов целлюлозы, поливинилхлоридов, поливинилацетатов, поливиниловых спиртов, полисульфонов, полифенилсульфонов, полиэфирсульфонов, поликетонов, полиэфиркетонов, полиэфирэфиркетонов, полиэфиркетонкетонов, полибензимидазолов, полибензоксазолов, полибензтиазолов, полифторуглеводородов, полифениленэфиров, полиарилатов, цианэфирполимеров, сополимеров двух или более из перечисленных выше веществ и подобных им.

Используемыми полимерами, в частности, являются акрилаты, особенно предпочтительными являются моноакрилаты, диакрилаты, триакрилаты, тетраакрилаты, пентаакрилаты и подобные им. Примерами полиакрилатов являются полиизоборнилакрилат, полиизоборнилметакрилат, полиэтоксипропилакрилат, поли-2-карбокситилакрилат, полиэтилгексилакрилат, поли-2-гидроксиэтилакрилат, поли-2-феноксипропилакрилат, поли-2-феноксипропилметакрилат, поли-2-этилбутилметакрилат, поли-9-антрациенилметилметакрилат, поли-4-хлорфенилакрилат, полициклогексилакрилат, полидициклопентенилоксиэтилакрилат, поли-2-(N,N-диэтиламино)этилметакрилат, полидиметиламинонеопентилакрилат, поликапролактон, 2-(метакрилокси) этиловый эфир или полифурфурилметакрилат, по-

ли(этиленгликоль)метакрилат, полиакриловая кислота и поли(пропиленгликоль)метакрилат.

Примерами желаемых используемых диакрилатов, из которых можно получать полиакрилаты, являются 2,2-бис-(4-метакрилоксифенил)пропан, 1,2-бутандиол-диакрилат, 1,4-бутандиолдиакрилат, 1,4-бутандиолдиметакрилат, 1,4-циклогександиолдиметакрилат, 1,10-декандиолдиметакрилат, диэтиленгликольди- акрилат, дипропиленгликольдиакрилат, диметилпропандиолдиметакрилат, триэтиленгликольди- метакрилат, тетраэтиленгликольдиметакрилат, 1,6-гексан-диолдиакрилат, неопентилгликольдиакрилат, полиэтиленгликольдиметакрилат, трипропиленгликольдиакрилат, 2,2-бис[4-(2-акрилоксиэтокси)фе- нил]пропан, 2,2-бис[4-(2-гидрокси-3-метакрилоксипропокси)фенил]пропан, бис-(2-метакрилоксиэтил)- N,N-1,9-нониленбискарбамат, 1,4-циклогександиметанолдиметакрилат и диакриловые уретановые оли- гомеры.

Примерами триакрилатов, которые могут быть использованы при получении полиакрилатов, явля- ются, предпочтительно трис-(2-гидроксиэтил)изоциан-уратетриметакрилат, трис-(2- гидроксизтил)изоциануратетриакрилат, триметилпропантриметакрилат, триметилпропантриакрилат или пентаэритритолтриакрилат. Примерами предпочтительных тетраакрилатов являются пентаэритри- толтетраакрилат, дитриметилпропантетраакрилат или этоксилированный пентаэритритолтетраакри- лат. Примерами пентаакрилатов являются дипентаэритритолпентаакрилат и пентаакрилатные эфиры.

Полиакрилаты также представляют собой другие алифатические ненасыщенные органические со- единения, такие как, например, полиакриламиды и ненасыщенные полиэферы, из реакций конденсации ненасыщенных дикарбоновых кислот и диолов, и виниловые соединения, а также соединения с конце- выми двойными связями. Примерами виниловых соединений являются N-винилпирролидон, винилбен- зол, винилнафталин или винилфталимид. К таким конкретным предпочтительным производным метак- риламида принадлежат N-алкил или N-алкилензамещённый или незамещённый (мет)акриламид, а также, например, акриламид, метакриламид, N-метакриламид, N-метилметакриламид, N-этилакриламид, N,N- диметилакриламид, N,N-диметилметакриламид N,N-диэтилакриламид, N-этилметакриламид, N-метил-N- этилакриламид, N-изопропилакриламид, N-н-пропилакриламид, N-изопропилметакриламид, N-н- пропилметакриламид, N-акрилоилпирролидин, N-метакрилоилпирролидин, N-акрилоилпиперидин, N- метакрилоилпиперидин, N-акрилоилгексагидроазепин, N-акрилоилморфолин или N- метакрилоилморфолин.

Другие исследуемые в настоящем изобретении полимеры являются ненасыщенным и насыщенны- ми полиэферами, особенно также алкидными смолами.

Полиэферы могут содержать полимерные цепочки различных насыщенных или ароматических двухосновных кислот и ангидридов. Более того, эпоксидные смолы, которые могут быть использованы в виде мономеров, олигомеров или полимеров, особенно те, которые содержат одно или множество колец оксирана, имеют алифатические, ароматические или смешанные алифатически-ароматические молеку- лярные структуры или исключительно небензоиды, а алифатические или циклоалифатические структуры с или без заместителей, таких как галоиды, группы сложных эфиров, группы простых эфиров, сульф- натные группы, силоксановые группы, нитрогруппы, или фосфатные группы или их комбинации. Осо- бенно предпочтительны эпоксидные смолы глицидил-эпоксидного типа, например, с диглицидилэфир- ными группами бисфенола-A. Кроме того, особенно предпочтительны аминопроизводные эпоксидных смол, тетраглицидилдиаминодифенилметан, триглицидил-п-аминофенол, триглицидил-м-аминофенол или триглицидиламинокрезол и их изомеры, фенолпроизводные эпоксидные смолы, например, такие как эпоксидные смолы на основе бисфенола-A, эпоксидные смолы на основе бисфенола-F, эпоксидные смо- лы на основе бисфенола-S, фенольные новолачные эпоксидные смолы, крезол-новолачные эпоксидные смолы и резорциновые эпоксидные смолы или алициклические эпоксидные смолы; кроме того, галоген- ированные эпоксидные смолы, глицидилэферы полигидрофенолов, диглицидилэферы бисфенола-A, глицидиловые эфиры фенолформальдегидных новолачных смол и резорциндиглицилэферы, а также дру- гие эпоксидные смолы, как описано в патенте США № 3018262, содержание которого полностью вклю- чено в качестве ссылки. В соответствии с настоящим изобретением выбор не ограничивается одним упо- мянутым примером; в частности, могут быть выбраны смеси двух или множества эпоксидных смол, а также моноэпоксидные компоненты. Выбранные эпоксидные смолы включают УФ сшиваемые и циклоа- лифатические смолы.

Предпочтительными полимерами являются также полиамиды (нейлоны), например, такие как али- фатические или ароматические полиамиды, среди других также в специальных вариантах нейлон-6 (по- ликапролактан), нейлон 6/6 (полигексаметиленадипамид), нейлон 6/10, нейлон 6/12, нейлон 6/Т (поли- гекса-метилентерефталамид), нейлон 7 (полиэнантамид), нейлон 8 (поликаприллактан), нейлон 9 (поли- пеларгонамид), нейлон 10, нейлон 11, нейлон 12, нейлон 55, нейлон XD6 (поли-мета-ксилиленадипамид), нейлон 6/I, полиаланин.

Другими полимерами, которые предпочтительны к применению, являются, но не ограничиваются этим, полиимидами, полиэфиримидами, полиамидимидами, полиэфирамидимидами.

В специальных вариантах проводящие ток полимеры предпочтительно выбираются из насыщенно- го или ненасыщенного полипарафениленвинилена, полипарафенилена, полианилина, политиофена, по- лиазина, полифурана, полипиррола, полиселенофена, поли-п-фениленсульфида, полиацетилена как в

виде мономеров, олигомеров, полимеров, так и сополимеров, указанных выше мономеров. Особенно предпочтительные содержат один или множество органических радикалов, например алкильных, арильных или им подобных, или неорганических радикалов, таких как, например, кремний или германий или им подобных, или любые их смеси. Предпочтительными проводящими или полупроводящими ток полимерами являются полимеры с удельным сопротивлением между  $10^{12}$  и  $10^5$  Ом·см. Особенно предпочтительными при выборе являются такие полимеры, которые содержат комплексы с солями металлов, а также должны быть предпочтительными полимеры, содержащие азот, кислород, серу или галоиды или ненасыщенные полимеры с двойными или тройными связями и другие, которые пригодны для создания комплексных соединений. Например, но не ограничивая выбор приемлемых полимеров, могут применяться эластомеры, такие как полиуретаны и каучуки, адгезивные полимеры и пластмассы. Предпочтительные соли металлов включают галоиды переходных металлов, такие как  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeBr}_2$ ,  $\text{FeBr}_3$ ,  $\text{CuI}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeI}_3$  или  $\text{FeI}_2$ , кроме того, соли, такие как  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ , лактаты металлов, глутаматы металлов, сукцинаты металлов, тартраты металлов, фосфаты металлов, оксалаты металлов,  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{H}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  и подобные им.

Кроме того, особенно предпочтительными биосовместимыми в данном случае биоразлагаемыми полимерами, например, но не исключительно, являются коллагены, альбумин, желатин, гиалуроновая кислота, крахмал, целлюлоза (метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат карбоксиметилцеллюлозы); кроме того, казеин, декстран, полисахариды, фибриноген, поли(D,L-лактид), поли(D,L-лактидсогликолид), поли(гликолид), поли(гидроксibuтиллат), поли(алкилкарбонат), поли(ортоэфир), полиэферы, поли(гидроксивалериановая кислота), полидиоксанон, поли(этилентерефталат), поли(яблочная кислота), поли(тартроновая кислота), полиангидрид, полифосфазен, поли(аминокислоты) и все их сополимеры или любые их смеси.

В специальных вариантах особенно желательно выбирать из pH чувствительных полимеров, например, таких как, но не ограничено, поли(акриловая кислота) и её производные, например, гомополимеры, такие как поли(аминокарбоновая кислота), поли(акриловая кислота), поли(метилакриловая кислота) и их сополимеры. Это также применимо для полисахаридов, таких как ацетатфталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетаттримеллитат целлюлозы и хитозан.

В некоторых вариантах особенно предпочтительно выбирать из полимеров, чувствительных к температуре, таких как, например, но не исключительно, поли(N-изопропилакриламид-со-n-натрий-акрилат-со-n-N-алкилакриламид), поли(N-метил-N-n-пропилакриламид), поли(N-метил-N-изопропилакриламид), поли(N-,N-пропилметакриламид), поли(N-изопропилакриламид), поли(N,N-диэтилакриламид), поли(N-изопропилметакриламид), поли(N-циклопропилакриламид), поли(N-этилакриламид), поли(N-этилметилакриламид), поли(N-метил-N-этилакриламид), поли(N-циклопропилакриламид). Другими полимерами с термогелевыми характеристиками являются гидроксипропил- целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, этилгидрокси- этилцеллюлоза и плуроники типа F-127, L-122, L-92, L-81, L-61.

В некоторых вариантах особенно предпочтительно использовать полимеры для инкапсулирования агентов, генерирующих сигналы, в которых преимущественно нет ковалентной связи между моно-, би-, три- или многофункциональными агентами, генерирующими сигналы, или агентами, генерирующими сигналы, связанными в полимерах, которые применяются в форме полимерных сфер или частичек из эмульсий или суспензий. Известно получение таких сфер путём мини- или макроэмульгирования. AU 9169501, EP 1205492, патент США № 6380281, CN 1262692T, U.S. 2004 192838, EP 1401878, EP 1352915, CA 1336218, EP 1240215, BE 949722, DE 10037656, в которых описываются указанные выше вещества, а также в S. Kirsch, K. Landfester, O. Shaffer, M. S. El-Aasser. "Particle morphology of carboxylated poly-(n-butyl acrylate) / (poly(methyl methacrylate) composite latex particles investigated by TEM and NMR" *Acta Polymerica* 1999, 50, 347-362; K. Landfester, N. Bechthold, S. Forster, M. Antonietti: "Evidence for the preservation of the particle identify in miniemulsion polymerization" *Macromol. Rapid Commun.* 1999, 20, 81-84; K. Landfester, N. Bechthold, F. Tiarks, M. Antonietti: "Miniemulsion polymerization with cationic and nonionic surfactants: A very efficient use of surfactants for heterophase polymerization" *Macromolecules* 1999, 32, 2679-2683; K. Landfester, N. Bechthold, F. Tiarks, M. Antonietti: "Formulation and stability mechanisms of polymerizable miniemulsions" *Macromolecules* 1999, 32, 5222-5228; G. Baskar, K. Landfester, M. Antonietti: "Comb-like polymers with octadecyl side chain and carboxyl functional sites: Scope for efficient use in miniemulsion polymerization" *Macromolecules* 2000, 33, 9228-9232; N. Bechthold, F. Tiarks, M. Willert, K. Landfester, M. Antonietti: "Miniemulsion polymerization: Applications and new materials" *Macromol. Symp.* 2000, 151, 549-555; N. Bechthold, K. Landfester: "Kinetics of miniemulsion polymerization as revealed by calorimetry" *Macromolecules* 2000, 33, 4682-4689; M. Bedhall, K. Landfester, D. Nagy, E. D. Sudol, V. L. Dimonie, D. Sagl, A. Klein, M. S. El-Aasser: "Characterization of partially hydrolyzed poly(vinyl alcohol). I. Sequence distribution via H-1 and C-13 NMR and a reversed-phased gradient elution HPLC technique" *Macromol. Symp.* 2000, 155, 63-84; D. Columbie, K. Landfester, E. D. Sudol, M. S. El-Aasser: "Competitive adsorption of the anionic surfactant Triton X-405 on PS latex particles" *Langmuir* 2000, 16, 7905-7913; S. Kirsch, A. Pfau, K. Landfester, O. Shaffer, M. S. El-Aasser: "Particle morphology of carboxylated poly-(n-butyl acry-

late)/(poly(methyl methacrylate) composite latex particles" *Macromol. Symp.* 2000, 151, 413-418; K. Landfester, F. Tiarks, H.-P. Hentze, M. Antonietti: "Polyaddition in miniemulsions: A new route to polymer dispersions" *Macromol. Chem. Phys.* 2000, 201, 1-5; K. Landfester: "Recent developments in miniemulsions-Formation and stability mechanisms" *Macromol. Symp.* 2000, 150, 171-178; K. Landfester, M. Willert, M. Antonietti: "Preparation of polymer particles in non-aqueous direct and inverse miniemulsions" *Macromolecules* 2000, 33, 2370-2376; K. Landfester, M. Antonietti: "The polymerization of acrylonitrile in miniemulsions: "Crumpled latex particles" or polymer nanocrystals" *Macromol. Rapid Comm.* 2000, 21, 820-824; B. Z. Putlitz, K. Landfester, S. Forster, M. Antonietti: "Vesicle forming, single tail hydrocarbon surfactants with sulfonium-headgroup" *Langmuir* 2000, 16, 3003-3005; B. Z. Putlitz, H.-P. Hentze, K. Landfester, M. Antonietti: "New cationic surfactants with sulfonium-headgroup" *Langmuir* 2000, 16, 3214-3220; J. Rottstegge, K. Landfester, M. Wilhelm, C. Heldmann, H. W. Spiess: "Different types of water in film formation process of latex dispersions as detected by solid-state nuclear magnetic resonance spectroscopy" *Colloid Polym. Sci.* 2000, 278, 236-244; M. Antonietti, K. Landfester: "Single molecule chemistry with polymers and colloids: A way to handle complex reactions and physical process?" *Chem. Chem.* 2001, 2, 207-210; K. Landfester, H.-P. Hentze: "Heterophase polymerization in inverse systems" In *Reactions and Synthesis in Surfactant Systems*; J. Texter, Ed.; Marcel Dekker, Inc.: New York, 2001, pp. 471-499; K. Landfester: "Polyreactions in miniemulsions" *Macromol. Rapid Comm.* 2001, 896-936; K. Landfester: "The generation of nanoparticles in miniemulsions" *Adv. Mater.* 2001, 10, 765-768; K. Landfester: "Chemie-Rezeptionsgeschichte" in *"Der Neue Pauly-Enzyklopädie der Antike"*; J. B. Metzler: Stuttgart, 2001, vol. 15; B. Z. Putlitz, K. Landfester, H. Fischer, M. Antonietti: "The generation of "armored latexes" and hollow inorganic shells made of clay sheets by templating cationic in miniemulsions and latexes" *Adv. Mater.* 2001, 13, 500-503; F. Tiarks, K. Landfester, M. Antonietti: "Preparation of polymeric nanocapsules by miniemulsion polymerization" *Langmuir*, 2001, 17, 908-917; F. Tiarks, K. Landfester, M. Antonietti: "Encapsulation of carbon black by miniemulsion polymerization" *Macromol. Chem. Phys.* 2001, 51-60; F. Tiarks, K. Landfester, M. Antonietti: "One-step preparation of polyurethane dispersions by miniemulsion polyaddition" *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* 2001, 39, 2520-2524; F. Tiarks, K. Landfester, M. Antonietti: "Silica nanoparticles as surfactants and fillers for latexes made by miniemulsion polymerization" *Langmuir* 2001, 17, 5775-5780.

#### Материалы и компоненты

Имплантируемые медицинские устройства или материалы для имплантируемых медицинских устройств или их компонентов являются одной частью комбинации в соответствии с настоящим изобретением. Должно быть решено, могут ли использоваться сыпучие материалы со свойствами, генерирующими сигналы, в которых агенты, генерирующие сигналы, связаны с материалом матрицы имплантируемого медицинского устройства или нужно получать медицинское устройство, по крайней мере, с частичным покрытием, генерирующим сигналы. В соответствии с настоящим изобретением также существует возможность комбинирования обоих вариантов. В одном обычно применяемом варианте само медицинское устройство является частью комбинации по изобретению, и устройство объединено, по крайней мере, с одним агентом, генерирующим сигналы, и, по крайней мере, с одним терапевтическим агентом. Это может быть внедрение агента (агентов), генерирующего сигналы, и терапевтически активного агента (агентов), в материал самого имплантируемого устройства и, что особенно предпочтительно, если устройство изготовлено из поглощаемых или разлагаемых материалов.

В другом обычно применяемом варианте имплантируемое устройство само не является частью комбинации по изобретению и может быть, например, снабжено покрытием, содержащим комбинацию по изобретению, то есть, по крайней мере, одно устройство, генерирующее сигналы, и по крайней мере один терапевтический агент и по крайней мере один материал для изготовления имплантируемого медицинского устройства, который в этом случае, например, может быть приемлемым материалом для покрытия, таким как, например, пиролитический углерод, полимер, защитная плёнка или подобное им.

Выражение «по крайней мере, один материал для изготовления имплантируемого медицинского устройства и/или по крайней мере один компонент имплантируемого медицинского устройства» включает в себя все описанные выше варианты.

В соответствии с настоящим изобретением имплантируемое медицинское устройство или компонент имплантируемого медицинского устройства может содержать плоский или сферический элемент или любой желаемый трёхразмерный объёмный элемент с различными размерами, а также специальный цилиндрический или другие объёмные элементы. Форма имплантируемого медицинского устройства или компонента имплантируемого медицинского устройства не имеет отношения к применению настоящего изобретения.

Может быть использовано любое устройство, которое вводится в организм на сверхкороткий, короткий или длительный сроки для диагностических или терапевтических или профилактических или комбинированных диагностически-терапевтически-профилактических целей. Далее, термины «имплантируемое медицинское устройство» и «имплантат» являются синонимами. В соответствии с настоящим изобретением выбранными организмами являются млекопитающие. В соответствии с настоящим изобретением термин «млекопитающие» включает всех млекопитающих, например, но не исключительно, домашних животных, таких как кошки и собаки, сельскохозяйственных животных, таких как коровы, овцы,

kozy, лабораторных животных, таких как мыши, крысы, приматы, такие как обезьяны, шимпанзе и т.д., и людей. В желательных вариантах имплантаты и имплантированные активные вещества должны выбираться с расчётом внедрения в тело человека.

Имплантируемые медицинские устройства должны выбираться, но не ограничиваясь одним конкретным видом, например, из таких как, но не исключительно, эндопротезы сосудов, внутрисосудистые эндопротезы, стенты, периферические стенты, коронарные стенты, ритмоводители сердца или его части, хирургические и ортопедические имплантаты для временных целей, такие как вставки суставов, хирургические шурупы, пластины, гвозди, имплантируемые ортопедические поддерживающие устройства, хирургические и ортопедические имплантаты, такие как протезы костей и суставов, например, искусственные бёдра или кости суставов коленей и позвоночника, искусственные сердца или их части, искусственные сердечные клапаны, сердечные стимуляторы, электроды, подкожные или внутримышечные имплантаты, репозитории активных элементов или микрочипы или подобные им. Материалы для имплантируемых медицинских устройств могут выбираться из неразлагаемых или полностью разлагаемых материалов или их комбинаций. Материалы имплантатов могут, кроме того, состоять из металлических материалов или сплавов или композитов, а также слоистых материалов, углерода или композитов углерода, также из композитных материалов или любых желаемых комбинаций перечисленных материалов.

В некоторых вариантах наиболее предпочтительны керамические и/или металлические материалы, например, такие как аморфный и/или (частично) кристаллический углерод, плотные углеродные материалы («Vollkarbon»), пористый углерод, графит, углеродные композиты, углеродное волокно, керамические материалы, например, такие как цеолиты, силикаты, окиси алюминия, силикаты алюминия, карбид кремния, нитрид кремния, карбиды металлов, окиси металлов, нитриды металлов, карбонитриды металлов, оксикарбиды металлов, оксинитриды металлов и оксикарбонитриды переходных металлов, таких как титан, цирконий, гафний, ванадий, ниобий, тантал, хром, молибден, вольфрам, марганец, рений, железо, кобальт, никель; металлы и сплавы металлов, особенно, благородных металлов золота, серебра, рутения, родия, палладия, осмия, иридия, платины; металлы и сплавы металлов титана, циркония, гафния, ванадия, ниобия, тантала, хрома, молибдена, вольфрама, марганца, рения железа, кобальта, никеля, меди, магния; сталь, нержавеющая сталь, особенно Fe-18Cr-14Ni-2,5Mo ("316LVM" ASTM F 138), Fe-21Cr-10Ni-3,5Mn-2,5Mo (ASTM F 1586), Fe-22Cr-13Ni-5Mn (ASTM F 1314), Fe-23Mn-21Cr-1Mo-1N (нержавеющая сталь без никеля); платиносодержащие стальные сплавы, непроницаемые для рентгеновских лучей, так называемые PERSS, а также сплавы запоминающие форму, такие как нитинол, никель-титановый сплав, стекло, камень, стекловолокно, минералы, натуральные или синтетические костные вещества, имитаторы костей, основанные на щелочно-земельных карбонатах, таких как карбонат кальция, карбонат магния, карбонат стронция, гидроксиапатит, а также любая комбинация указанных материалов.

В других вариантах предпочтительны полимеры выбираются из полимеров, основанных, например, на полиакрилатах, таких как полиметилметакрилаты, или из ненасыщенных полиэфиров, из насыщенных полиэфиров, полиолефина (например, полиэтилена, полипропилена, полибутилена и им подобных), алкидных смол, эпоксидного полимера, полиамида, полиимида, полиэфиримида, полиамидида, полиэфирамида, полиэфирамидида, полиуретана, поликарбоната, полистирола, полифенола, поливинилэфира, полисиликона, полиацеталя, ацетата целлюлозы, поливинилхлорида, поливинилацетата, поливиниловых спиртов, полисульфонов, полифенилсульфонов, полиэфирсульфонов, поликетонов, полиэфиркетонов, полиэфирэфиркетонов, полиэфиркетонкетонов, полибензимидазолов, полибензоксазолов, полибензотриазолов, полифторуглеводородов, полифениленэфиров, полиарилатов, цианэфирполимеров, сополимеров двух или более из перечисленных выше соединений.

Среди применяемых полимеров особенно предпочтительны акриловые, такие как моноакрилаты, диакрилаты, триакрилаты, тетраакрилаты, пентаакрилаты и им подобные, например, полиизоборнилакрилат, полиизоборнилметакрилаты, полиэтоксизетоксиакрилаты, поли-2-карбокситилакрилаты, полиэтилгексил-акрилаты, поли-2-гидроксиэтилакрилаты, поли-2-феноксизетилакрилаты, поли-2-феноксизетилметакрилаты, поли-2-этилбутилметакрилаты, поли-9-антраценил-метилакрилаты, поли-4-хлорфенилакрилаты, полициклогексилакрилаты, полиди-циклопентенилоксиэтилакрилаты, поли-2-(N,N-диэтиламин)этилметакрилаты, полидиметиламинонеопентилакрилаты, поликапролактон, 2-(метакрилокси)-этиловые эфиры, полифурфурилметакрилаты, поли(этиленгликоль)метакрилаты, полиакриловые кислоты и поли(пропиленгликоль) метакрилаты.

Примерами предпочтительных применяемых диакрилатов, из которых получают полиакрилаты, являются 2,2-бис-(4-метакрилоксифенил)пропан, 1,2-бутандиолдиакрилат, 1,4-бутандиолдиакрилат, 1,4-бутандиолдиметакрилат, 1,4-циклогександиолдиметакрилат, 1,10-декандиолдиметакрилат, диэтиленгликольди-акрилат, дипропиленгликольдиакрилат, диметилпропандиолдиметакрилат, триэтиленгликольдиметакрилат, тетраэтиленгликольдиметакрилат, 1,6-гександиолдиакрилат, неопентилгликольдиакрилат, полиэтиленгликольдиметакрилат, трипропиленгликольдиакрилат, 2,2-бис[4-(2-акрилоксиэтокси)фенил]пропан, 2,2-бис[4-(2-гидрокси-3-метакрилоксипропокси)фенил]пропан, бис-(2-метакрилоксиэтил)-N,N-1,9-нонилен-бис-карбамат, 1,4-циклогександиметанолдимет-акрилат и диакриловые уретановые олигомеры.

Примерами триакрилатов, которые могут быть использованы для получения полиакрилатов, являются, предпочтительно трис-(2-гидроксиэтил)изоциан-уратетриметакрилат, трис(2-гидроксиэтил)изоциануратетриакрилат, триметил-пропантриметакрилат, триметилпропантриакрилат или пентаэритритолтриакрилат. Примерами предпочтительных тетраакрилатов являются пентаэритриттетраакрилат, дитриметилпропантетраакрилат или этоксилированный пентаэритритолтетраакрилат. Примерами пентаакрилатов являются дипентаэритритолпентаакрилат и пентаакрилатные эфиры.

Полиакрилаты также включают другие ненасыщенные алифатические органические соединения, например, такие как полиакриламиды и ненасыщенные полиэферы, из реакций конденсации ненасыщенных дикарбоновых кислот и диолов, и виниловые соединения, а также соединения с концевыми двойными связями. Примерами виниловых соединений являются N-винилпирролидон, стирол, винилнафталин или винилфталимид. К особенно предпочтительным производным метакриламида относятся N-алкил- или N-алкилензамещённый или незамещённый (мет)акриламид, например, акриламид, метакриламид, N-мет- акриламид, N-метилметакриламид, N-этилакриламид, N,N-диметилакриламид, N,N-диметилметакриламид, N,N-диэтилакриламид, N-этилметакриламид, N-метил-N-этилакриламид, N-изопропилакриламид, N-н-пропилакриламид, N-изопропилметакриламид, N-н-пропилметакриламид, N-акрилоилпирролидин, N-метакрилоилпирролидин, N-акрилоилпиперидин, N-метакрилоилпиперидин, N-акрилоилгексагидроазепин, N-акрилоилморфолин или N-метакрилоилморфолин.

В соответствии с настоящим изобретением другими используемыми полимерами являются ненасыщенные и насыщенные полиэферы, особенно включающие алкидные смолы. Полиэферы могут содержать полимерные цепочки различных насыщенных или ароматических двухосновных кислот и ангидридов. Кроме того, эпоксидные смолы, которые могут быть использованы как мономеры, олигомеры или полимеры, имеющие одно или множество колец оксирана, имеют алифатическую, ароматическую или смешанную алифатически-ароматическую молекулярную структуру или исключительно небензольную, а следовательно, алифатическую или циклоалифатическую структуры с или без заместителей, таких как галогены, группы простых эфиров, группы сложных эфиров, сульфатные группы, силоксановые группы, нитрогруппы, или фосфатные группы или их любые комбинации. Особенно предпочтительными являются эпоксидные смолы глицидил-эпоксидного типа, имеющие, например, диглицидилэфирные группы бисфенола-А. Более того, особенно предпочтительными являются аминопроизводные эпоксидных смол, например, тетраглицидилдиаминодифенилметан, триглицидил-п-аминофенол, триглицидил-м-аминофенол или триглицидиламинокрезол и их изомеры, фенолпроизводные эпоксидных смол, например, эпоксидные смолы на основе бисфенола-А, эпоксидные смолы на основе бисфенола-F, эпоксидные смолы на основе бисфенола-S, фенольно-новолачные эпоксидные смолы, крезол-новолачные эпоксидные смолы или резорциновые эпоксидные смолы или алициклические эпоксидные смолы; более того, галогенированные эпоксидные смолы, глицидилэфир полигидрофенолов, диглицидилэфир бисфенола-А, глицидил- эфиры фенолформальдегидных новолачных смол и резорцин-диглициловый эфир, а также другие эпоксидные смолы, описанные в патенте США № 3018262. В соответствии с настоящим изобретением выбор не ограничивается одними перечисленными эпоксидными смолами; смеси двух-трёх эпоксидных смол могут быть также выбраны, а также моноэпоксидные компоненты.

Избираемые эпоксидные смолы также включают УФ сшиваемые и циклоалифатические смолы.

Предпочтительными полимерами также являются полиамиды, такие как алифатические или ароматические полиамиды, также наряду с другими в специальных вариантах нейлон-6 (поликапролактан), нейлон 6/6 (полигекса- метиленадипамид), нейлон 6/10, нейлон 6/12, нейлон 6/Т (полигексаметилентерефталамид), нейлон 7 (полиэнантамид), нейлон 8 (поликаприллактан), нейлон 9 (полипеларгонамид), нейлон 10, нейлон 11, нейлон 12, нейлон 55, нейлон XD6 (поли-мета-ксилиленадипамид), нейлон 6/1, полиаланин.

Более того, но не ограничивается этим, полимерами, которые предпочтительны для применения, являются полиимиды, полиэфиримиды, полиамидимиды, полиэфирамидимиды.

В специальном варианте проводящие ток полимеры выбираются, предпочтительно, из насыщенных или ненасыщенных полипарафениленвинилена, полипарафенилена, полианилина, политиофена, полиазинов, полифуранов, полипиррола, полиселенофена, поли-п-фениленсульфида, полиацетилена в виде мономеров, олигомеров и полимеров в любой комбинации или смесях с другими, мономерами, олигомерами или полимерами или сополимерами указанных выше мономеров. Наиболее предпочтительные содержат один или множество органических, например алкильных или арильных или им подобных, радикалов или неорганических радикалов, например, таких как кремний или германий или им подобных, или любых их смесей. Предпочтительными являются проводящие или полупроводящие полимеры с удельным сопротивлением между  $10^{12}$  и  $10^5$  Ом-см. Особенно предпочтительно выбирать такие полимеры, в которых содержатся комплексы солей металлов, поэтому предпочтительны полимеры, содержащие азот, кислород, серу или галоиды или ненасыщенные двойные или тройные связи, и другие, которые пригодны для образования комплексов. Например, но не ограничивая выбор приемлемых полимеров, эластомеры, такие как полиуретаны и каучуки, адгезивные полимеры и пластмассы должны быть также упомянуты. Предпочтительные соли металлов включают галоиды переходных металлов, такие как  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeBr}_2$ ,  $\text{FeBr}_3$ ,  $\text{CuI}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeI}_3$  или  $\text{FeI}_2$ , кроме того, соли, такие как  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ ,

лактаты металлов, глутаматы металлов, сукцинаты металлов, тартраты металлов, фосфаты металлов, оксалаты металлов,  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{H}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  и подобные им.

В специальном варианте проводящие ток полимеры выбираются, предпочтительно, из насыщенных или ненасыщенных полипарафениленвинилена, полипарафенилена, полианилина, политиофена, полиазинов, полифуранов, полипиррола, полиселенофена, поли-*p*-фениленсульфида, полиацетилена как в виде мономеров, олигомеров, так и полимеров в любой комбинации или смесях с другими, мономерами, олигомерами или полимерами или сополимерами указанных выше мономеров. Особенно предпочтительные содержат один или множество органических, например алкильных или арильных или им подобных, радикалов или неорганических радикалов, например, таких как кремний или германий или им подобных, или любых их смесей. Предпочтительными являются проводящие или полупроводящие полимеры с удельным сопротивлением между  $10^{12}$  и  $10^5$  Ом·см. Особенно предпочтительно выбирать такие полимеры, которые содержат комплексы солей металлов, поэтому предпочтительны такие полимеры, которые содержат азот, кислород, серу или галоиды или ненасыщенные двойные или тройные связи, и другие, пригодные для образования комплексов. Например, но не ограничивая выбор приемлемых полимеров, можно назвать эластомеры, такие как полиуретаны и каучуки, адгезивные полимеры и пластмассы. Предпочтительные соли металлов включают галоиды переходных металлов, такие как  $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{FeCl}_2$ ,  $\text{FeBr}_2$ ,  $\text{FeBr}_3$ ,  $\text{CuI}_2$ ,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{FeI}_3$  или  $\text{FeI}_2$ , кроме того, соли, такие как  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ , лактаты металлов, глутаматы металлов, сукцинаты металлов, тартраты металлов, фосфаты металлов, оксалаты металлов,  $\text{LiBF}_4$ ,  $\text{H}_4\text{Fe}(\text{CN})_6$  и подобные им.

Более того, особенно предпочтительны биосовместимые, в данном случае биоразлагаемые полимеры, например, однако не исключительно, коллагены, альбумин, желатин, гиалуроновая кислота, крахмал, целлюлоза (метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат карбокси-метилцеллюлозы); далее казеин, декстран, полисахариды, фибриноген, поли(D,L-лактид), поли(D,L-лактид-с-огликолид), поли(гликолид), поли(гидроксibuтиллат), поли(алкилкарбонат), поли(ортоэфир), полиэферы, поли(гидроксивалериановая кислота), полидиоксанон, поли(этилентерефталат), поли(яблочная кислота), поли(тартроновая кислота), полиангидриды, полифосфазены, поли(аминокислоты), а также все их сополимеры или любые их смеси.

Среди разлагаемых материалов предпочтительно выбирать материалы на основе металлов, такие как, например, биоразлагаемые или биокорродируемые сплавы металлов, такие как, например, но без ограничения, сплавы магния, или биоразлагаемые стеклокерамические материалы, такие как биостекло, силикаты или керамика, или материалы типа керамики, такие как гидроксипатит и т.п.

Особенно предпочтительными имплантируемыми медицинскими устройствами являются, например, но не исключительно, неразлагаемые, частично разлагаемые или полностью биоразлагаемые устройства, выбранные из имплантатов для полного или частичного замещения костей, для полной или частичной замены суставов, для полной или частичной замены сосудов, коронарных или периферических стентов или других эндпросветных имплантатов для полной или частичной замены сосудов, репозитивных активных агентов или капсульных имплантатов.

#### **Выбор материала**

Согласно данному изобретению выбор индивидуальных элементов имеет особое значение. При производстве или применении материалов, генерирующих сигналы, и при выборе имплантатов или материалов для них следует рассматривать вопрос об агентах, генерирующих сигналы, для имплантатов, в соответствии с медицинским назначением и способа воздействия агентов, генерирующих сигналы. В соответствии с данным изобретением даются следующие инструкции.

Определение цели применения агентов, генерирующих сигналы, при этом должно быть установлено следующее:

- а) применяются ли агенты, генерирующие сигналы, только для маркировки имплантируемого медицинского устройства;
- б) применяются ли агенты, генерирующие сигналы, только для мечения окружающей ткани или областей в месте расположения имплантируемого медицинского устройства или в прилегающих областях;
- в) применяются ли агенты, генерирующие сигналы, только для мечения любых желательных тканей, типов клеток, органов или участков органов независимо от границы расположения имплантируемого медицинского устройства, при этом такие имплантируемые медицинские устройства могут служить исключительно для введения агентов, генерирующих сигналы, в организм;
- г) применяются ли агенты, генерирующие сигналы, помимо мечения имплантата для мечения окружающей ткани или её участков в непосредственной близости от имплантата или в прилегающих областях;
- д) применяются ли агенты, генерирующие сигналы, помимо мечения имплантата также для мечения любых желательных тканей, типов клеток, органов или участков органов независимо от границы расположения имплантируемого медицинского устройства, при этом такие имплантируемые медицинские устройства могут служить исключительно для введения агентов, генерирующих сигналы, в организм;
- е) выбираются ли агенты, генерирующие сигналы, не для или в основном не для мечения имплантируемых медицинских устройств, но в основном для мечения окружающих тканей или участков в месте



расположения имплантируемого медицинского устройства или вблизи от границы его расположения;

ж) выбираются ли агенты, генерирующие сигналы, не для или в основном не для мечения имплантируемых медицинских устройств, но в основном для мечения любых тканей, типов клеток, органов или участков органов независимо от расположения устройства, при этом такие устройства могут применяться исключительно с целью введения агентов, генерирующих сигналы, в организм;

з) применяются ли выбираемые агенты, генерирующие сигналы, не для или в основном не для мечения имплантируемых медицинских устройств, но, помимо этого, для мечения окружающих тканей или участков в непосредственной близости или около места расположения устройства, а также для мечения любых желательных тканей, типов клеток, органов или участков органов независимо от границы расположения имплантируемого медицинского устройства, при этом такие имплантируемые медицинские устройства могут служить исключительно для введения агентов, генерирующих сигналы, в организм;

и) применяются ли выбираемые агенты, генерирующие сигналы, в сочетании с терапевтическими агентами и служат ли они для цели з) выше;

к) выбирают ли агенты, генерирующие сигналы, как комбинированные такие агенты с различными способами воздействия, под которыми подразумевают физические и химические свойства и методы визуализации;

л) выбирают ли агенты, генерирующие сигналы, согласно а)-к) из агентов, генерирующих сигналы, непосредственно или косвенно.

Кроме того, определение длительности визуализации агентов, генерирующих сигналы, при этом определяют:

а) являются ли агенты, генерирующие сигналы, контролируемые в течение ультракороткого промежутка времени в течение от нескольких секунд до максимум 3 дней;

б) являются ли агенты, генерирующие сигналы, контролируемые в течение короткого промежутка времени от 3 дней до 3 месяцев;

в) являются ли агенты, генерирующие сигналы, контролируемые в течение большого промежутка времени от 3 месяцев и дольше;

г) являются ли агенты, генерирующие сигналы, контролируемые постоянно в течение по меньшей мере 12 месяцев и дольше, предпочтительно, в течение всего времени службы неразлагаемого имплантата.

Кроме того, определяют предпочтительные возможности для контроля:

а) является ли возможным метод визуализации, например, рентгеновский, MRI и флуоресцентный методы;

б) какие методы могут быть скомбинированы и доступны, например, в случае комбинации рентгеноконтрастных и парамагнитных агентов, генерирующих сигналы;

в) какие методы должны быть выбраны в случае комбинации с терапевтическими агентами, генерирующими сигналы.

Наконец, определяют функциональность агентов, генерирующих сигналы, в сочетании с имплантируемым медицинским устройством, при этом важно определить:

а) должны ли быть выбраны агенты, генерирующие сигналы, исключительно для проверки правильного анатомического положения;

б) должны ли быть выбраны агенты, генерирующие сигналы, для контроля работы имплантируемого медицинского устройства, например, но не исключительно, для определения процесса разложения биоразлагаемого имплантата;

в) должно ли обнаруживаться только взаимодействие имплантируемых медицинских устройств с граничащими тканями, например, однако, не исключительно, приживление трансплантата и/или воспалительные реакции непосредственно рядом с имплантатом или в соседних тканях;

г) должно ли контролироваться исключительно высвобождение добавок, особенно, для так называемых комбинированных имплантируемых медицинских устройств с функцией доставки лекарств, таких как, например, но не исключительно, стентов, элюирующих лекарство, при применении агентов, генерирующих сигналы, в комбинации с терапевтическими агентами;

д) должны ли агенты, генерирующие сигналы, выполняющие по меньшей мере одну из функций согласно а)-г), выполнять также по меньшей мере одну или несколько функций согласно а)-г).

Согласно данному изобретению материал или композиция, или комбинация имплантируемых медицинских устройств или компонентов имплантируемых медицинских устройств должна выбираться из неразлагаемых или частично разлагаемых или полностью разлагаемых материалов. Выбор композиции или комбинации может диктоваться целью генерирования сигналов и функцией агентов, генерирующих сигналы, или, наоборот, агенты, генерирующие сигналы, или их форма могут зависеть от вида выбранного материала для имплантируемого медицинского устройства. Специалисту очевидно, что выбор материала должен быть сделан в соответствии с целью применения и с целью обнаружения имплантируемого медицинского устройства и в соответствии с основным заболеванием. Тем не менее, имеются следующие критерии выбора материала для имплантируемого медицинского устройства по изобретению.

При выборе материалов имплантата для полного или частичного введения агентов, генерирующих

сигналы, в интегрированную систему определяют:

а) изготовлен ли материал путём термического спекания, при этом интеграция материала, генерирующего сигналы, в матрицу имплантата осуществляется до или во время изготовления;

б) изготовлен ли материал путём термического спекания, при этом интеграция материала, генерирующего сигналы, в матрицу имплантата осуществляется после изготовления материала, при этом должен содержаться, по меньшей мере, один слой открыто пористого материала;

в) изготовлен ли материал химическим способом без термонапряжения, которое приводит к разложению или частичному разложению материала, генерирующего сигналы, в соответствующей его форме, при этом интегрирование материала, генерирующего сигналы, в матрицу имплантата осуществляется до или во время процесса изготовления;

г) изготовлен ли материал химическим способом без термонапряжения, которое приводит к разложению или частичному разложению материала, генерирующего сигналы, в соответствующей его форме, при этом интегрирование материала, генерирующего сигналы, в матрицу имплантата осуществляется после изготовления, при этом должен содержаться, по меньшей мере, один слой открыто пористого материала;

д) выбран ли материал, полностью или частично разлагаемый или неразлагаемый, при этом возможны комбинации согласно а)-г), указанные выше.

Изготавливают имплантаты для полного или частичного введения агентов, генерирующих сигналы, в виде покрытий, при этом определяют:

е) изготовлено ли покрытие методом термического спекания, распыления в плазме, разбрызгивания и т.д., при этом интегрирование материалов, генерирующих сигналы, в покрытие проводится до или во время процесса изготовления;

ж) изготовлено ли покрытие методом термического спекания, распыления в плазме, разбрызгивания и т.д., при этом интегрирование материалов, генерирующих сигналы, в покрытие проводится после изготовления, и покрытие должно быть закрыто пористым или открыто пористым;

з) изготовлено ли покрытие химическим или термическим способами, что приводит к разложению или частичному разложению агентов, генерирующих сигналы, при этом интегрирование материала, генерирующего сигналы, в покрытие проводят до или во время процесса изготовления;

и) изготовлено ли покрытие химическим или термическим способами, что приводит к разложению или частичному разложению агентов, генерирующих сигналы, при этом интегрирование материала, генерирующего сигналы, в покрытие проводят после изготовления;

к) является ли материал полностью или частично разлагаемым, или неразлагаемым, при этом возможны случаи е)-и), указанные выше, или любая их комбинация.

При выборе практически непористого и неразлагаемого имплантата предпочтительно покрытие имплантата согласно изобретению. Покрытие может быть выполнено из разлагаемых или неразлагаемых материалов, при этом введение агентов, генерирующих сигналы, и/или терапевтически активных агентов можно проводить во время или после изготовления. Специалист может выбрать любой подходящий известный метод нанесения покрытия. Способы термического получения покрытий диктуют необходимость выбора термически стабильных агентов, генерирующих сигналы. Нетермические способы, такие как распыление, окувание и т.д., позволяют делать выбор из множества материалов и их комбинаций. Если выбирают разлагаемые покрытия, то предпочтительными являются биоразлагаемые покрытия, например, на основе полимеров или их смесей, при этом агенты, генерирующие сигналы, вводят из растворов, суспензий, эмульсий, дисперсий, а также в виде порошков и т.п. или в виде агентов, генерирующих сигналы, ковалентно связанных с полимерами. Наиболее предпочтительны разлагаемые покрытия, содержащие бифункциональные, трифункциональные или мультифункциональные агенты, генерирующие сигналы, предпочтительно, вместе с, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом.

Согласно другому предпочтительному варианту имплантируемое устройство или его часть, например покрытие на устройстве, содержит пористый материал, в который введены агенты, генерирующие сигналы, разлагаемые или неразлагаемые, например, в виде сетчатой структуры частиц. Согласно этому варианту предпочтительно выбирать по меньшей мере один терапевтически активный агент, которым может быть пропитана матрица известными методами, например, при применении подходящих растворителей для лекарств, устройство можно погрузить в раствор, содержащий терапевтически активный агент, или же на это устройство распылить указанный раствор, при этом лекарство вводится в матрицу.

Согласно конкретному варианту агенты, генерирующие сигналы, вводятся в пористые неорганические, органические и неорганически-органические покрытия, предпочтительно, выполненные из композиционных материалов. Например, пористые покрытия, но без ограничения, могут быть выполнены из керамических материалов или материалов на основе металлов, при этом они могут быть биоразлагаемыми, выполненными, например, но без ограничения, из гидроксипапатитов, их аналогов или производных и т.п. или из разлагаемого биостекла. Предпочтительно объединять эти материалы с присущим им свойством генерировать сигналы с другими агентами, генерирующими сигналы, или с тем же свойством усиливать образующий изображение сигнал или с одним или несколькими другими свойствами; в частности, агенты, генерирующие сигналы, выбирают из наночастиц. Для биоразлагаемых покрытий предпочти-

тельно выбирать биосовместимые агенты, генерирующие сигналы. Наиболее предпочтительно получать пористые покрытия из агентов, генерирующих сигналы, например, но без ограничения, из неразлагаемых или разлагаемых неорганических или органических или смешанных неорганически- органических композиционных материалов с полимерными формами, нано- или микроморфными частицами или из наночастиц на основе металлов. Разлагаемые имплантаты, предпочтительно, получают с разлагаемыми покрытиями, генерирующими сигналы, предпочтительно, из разлагаемых материалов, которые имеют одинаковое или похожее или меньшее время разложения. Предпочтительным является покрытие на непористых разлагаемых имплантатах, когда генерирование сигналов выполняет функцию проверки правильности анатомического положения или полуколичественно принимает участие, например, но без ограничения, в процессах контроля разложения, прирастания трансплантата и взаимодействия с окружающими тканями. Далее, покрытие на непористых и разлагаемых имплантатах, особенно предпочтительно, когда материал имплантата приводит к ухудшению работы имплантата из-за ухудшения свойств этого материала, если агенты, генерирующие сигналы, введены в композиционный материал. Так, например, в случае биоразлагаемых имплантатов, таких как стенты, которые содержат биоразлагаемые полимеры, такие как PLA, не обеспечиваются достаточная механическая стабильность, если применяются чужеродные вещества типа фармакологически активных веществ. Особенно предпочтительны покрытия, генерирующие сигналы, на разлагаемых имплантатах, причём агенты, генерирующие сигналы, вводят в виде желательных форм, предпочтительно, в виде биосовместимых наночастиц, липосом, мицелл, микросфер и т.д., которые находятся в разлагаемых полимерах. Особенно предпочтительными являются покрытия, обладающие рентгеноконтрастными свойствами или содержащие би-, три- или многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, предпочтительнее, вместе с терапевтическими агентами.

Согласно одному из вариантов имплантаты изготавливают из биосовместимых, по существу, нетоксичных сплавов металлов, которые разлагаются путём коррозии, например, но без ограничения, из сплавов на основе магния, или цинка. Если из этих материалов во время разложения этих имплантатов в организме высвобождаются терапевтически активные вещества, тогда согласно изобретению можно не применять отдельного активного ингредиента.

Так, согласно предпочтительным вариантам изобретения можно использовать имплантат из магниевого или цинкового сплава или часть имплантата, например стент, который содержит терапевтически активные агенты, так как в организме человека или животного высвобождаются ионы магния при разложении в среде жидкостей в организме, что приводит к вызванному физиологическими причинами образованию  $H_2$ , гидроксиапатита и ионов магния. По этим вариантам высвобождающиеся и доступные ионы магния и гидроксиапатит оказывают биологическое воздействие, что хорошо известно из уровня техники.

Предпочтительно, чтобы имплантат или его часть содержал магний и/или цинк в самом материале, из которого изготовлен имплантат, или в покрытии, например, можно нанести на имплантат полностью или частично частицы магния и/или цинка, заключённые в полимерную матрицу или другой материал. В этом случае, сочетание терапевтически активного вещества и агента, генерирующего сигналы, вместе с материалом имплантата достигается при применении агента, генерирующего сигналы, Mg или Zn в качестве компонентов самого сплава или части имплантата или покрытия.

Предпочтительно также снабжать имплантаты биоразлагаемыми генерирующими сигналы покрытиями, особенно предпочтительно, но не исключительно, применять агенты, генерирующие сигналы, непосредственно или в составе биоразлагаемых полимеров в виде наночастиц, липосом, микросфер, макрофер, в виде частиц, инкапсулированных в мицеллах или полимерах или связанных ковалентно с полимерами, в основном, используют би-, три- или многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, особенно, но не исключительно, вместе с, по меньшей мере, одним терапевтическим агентом. Кроме того, предпочтительно снабжать такие имплантаты биоразлагаемыми пористыми покрытиями, например, на основе гидроксиапатита, его производных или аналогов, биостекла, при этом биосовместимые, предпочтительно, биоразлагаемые агенты, генерирующие сигналы, в виде наноморфных частиц вводятся в пористое покрытие или любая желаемая форма биосовместимых или биоразлагаемых агентов, генерирующих сигналы, вводится в полые пространства пористой матрицы.

Наиболее предпочтительно также получать разлагаемые пористые покрытия на основе наноморфных частиц, которые представляют собой частицы агентов, генерирующих сигналы, при этом полые пространства таких пористых покрытий на основе агентов, генерирующих сигналы, могут быть дополнительно заполнены агентами, генерирующими сигналы, в любой форме. Кроме того, возможны непористые разлагаемые покрытия на основе агентов, генерирующих сигналы, полученные, возможно, на основе разлагаемых наноморфных частиц.

При выборе практически непористых и практически неразлагаемых имплантатов в соответствии с данным изобретением агенты, генерирующие сигналы, могут быть добавлены как часть компонентов предшественников для материала имплантата. Если для изготовления имплантатов применяют известные термические методы, предпочтительно выбирать термически стабильные формы агентов, генерирующих сигналы. В случае материалов для имплантатов на основе металлов предпочтительны такие агенты, генерирующие сигналы, которые придают свойства генерировать сигналы исходному материалу в дополне-

ние к таким же свойствам исходного материала. В случае практически непористых и неразлагаемых имплантатов из полимерных материалов или полимерных композиционных материалов предпочтительно выбирать такие агенты, генерирующие сигналы, которые могут быть добавлены к реагентам, образованным из растворов, эмульсий, суспензий, дисперсий, порошков и т.д., или в качестве ковалентных компонентов к мономерам, димерам, тримерам или олигомерам или форполимерным предшественникам, которые могут быть превращены в полимеры. В случае практически непористых и неразлагаемых имплантатов из полимерных материалов или полимерных композиционных материалов, предпочтительно обеспечивать, по меньшей мере, один вид обнаружения свойства генерировать сигналы, предпочтительно при этом применять бифункциональные, трифункциональные или многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, при этом непористые и неразлагаемые материалы или имплантаты согласно изобретению не содержат никаких терапевтических агентов или прицельных групп в составе композиционного материала.

В случае непористых или неразлагаемых имплантатов особенно предпочтительно обеспечить в материале имплантата наряду с реагентами наличие агентов, генерирующих сигналы, в подходящей форме и снабжать готовый имплантат дополнительным покрытием со свойством генерировать сигналы.

При выборе практически непористых и практически разлагаемых имплантатов согласно изобретению агенты, генерирующие сигналы, могут составлять часть компонентов предшественника для получения материала имплантата. Предпочтительными материалами для имплантатов являются полимеры или композиционные полимеры, а также разлагаемые материалы на основе металлов или их разлагаемые композиты или материалы на основе природных апатитов, гидроксиапатитов, их аналогов и производных или материалов, похожих на заменители костей или на основе биостекла. В случае практически непористых и практически разлагаемых имплантатов из полимеров или композиционных полимеров, предпочтительно, выбирать такие агенты, генерирующие сигналы, которые могут быть добавлены к реагирующим компонентам из растворов, эмульсий, суспензий, дисперсий, в виде порошков и т.д., или в качестве ковалентных компонентов мономеров, димеров, тримеров, олигомеров или других предшественников, которые могут превращаться в полимеры и продуцировать активное вещество. В противоположность заявке WO 04/064611, агенты, генерирующие сигналы, добавляют к биоразлагаемым полимерам, таким как полилактиды, полигликолиды, их производные и смеси, их сополимеры, которые имеют, предпочтительно, рентгеноконтрастные свойства и, будучи соединёнными, имеют по меньшей мере один другой способ действия или, по меньшей мере, бифункциональные рентгеноконтрастные свойства в сочетании с терапевтическим агентом или с по меньшей мере одним не рентгено-контрастным свойством. Особенно предпочтительны такие агенты, генерирующие сигналы, которые имеют одну или несколько прицельных групп и/или содержат несколько терапевтических агентов. Это предпочтительно для материалов на основе природных апатитов, гидроксиапатитов, их аналогов и производных, похожих на заменители костей или биостекла и т.п. Для непористых и разлагаемых имплантатов особенно предпочтительно добавлять агенты, генерирующие сигналы, к компонентам имплантата в подходящей форме и снабжать сформованный имплантат дополнительным покрытием, генерирующим сигналы.

По некоторым вариантам имплантаты изготавливают из биосовместимых, практически нетоксичных сплавов металлов, которые разлагаются в процессе коррозии, например, но не исключительно, из сплавов на основе магния и/или цинка. Предпочтительно добавлять термически стабильные конечные формы агентов, генерирующих сигналы, к выделяемым компонентам материалов для таких имплантатов, если такие имплантаты изготавливают известными термическими методами.

Предпочтительны такие агенты, генерирующие сигналы, которые обладают рентгеноконтрастными свойствами, это могут быть би- и трифункциональные, а также многофункциональные агенты, генерирующие сигналы, в подходящей форме более всего подходят агенты, генерирующие сигналы, в сочетании с терапевтическими агентами и/или прицельными группами.

В случае практически непористых и практически разлагаемых имплантатов из полимеров или композиционных полимеров, предпочтительно выбирать такие агенты, генерирующие сигналы, которые могут быть добавлены к реагирующим компонентам в подходящей форме и снабжать полученный имплантат дополнительным покрытием, генерирующим сигналы.

Пористые практически не разлагаемые и разлагаемые имплантаты могут уже содержать агенты, генерирующие сигналы, в структуре композиционного материала, например, как описано выше. Особенно предпочтительно вводить в пористые имплантаты агенты, генерирующие сигналы, после изготовления имплантата. В соответствии с данным изобретением нужно различать, изготовлены ли имплантаты из пористого композиционного материала или же имплантаты снабжены пористым покрытием. Однако предпочтительными являются, но не исключительно, имплантаты, изготовленные из пористого материала. Предпочтительно, чтобы поры имели средний размер от 1 нм до 10 мкм, особенно предпочтительно, от 1 нм до 10 мкм, наиболее предпочтительно, от 2 нм до 1 мкм. Важным является наличие по меньшей мере одной достаточно пористой поверхности, которая может быть заполнена агентами, генерирующими сигналы, не зависимо от того, появилась ли эта поверхность позже или нет, получена ли эта пористость в процессе изготовления имплантата или он включает открыто пористый композиционный материал.

Агенты, генерирующие сигналы, вводятся в пористый материал предпочтительно из растворов,

суспензий, дисперсий или эмульсий или с добавками, выбранными специалистом, такими как поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, повысители текучести и т.д., подходящими методами, например, окунанием, распылением, впрыскиванием и другими известными методами.

Пористые имплантаты могут быть изготовлены из любых материалов, таких как, например, но не исключительно, полимеры, стекло, металлы, сплавы, костные материалы, камень, керамика, минералы или композиты. Неважно, являются ли они разлагаемыми, неразлагаемыми или частично разлагаемыми. Предпочтительно применять монофункциональные агенты, генерирующие сигналы, наиболее предпочтительно, вводить бифункциональные или трифункциональные агенты, генерирующие сигналы, особенно, в сочетании с терапевтическими агентами.

По другому варианту пористые материалы получают при введении соответствующих форм агентов, генерирующих сигналы. Таким образом, неразлагаемые полимеры, композиционные полимеры, керамика, керамические композиты или материалы на основе металлов, или композиты на основе металлов или подобные материалы могут уже содержать агенты, генерирующие сигналы, в виде наполнителей, вводимых в процессе изготовления, они служат компонентами матрицы основного материала в композиции. Особенно предпочтительно, выбирать агенты, генерирующие сигналы, инкапсулированные в полимерах, например, в виде полимерных капсул, капель или сфер, полученных из мини- или микроэмульсии, или выбирать агенты, генерирующие сигналы, инкапсулированные в полимерах, мицеллах, липосомах или микросферах, или в виде наночастиц для материалов на основе полимеров. Такие имплантируемые медицинские устройства имеют пористую матрицу *in vivo*, при дегидратации или разложении высвобождают наполнители и агенты, генерирующие сигналы, и/или терапевтические агенты, содержащиеся в наполнителях, а основной материал матрицы остаётся.

Согласно данному изобретению к композиции или к комбинации добавляют адьюванты или наполнители. Адьюванты или наполнители могут быть выбраны для того, чтобы обеспечивать связывание между агентами, генерирующими сигналы, или терапевтическими агентами с материалом имплантата и/или между агентами. Другая цель введения адьювантов и наполнителей может состоять в том, чтобы обеспечить связь материала в композиции или комбинации химическим или физическими методами или модулировать эласто-механические, химические или биологические свойства. В частности, адьюванты и наполнители выбирают, как описано выше, для образования мицелл, микросфер, макрофер или липосом, нано-, микро- и макрокапсул, микропузырьков и т.п. или функциональных единиц, например, путём введения соответствующих функциональных групп и соединений. Кроме того, адьюванты и наполнители выбирают для прикрепления композиции как компонента имплантируемого медицинского устройства к другому компоненту или части имплантируемого медицинского устройства, например в виде покрытия.

Адьюванты могут быть полимерными, неполимерными, органическими или неорганическими или композиционными материалами. Эласто-механические свойства могут быть приданы путём добавления углеродных, полимерных, стеклянных или других волокон любого размера в виде тканого или нетканого материала.

Особенно предпочтительно выбирать адьюванты, которые модулируют, например, замедляют, высвобождают агентов, генерирующих сигналы, и/или терапевтических агентов. Специалист может выбрать адьюванты, соответствующие цели и месту вставки имплантируемого медицинского устройства, разлагаемый или неразлагаемый материал выбирают как компонент композиции или комбинации или гидрофобный или гидрофильный материал или любые их смеси или формы, являющиеся кристаллическими, полукристаллическими или аморфными.

При высвобождении из частично разлагаемых или разлагаемых, или неразлагаемых устройств скорость разложения в физиологической среде можно регулировать, например, путём применения смеси гидрофобных и гидрофильных адьювантов. Далее, путём выбора веществ по их точке плавления можно регулировать преобладающее наличие кристаллической, полукристаллической или аморфной фаз, например, путём выбора полимеров с точкой плавления, близкой, выше или ниже температуры тела, а также используют растворимость адьювантов, которые содержатся, например, в виде матриц, мицелл, микросфер, липосом или капсул или похожих структур, регулируя элюирование или разложение агентов или медицинского устройства. Можно также согласно данному изобретению регулировать содержание твёрдых частиц адьювантов и влиять на скорости желательного вымывания, высвобождения или разложения, например, за счёт изменения толщины покрытия или объёмов матрицы.

Согласно одному из вариантов устройств и способов по изобретению имплантируемое медицинское устройство, например, металлический стент или электрод сердечного ритмоводителя или клапан искусственного сердца, снабжают пористым покрытием, например, покрытием на основе пиролитического углерода, как описано в DE 202004009060 U. В покрытие вводят затем по меньшей мере один агент, генерирующий сигналы, как описано выше, и одновременно или последовательно по меньшей мере один терапевтический агент, выбранные в соответствии с целью применения устройства, причём порядок добавления различных агентов выбирают, как это желательное. Введение можно осуществить путём распыления, пропитки, растворения или любым другим подходящим методом. Если необходимо, можно использовать дополнительные адьюванты и дополнительные слои покрытия, это позволяет контролировать скорость высвобождения агентов. Скорость высвобождения агента, генерирующего сигналы, и терапев-

тического агента из изготовленного таким образом имплантируемого устройства может быть определена обычными методами *in vivo* в сбалансированном солевом растворе или в другой подходящей среде. Путём измерения концентрации с возможным применением неинвазивных методов физического обнаружения агентов, генерирующих сигналы, можно определить коэффициент корреляции для количества терапевтического агента, высвобождающегося на единицу интенсивности сигнала, полученного от агента, генерирующего сигналы, что позволяет косвенное определение количества высвобождающегося терапевтического агента по отношению к интенсивности сигнала, генерируемого агентом, генерирующим сигналы. Применяя этот метод, можно проводить мониторинг количества и распределения высвобождающегося терапевтического агента при помощи простого неинвазивного физического метода визуализации.

### Описание фигур

На фигуре отражена корреляция между высвобождением паклитаксела из коронарного стента в виде инкапсулированных наночастиц активного вещества и *in vivo* активностью флуоресценции агента, генерирующего сигналы, Calcein-AM, в соответствии с предпочтительным вариантом изобретения.

Далее изобретение иллюстрируется примерами, отражающими принцип получения композиции или комбинации, эти примеры показывают предпочтительные варианты изобретения, не ограничивая его объём.

### Примеры

#### Пример 1.

На коммерчески доступный не флуоресцирующий коронарный стент компании Fortimedix Company (KAON Stent), Netherlands, непроницаемый для рентгеновских лучей, длиной 18,5 мм, изготовленный из нержавеющей стали 316L, наносили покрытие на основе композиционного материала Carbon-Si по DE 202004009060U. В качестве предшественника полимера применяли фенольную смолу Beckorox EP 401, UCB Company, и готовили дисперсию коммерчески доступного Aerosil R972, Degussa, в метилэтилкетоне. Содержание твёрдых частиц полимера составляло 0,75 вес.%, содержание твёрдых частиц Aerosil равнялось 0,25 вес.% и содержание твёрдых частиц в растворителе 99 вес.%. Раствор предшественника распыляли на субстрат в виде полимерной плёнки, подавали горячий воздух с температурой 350°C и затем определяли вес полимерной плёнки, при этом плотность покрытия составляла 2,53 г/м<sup>2</sup>. Затем образец изучали под флуоресцентным микроскопом Nikon и определяли величину присущей ему флуоресценции. Необработанное покрытие не давало флуоресценции. Затем образец подвергли термической обработке согласно DE 202004009060U в промышленном трубчатом реакторе. Термообработку проводили в атмосфере азота в режиме нагрева и охлаждения 1,3 К/мин при температуре 300°C и времени выдержки, равном 30 мин.

Затем образец обрабатывали в бане 10 мл 50%-ного раствора этанола при 30°C и при воздействии ультразвука в течение 20 мин, промывали и высушивали в промышленной конвекционной печи при 90°C. Гравиметрический анализ показал, что после термической обработки степень усадки составила 29%, а плотность слоя композита на основе стекловидного аморфного углерода/Si равнялась 1,81 г/м<sup>2</sup>. Исследование под сканирующим электронным микроскопом показало, что на стенте имеется пористый слой со средним диаметром пор около 100 нм. Изучение образца под флуоресцентным микроскопом выявило интенсивную флуоресценцию стента с покрытием в области зелёного и голубого цвета, в области красного цвета наблюдалась слабая флуоресценция.

#### Пример 2.

На коммерчески доступный не флуоресцирующий коронарный стент компании Fortimedix Company (KAON Stent), Netherlands, непроницаемый для рентгеновских лучей, длиной 18,5 мм, изготовленный из нержавеющей стали 316L, наносили покрытие на основе композиционного материала Carbon-Si по DE 202004009060U, как в примере 1. Для модификации спектра флуоресценции в области красного цвета изменяли состав предшественника. В качестве предшественника полимера применяли фенольную смолу Beckorox EP 401, UCB Company, соединённую с дисперсией коммерчески доступного Aerosil R972, Degussa, в метилэтилкетоне. Дополнительно вводили сшивающий агент изофорондиизоцианат, Sigma Aldrich Company. Содержание твёрдых частиц полимера составляло 0,55 вес.%, содержание твёрдых частиц Aerosil равнялось 0,25 вес.%, содержание твёрдого сшивающего агента 0,2 вес.% и содержание твёрдых частиц в растворителе 99 вес.%. Раствор предшественника распыляли на субстрат в виде полимерной плёнки, подавали горячий воздух с температурой 350°C и затем определяли вес полимерной плёнки, при этом плотность покрытия составляла 2,20 г/м. Затем образец изучали под флуоресцентным микроскопом Nikon и определяли величину присущей ему флуоресценции. Необработанное покрытие не давало флуоресценции. Затем образец подвергли термической обработке согласно DE 202004009060U в промышленном трубчатом реакторе. Термообработку проводили в атмосфере азота в режиме нагрева и охлаждения 1,3 К/мин при температуре 300°C и времени выдержки, равном 30 мин. Затем образец обрабатывали в бане 10 мл 50%-ного раствора этанола при 30°C и при воздействии ультразвука в течение 20 мин, промывали и высушивали в промышленной конвекционной печи при 90°C. Гравиметрический анализ показал, что после термической обработки степень усадки составила 23%, а удельная плотность слоя

композиционного стекловидного аморфного углерода/Si равнялась 1,69 г/м<sup>2</sup>. Исследование под сканирующим электронным микроскопом показало, что на стенке имеется пористый слой со средним диаметром пор около 100 нм. Изучение образца под флуоресцентным микроскопом выявило интенсивную флуоресценцию стента с покрытием в области зелёного и голубого цвета, а также в области красного цвета.

Пример 3.

В коронарные стенты, полученные в примерах 1 и 2, вводили активный агент. В качестве модельного вещества применяли паклитаксел, Sigma Aldrich. Готовили раствор паклитаксела в этаноле с концентрацией 43 г/л. До и после погружения в 5 мл этанольного раствора паклитаксела образцы подвергали гравиметрическому анализу. Их погружали в раствор активного агента на 10 мин. Предел насыщения определяли по увеличению массы. Образец из примера 1 содержал агент в количестве 0,766 г/м<sup>2</sup>, а образец по примеру 2 в количестве 0,727 г/м<sup>2</sup>. После высушивания на воздухе в течение 60 мин изучали образцы с помощью флуоресцентного микроскопа, флуоресценция оказалась такой же, как для пористых покрытий без активного вещества (сильная флуоресценция в голубой и зелёной области и слабая в красной области образца из примера 1, у образца из примера 2 была сильная флуоресценция в области красного цвета).

Пример 4.

Три коммерческих непроницаемых для рентгеновских лучей, не флуоресцирующих коронарных стента из Fortimedix Company (KAON Stent), Netherlands, длиной 18,5 мм, изготовленные из нержавеющей стали 316L, снабжали покрытием из углерод-углеродного композиционного материала по DE 202004009060U. В качестве предшественника применяли фенольную смолу Вексорох EP 401, UCB Company, готовили её дисперсию в метилэтилкетоне, добавляя коммерчески доступную сажу Printex альфа, Degussa, и смесь фуллеренов C60 и C70, FCC Company, продаваемую под маркой Nanom-Mix. Содержание твёрдых частиц полимера составляло 0,5 вес.%, содержание частиц углеродной сажи равнялось 0,3 вес.%, содержание твёрдых фуллеренов 0,2 вес.% и содержание твёрдых частиц в растворителе 99 вес.%. Раствор предшественника распыляли на субстрат в виде полимерной плёнки, подавали горячий воздух с температурой 350°C и затем определяли вес полимерной плёнки, при этом плотность покрытия составляла 2,5 г/м<sup>2</sup>. Затем образец изучали под флуоресцентным микроскопом Nikon и определяли величину присущей ему флуоресценции. Необработанное покрытие не давало флуоресценции. Затем образец подвергали термической обработке согласно DE 202004009060U в промышленном трубчатом реакторе. Термообработку проводили в атмосфере азота в режиме нагрева и охлаждения 1,3 К/мин при температуре 300°C и времени выдержки, равном 30 мин. Затем образец обрабатывали в бане 10 мл 50%-ного раствора этанола при 30°C и при воздействии ультразвука в течение 20 мин, промывали и высушивали в промышленной конвекционной печи при 90°C. Гравиметрический анализ показал, что после термической обработки степень усадки составила около 30%, удельная плотность покрытия на основе стекловидного аморфного углеродного/пиролитического углеродного материала составляла 1,75 г/м<sup>2</sup>. Сканирующий электронный микроскоп показал среднюю пористость, равную 1 мкм. Покрытие не флуоресцировало.

Для введения активного агента вначале 1 мМ раствор Calcein-AM в диметил-сульфоксиде (Mobictec Company) разбавляли 1:1000 в ацетоне и смешивали 0,5 мг раствора кальцеина с 20 мг поли(DL-лактидгилколида) и 2 мг паклитаксела в 3 мл ацетона. Полученный раствор добавляли с постоянной скоростью 10 мл/мин к раствору 0,1% Poloxamer 188 (pluronic F68) в 0,05 М PBS буфере при перемешивании со скоростью 400 об./мин, коллоидную суспензию затем перемешивали в течение 3 ч под небольшим вакуумом для испарения растворителей и затем полностью высушивали под полным вакуумом в течение 14 ч. Наночастицы, полученные с инкапсулированными паклитакселом и маркером флуоресценции *in vivo*, затем снова суспендировали в этаноле и определяли концентрацию частиц в растворе.

В состав этих трёх стентов с покрытием вводили методом окунания частицы и методом гравиметрического анализа определяли нагрузку. После сушки в конвекционной печи средняя нагрузка коронарных стентов составляла 0,5 г/м<sup>2</sup> ± 0,05. Затем стенты помещали в планшеты с 6 лунками и инкубировали с клеточными культурами COS-7 с тремя просевами при плотности 10<sup>5</sup> кл/мл (37,5°C, 5% CO<sub>2</sub>) в среде DMEM, объём культуры составлял 5 мл. Сразу же после расселения через 1,3,6, 12, 24, 36, а также через 2, 3, 4, 5, 7, 9, 12, 15, 21 и 30 дней в каждом случае выделяли объёмы культур, высвободившиеся количества определяли методом ЖХВР и в каждом случае заменяли среду. Затем образцы изучали с помощью флуоресцентного микроскопа и определяли приросшие к субстрату клетки в области зелёного цвета. При помощи программы Lucia Nikon Company методом денситометрического измерения средней интенсивности флуоресценции определяли площадь 0,5 мкм<sup>2</sup>. Денситометрический максимум наблюдался через 30 дней, и величины интенсивности флуоресценции коррелировали с величинами высвобождения Calcein-AM в процентах в зависимости от времени.

График на фигуре отражает измеренные величины и показывает корреляцию между высвобождением адсорбированного паклитаксела из наночастиц из коронарного стента и *in vivo* активностью флуоресцентного излучения Calcein-AM. Через 35 дней образцы перемещали в сосуды для новых культур и инкубировали вместе со свежими суспензиями клеток. В среде нельзя было обнаружить паклитаксел, и кле-

точные культуры не давали флуоресценции.

Следует иметь в виду, что изобретение, объём которого определён формулой изобретения, не ограничено конкретными деталями, описанными в описании и возможны различные очевидные изменения в рамках данного изобретения.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для изготовления медицинских имплантатов, содержащая:
  - а) по меньшей мере один материал для изготовления имплантируемого медицинского устройства или по меньшей мере одного компонента имплантируемого медицинского устройства;
  - б) по меньшей мере один терапевтически активный агент, который непосредственно или косвенно выполняет терапевтическую функцию в организме животного или человека;
  - в) по меньшей мере один агент, генерирующий сигналы, которые обнаруживаются физическим, химическим и/или биологическим методом или методом верификации, о местоположении имплантата, и/или его состоянии, и/или степени высвобождения по меньшей мере одного терапевтического агента;
  - г) адъювант, который позволяет контролировать высвобождение по меньшей мере одного терапевтического агента и по меньшей мере одного агента, генерирующего сигналы, когда устройство подвержено действию физиологических жидкостей и/или было имплантировано в организм человека или животного.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что терапевтически активный агент может непосредственно или косвенно высвободиться в организме животного или человека из имплантируемого медицинского устройства или из компонента имплантируемого медицинского устройства.
3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что агент, генерирующий сигналы, в дополнение к этой функции имеет по меньшей мере одну вторую функцию.
4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что агент, генерирующий сигналы, обладает свойством генерировать сигналы без участия физического, или химического, или биологического раздражителя или *in vivo* изменения, вызванного физиологическими причинами.
5. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что агент, генерирующий сигналы, приобретает свойство генерировать сигналы с участием физического, химического или биологического раздражителя.
6. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что агент, генерирующий сигналы, приобретает свойство генерировать сигналы при *in vivo* физически, химически или биологически или физиологически обусловленном изменении.
7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что материал для изготовления имплантируемого медицинского устройства представляет собой биологически разлагаемый материал.
8. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что материал для изготовления имплантируемого медицинского устройства представляет собой биологически неразлагаемый материал.
9. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что материал для изготовления имплантируемого медицинского устройства представляет собой комбинацию биологически неразлагаемых материалов и биологически разлагаемых материалов.
10. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что вторая функция или другие функции представляют собой по меньшей мере одно терапевтически активное действие.
11. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что вторая функция или другие функции представляют собой функцию прицельной группы.
12. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что в дополнение к функции генерировать сигналы обладает функцией по меньшей мере одного терапевтически активного агента и функцией по меньшей мере одной прицельной группы.
13. Композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что агент, генерирующий сигналы, содержит первый и по меньшей мере один второй компоненты, которые ковалентно связаны друг с другом, при этом первый компонент выполняет функцию генерировать сигналы и второй компонент или другие компоненты выполняют другие функции.
14. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что агент, генерирующий сигналы, содержит первый и по меньшей мере один второй компоненты, которые нековалентно связаны друг с другом, при этом первый компонент выполняет функцию генерировать сигналы и второй компонент или другие компоненты выполняют другие функции.
15. Композиция по п.13 или 14, отличающаяся тем, что функция второго компонента или других компонентов является функцией по меньшей мере одного терапевтически активного агента.
16. Композиция по п.13 или 14, отличающаяся тем, что функция второго компонента или других компонентов является функцией по меньшей мере одной прицельной группы.
17. Композиция по п.13 или 14, отличающаяся тем, что функция второго компонента и по меньшей мере ещё одного компонента является функцией терапевтически активного агента и функцией по меньшей мере одной прицельной группы.
18. Композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что комбинация включает



второй агент, генерирующий сигналы, причём второй агент, генерирующий сигналы, обнаруживается методом измерения или верификации, которым практически не обнаруживается первый агент, генерирующий сигналы.

19. Композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что имплантируемое медицинское устройство содержит по меньшей мере один участок, характеризующийся градиентом концентрации локального распределения по меньшей мере одного агента, генерирующего сигналы.

20. Композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что имплантируемое медицинское устройство содержит первый и второй слои покрытия, при этом концентрация по меньшей мере одного агента, генерирующего сигналы, в первом слое отличается от концентрации во втором слое покрытия.

21. Композиция по одному из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что адъювант(ы) является(ются) биоразлагаемым(и).

22. Композиция по одному из пп.1-20, отличающаяся тем, что адъювант(ы) является(ются) неразлагаемым(и).

23. Композиция по одному из пп.1-20, отличающаяся тем, что адъювант(ы) является(ются) частично разлагаемым(и).

24. Композиция по одному из пп.1-20, отличающаяся тем, что адъювант(ы) является(ются) частично биоразлагаемым или представляет собой смеси неразлагаемых, разлагаемых и/или частично разлагаемых материалов.

25. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что адъювант является замедлителем.

26. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что содержит первый и второй агенты, генерирующие сигналы, которые непосредственно или косвенно обнаруживаются физическим, химическим и/или биологическим методами или методом верификации, при этом первый агент обнаруживается методом, которым не обнаруживаются сигналы, генерируемые вторым агентом.

27. Композиция по п.26, отличающаяся тем, что первый агент, генерирующий сигналы, генерирует сигналы, обнаруживаемые такими методами, как обычный рентгеновский метод, метод расщеплённого изображения, основанный на применении рентгеновских лучей, например компьютерная томография, нейтрон-эмиссионная томография, высокочастотное намагничивание, например магнито-резонансная томография, методами, основанными на применении радионуклеидов, такими как сцинтиграфия, протон-эмиссионная компьютерная томография (SPECT), позитрон-эмиссионная компьютерная томография (PET), ультразвуковыми методами или флуороскопическими методами или методами на основе люминесценции или флуоресценции, например методами интравазальной флуоресцентной спектроскопии, электрической импедансной спектроскопии, колориметрии, оптической когерентной томографии или электронного парамагнитного резонанса (ESR), методом с применением высоких частот, микроволновым лазерным методом и подобными методами.

28. Композиция по п.26 или 27, отличающаяся тем, что второй агент, генерирующий сигналы, генерирует сигналы, обнаруживаемые такими методами, как обычный рентгеновский метод, метод расщеплённого изображения, основанный на применении рентгеновских лучей, например компьютерная томография, нейтрон-эмиссионная томография, высокочастотное намагничивание, например магнито-резонансная томография, методами, основанными на применении радионуклеидов, такими как сцинтиграфия, протон-эмиссионная компьютерная томография (SPECT), позитрон-эмиссионная компьютерная томография (PET), ультразвуковыми методами или флуороскопическими методами или методами на основе люминесценции или флуоресценции, например методами интравазальной флуоресцентной спектроскопии, электрической импедансной спектроскопии, колориметрии, оптической когерентной томографии или электронного парамагнитного резонанса (ESR), методом с применением высоких частот, микроволновым лазерным методом и подобными методами.

29. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, выбран из группы металлов, окисей металлов, карбидов металлов, нитридов металлов, оксинитридов металлов, карбонитридов металлов, оксикарбидов металлов, оксикарбонитридов металлов, гидридов металлов, алкоксидов металлов, галоидных соединений металлов, неорганических или органических солей металлов, например солей и хелатов металлов из группы лантанидов с атомными числами 57-83 или переходных металлов с атомными числами 21-29, 42 или 44, а также металлополимеров, металлоценов и других металлоорганических соединений, например комплексов металлов с фталоцианинами.

30. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, выбран из группы магнитных и/или полупроводящих материалов или соединений, например, с парамагнитными, диамагнитными, сверхпарамагнитными, ферромагнитными свойствами и/или из полупроводников из Групп II-VI, Групп III-V или Группы IV со свойствами абсорбировать излучение при длинах волн в диапазоне от гамма-лучей до микроволнового излучения и/или со свойством выделять излучение.

31. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого

или второго агентов, генерирующих сигналы, выбран из группы ионных и неионных галоидированных агентов, например 3-ацетиламино-2,4,6-трийодбензойной кислоты, 3,5-диацетиламино-2,4,6-трийодбензойной кислоты, 2,4,6-трийод-3,5-дипропионамидобензойной кислоты, 3-ацетиламино-5-((ацетиламино)метил)-2,4,6-трийодбензойной кислоты, 3-ацетиламино-5-(ацетилметиламино)-2,4,6-трийодбензойной кислоты, 5-ацетиламино-2,4,6-трийод-N-((метилкарбамоил)метил)изофталаминокислоты, 5-(2-метоксиацетиламино)-2,4,6-трийод-N-[2-гидрокси-1-(метилкарбамоил)этил]изофталаминокислоты, 5-ацетиламино-2,4,6-трийод-N-метилизофталаминокислоты, 5-ацетиламино-2,4,6-трийод-N-(2-гидрокси-этил)изофталаминокислоты, 2-[[2,4,6-трийод-3-[(1-оксобутил)амино]фенил]метил]бутановой кислоты, бета-(3-амино-2,4,6-трийодфенил)-альфа-этилпропионовой кислоты или иопамидола, иотролана, иодецимола, иодиксанола, иоглюкола, иоглюкамида, иогуламида, иомепрола, иопентола или т.п.

32. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, выбран из группы углеродных соединений, таких как, например, карбиды, фуллерены, особенно комплексы фуллеренов с металлами, эндодральные фуллерены, которые содержат редкоземельные металлы, такие как церий, неодим, самарий, европий, гадолиний, тербий, диспрозий, холмий или галоидированные фуллерены.

33. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что первый или второй агент, генерирующий сигналы, выбран из группы анионных и/или катионных липидов, например галоидированных анионных или катионных липидов.

34. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что первый или второй агент, генерирующий сигналы, выбран из группы газов или из группы веществ, образующих газы *in vivo*, такие как воздух, азот, водород или алканы, или галоидированные углеводороды, такие как метилхлорид, перфтороацетон, перфторбутан или т.п., возможно заключённые в микропузырьки или микросферы.

35. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, выбран из группы рекомбинантных или нерекомбинантных нуклеиновых кислот, белков, пептидов или полипептидов, которые непосредственно или косвенно индуцируют *in vivo* образование или накопление агентов, генерирующих сигналы, например, нуклеиновых кислот, которые содержат кодирующие последовательности для экспрессии агентов, генерирующих сигналы, таких как, например, комплексы белков с металлами, предпочтительно дикарбоксилатные белки, лактоферрин или ферритин, или которые регулируют накопление и/или гомеостаз физиологически доступных агентов, генерирующих сигналы, таких как железо-регуляторный белок (IPR), рецептор трансферрина, эритроид-5-аминолевулинат-синтеза.

36. Композиция по одному из пп.29-35, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, находится в виде полимерных и/или неполимерных наночастиц или микрочастиц, имеющих средний размер от 2 нм до 20 мкм или от 2 нм до 5 мкм.

37. Композиция по одному из пп.29-36, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, находится в виде микросфер, макросфер, мицелл или липосом или инкапсулирован в полимерных оболочках.

38. Композиция по одному из пп.29-35, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, находится в виде биологических векторов, например векторов трансфекции, таких как вирусные частицы или вирусы, предпочтительно аденовирусы, аденовирус-ассоциированные вирусы, вирусы простого герпеса, ретровирусы, альфа-вирусы, ареновирусы, вирусы коровьей оспы, вирусы гриппа или вирусы полиомиелита.

39. Композиция по одному из пп.29-35, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, находится в виде агентов, генерирующих сигналы, или клеток, содержащих векторы, клеточных культур, организованных клеточных культур, тканей, органов и не человеческих организмов, которые содержат рекомбинантные нуклеиновые кислоты с кодирующими последовательностями для агентов, генерирующих сигналы.

40. Композиция по одному из пп.29-39, отличающаяся тем, что по меньшей мере один из первого или второго агентов, генерирующих сигналы, находится в виде растворов, суспензий, эмульсий или дисперсий или твёрдых веществ или любых их смесей.

41. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что первый агент, генерирующий сигналы, ковалентно связан со вторым агентом, генерирующим сигналы.

42. Композиция по одному из пп.26-28, отличающаяся тем, что первый агент, генерирующий сигналы, нековалентно связан со вторым агентом, генерирующим сигналы.

43. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что имплантируемое медицинское устройство или его компонент изготовлены из материала, который не обнаруживается по меньшей мере одним из методов визуализации, применяемым в медицинской технологии.

44. Композиция по п.43, отличающаяся тем, что материал представляет собой один или несколько полимеров, например полиуретан, коллагены, альбумин, желатин, гиалуроновую кислоту, крахмал, целлюлозу (метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу), казеин, декстран, полисахариды, фибриноген, поли(D,L-лактид), поли(D,L-лактид-гликолид), полигликолиды, поли(гидроксibuтиллат), полиалкилкарбонаты, полиортоэфир, сложные по-

лизфиры, полигидроксивалерьяновую кислоту, полидиоксанон, полиэтилентерефталат, полималевою кислоту, политартроновую кислоту, полиангидриды, полифосфазены, полиаминокислоты или их сополимеры или любые смеси этих полимеров.

45. Композиция по п.43, отличающаяся тем, что материал представляет собой по меньшей мере один неполимерный материал, выбранный из группы, состоящей из керамики, стекла, металлов, сплавов, костных материалов, камня или минералов.

46. Композиция по п.43, отличающаяся тем, что материал представляет собой смесь неполимерного и полимерного материалов.

47. Композиция по п.43, отличающаяся тем, что материал представляет собой органический, неорганический и смешанный неорганически-органический композиционный материал.

48. Композиция по любому из предыдущих пунктов, отличающаяся тем, что они содержат магний и/или цинк.

49. Имплантируемое медицинское устройство или его компонент, содержащие композицию по одному из пп.1-48.

50. Устройство по п.49, отличающееся тем, что оно представляет собой стент.

51. Устройство по п.50, отличающееся тем, что стент, по меньшей мере, частично содержит покрытие, содержащее частицы магния и/или цинка или частицы сплава, содержащего магний и/или цинк.

52. Устройство по п.50, отличающееся тем, что стент или его часть изготовлены из материала, содержащего магний и/или цинк, или из сплава любого из этих металлов.

53. Устройство по любому из пп.49-52, отличающееся тем, что оно содержит агенты, генерирующие сигналы, в пористой сетке, которая может включать терапевтически активные агенты.

54. Устройство по любому из пп.49-53, отличающееся тем, что композиция содержится в виде покрытия.

55. Способ определения степени высвобождения агента из имплантируемого медицинского устройства или его компонента по любому из пп.49-54, включающий

получение полностью или частично разлагаемого имплантируемого медицинского устройства или его полностью или частично разлагаемого компонента, при этом устройство содержит по меньшей мере один агент, генерирующий сигналы, который обеспечивает непосредственно или косвенно получение сигналов, обнаруживаемых физическим, химическим и/или биологическим методами или методом верификации, включая метод визуализации, и по меньшей мере один терапевтически активный агент, который должен высвобождаться в организме человека или животного, и устройство, по меньшей мере, частично высвобождает терапевтически активный агент(ы) вместе с агентом(ами), генерирующим(и) сигналы, в процессе разложения устройства после введения устройства в организм человека или животного;

определение степени высвобождения терапевтически активного агента(ов) путём обнаружения агента(ов), генерирующего сигналы, при помощи неинвазивных методов визуализации.

56. Способ определения степени высвобождения агента из имплантируемого медицинского устройства или его компонента по любому из пп.49-54, включающий

получение полностью или частично неразлагаемого имплантируемого медицинского устройства или его полностью или частично разлагаемого компонента, при этом устройство содержит по меньшей мере один агент, генерирующий сигналы, который обеспечивает непосредственно или косвенно получение сигналов, обнаруживаемых физическим, химическим и/или биологическим методами или методом верификации, включая метод визуализации, и по меньшей мере один терапевтически активный агент, который должен высвобождаться в организме человека или животного, и устройство, по меньшей мере, частично высвобождает терапевтически активный агент(ы) вместе с агентом(ами), генерирующим(и) сигналы, в процессе разложения устройства после введения устройства в организм человека или животного;

определение степени высвобождения терапевтически активного агента(ов) путём обнаружения агента(ов), генерирующего сигналы, при помощи неинвазивных методов визуализации.

57. Способ по любому из пп.55, 56, отличающийся тем, что по меньшей мере один агент, генерирующий сигналы, связан ковалентно или нековалентно по меньшей мере с одним терапевтически активным агентом.

