República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0806916-6 A2

* B R P I 0 8 0 6 9 1 6 A 2 *

(22) Data de Depósito: 18/01/2008
(43) Data da Publicação: 29/04/2014
(RPI 2260)

(51) Int.Cl.:
A61F 2/30
B22F 3/11

(54) Título: IMPLANTE POROSO, NÃO DEGRADÁVEL FEITO POR MOLDAGEM DE PÓ

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 19/01/2007 US 60/885,706

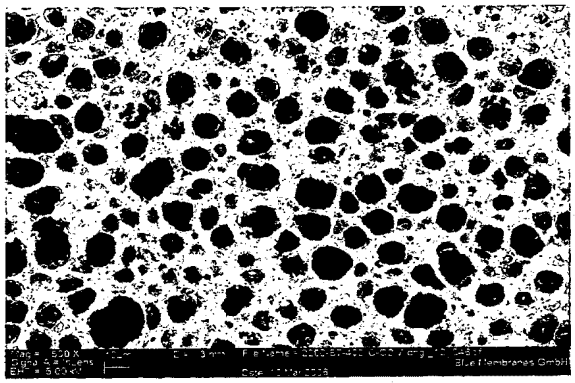
(73) Titular(es): Cinvention AG

(72) Inventor(es): Asgari Sohéil

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2008050590 de 18/01/2008

(87) Publicação Internacional: WO 2008/087214de 24/07/2008



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"IMPLANTE POROSO, NÃO-DEGRADÁVEL FEITO POR MOLDAGEM DE PÓ".**

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a implantes porosos e métodos de fabricação dos mesmos os quais usam técnicas de moldagem de pó.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Implantes são largamente usados como dispositivos de curto prazo ou longo prazo a serem implantados no corpo humano em diferentes campos de aplicação, tais como tratamentos ortopédicos, cardiovasculares ou cirúrgicos reconstrutivos. Tipicamente, implantes são feitos de materiais sólidos, polímeros, cerâmicas ou metais. Para fornecer aperfeiçoamentos do enxerto ou crescimento do tecido circundante ou adesão, ou permitir entrega de fármaco, implantes também foram produzidos com estruturas porosas. Diferentes métodos foram estabelecidos para obter implantes completamente porosos, particularmente no campo de aplicação ortopédica, ou implantes tendo pelo menos superfícies porosas, em que um fármaco pode ser incluído para liberação *in vivo*.

Metalurgia de pó e métodos de formação de pó foram usados para produção de implantes. Por exemplo, US 7.094.371 B2, descreve um processo para fabricação de enxerto ósseo poroso artificial feito de biocerâmicas, tais como hidroxilapatita através da moldagem por extrusão de uma pasta fluida compreendendo pó cerâmico, um sistema de formação de poro desenvolvido por gás e um aglutinante orgânico. US 2006/0239851 A1 e US 2006/0242813 A1 descrevem processos de moldagem por injeção de metal ou pó para a produção de partes metálicas ou cerâmicas ou implantes a partir de misturas injetáveis compreendendo um pó e aglutinantes orgânicos termoplásticos tais como ceras e poliolefinas. Estes processos de moldagem por injeção de pó (PIM) ou moldagem por injeção metálica (MIM) incluem as etapas sequenciais de moldagem por injeção de uma peça verde mais ou menos na forma final da mistura de pó/aglutinante parcialmente fundida, removendo substancialmente o aglutinante para formar uma peça marrom, e posteriormente sinterizando a peça marrom em altas temperaturas para

produzir o produto final. Porosidade pode ser criada nestes métodos pela adição de marcadores de posição, tais como sais inorgânicos ou polímeros os quais têm que ser removidos antes da sinterização.

Os pós metálicos ou cerâmicos usados nestes processos de PIM ou MIM convencionais tipicamente têm tamanhos de partícula na faixa de micrômetro, normalmente de 1 a 300 micrômetros. Após modelamento e remoção do aglutinante, as peças feitas de tais micropartículas têm que ser sinterizadas para formar um produto mecanicamente estável. Sinterização é feita tipicamente a uma temperatura ligeiramente abaixo ou perto do ponto de fusão do material e mantida por um tempo predeterminado, para que as partículas possam formar ligações entre elas e o material seja densificado.

O pedido de patente alemão DE 196 38927 A1 descreve um método para a fabricação de corpos de forma altamente porosa pela moldagem de corpos verdes a partir de misturas de um pó metálico e um material espaçador baseado em partículas de resina carbamida ou melamina, seguida pela sublimação do espaçador e subsequente sinterização do metal. O espaçador pode ser umedecido por solventes inertes e a mistura usada para a moldagem é um aglomerado particulado. Tais misturas essencialmente secas não são tipicamente adequadas para moldagem por injeção ou extrusão, uma vez que as condições de moldagem por extrusão podem levar à pulverização e/ou fusão dos aglomerados particulados.

Há uma necessidade crescente de materiais porosos para fornecer funcionalidade a implantes com propriedades adicionais para liberação de fármaco ou biocompatibilidade potencializada ou similares. As exigências para tais implantes são cada vez mais complexas, porque as propriedades do material devem satisfazer condições por um lado, e por outro lado, a provisão de funções tais como liberação de fármaco necessita que uma quantidade significante de fármaco seja liberada e biodisponível. Por isso, um compartimento ou volume espacial suficientes para dessorção ou deposição do próprio fármaco devem ser fornecidos sem afetar as propriedades construtivas de um implante, particularmente suas propriedades físicas.

Também, há uma necessidade de implantes porosos baseados

em metal, em que o tamanho do poro, a distribuição de poro e o grau de porosidade podem ser ajustados sem deteriorar essencialmente as propriedades físicas e químicas do material. Tipicamente, com grau crescente de porosidade, as propriedades mecânicas, tais como dureza e força diminuem superproporcionalmente. Isto é particularmente desvantajoso em implantes biomédicos, onde a distribuição anisotrópica de poro, tamanhos grandes de poro e um alto grau de porosidade são necessários, embora seja necessária simultaneamente uma alta estabilidade de longo prazo no que diz respeito a estresse biomecânico.

Há adicionalmente uma necessidade de fornecer função de liberação de fármaco e melhorar a disponibilidade do fármaco pelo aumento do volume total do compartimento que contém o fármaco sem afetar adversamente o desenho do dispositivo. Por exemplo, o desenho atual de stents para eluição de fármaco é baseado em estruturas não-porosas que têm de ser revestidas resultando em um aumento da espessura do suporte do stent. Aumento da espessura resulta em propriedades adversas, tais como aumento do perfil dos stents dentro dos vasos-alvo, que pode limitar o uso a grandes vasos, ou que pode ser correlacionado à trombose mecanicamente induzida, relacionada à hemodinâmica.

Além disso, há uma necessidade de implantes para eluição de fármacos que após implante tem que ficar permanentemente no corpo para cumprir, por exemplo, uma função de suporte permanente.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

É um objetivo da invenção fornecer um implante poroso para permitir crescimento de tecido, adesão ou ligação de tecido ou células ou ser capaz de incorporar e/ou liberar um agente benéfico, por exemplo, sendo capaz de liberar ingredientes ativos tais como, por exemplo, um fármaco ou um marcador etc. Outro objetivo da invenção é fornecer implantes com volume de poro suficiente, pelo qual tamanhos de poro são controláveis para incorporação de grandes quantidades de ingredientes ativos.

Métodos de fabricação devem incluir possibilidades de controlar exatamente os tamanhos de poro, propriedades mecânicas e dimensionais,

propriedades químicas e físicas bem como simplificar o processo de fabricação e reduzir os custos de fabricação.

De acordo com um aspecto, a presente invenção fornece um método para a fabricação de um implante poroso ou uma parte do mesmo, tal como uma parte semifinalizada, compreendendo as etapas de fornecimento de uma suspensão compreendendo uma pluralidade de partículas primárias de pelo menos um polímero orgânico; uma pluralidade de partículas secundárias de pelo menos um material baseado em metal; e pelo menos um solvente; em que as partículas primárias e secundárias são substancialmente insolúveis no solvente; moldagem da suspensão para formar um corpo verde compreendendo as partículas primárias incorporadas em uma matriz de partículas secundárias comprimidas; remoção das partículas primárias do corpo verde por decomposição termicamente induzida e/ou evaporação; e sinterização do corpo verde para formar o implante; em que a etapa de remoção das partículas primárias é realizada durante a sinterização.

Diferentes de métodos convencionais que essencialmente necessitam da remoção do aglutinante e outros materiais em uma etapa separada antes da etapa de sinterização em altas temperaturas, ou pelo menos um platô de temperatura durante a sinterização, as modalidades da presente invenção tipicamente usam um procedimento de uma etapa, em que as partículas primárias são decompostas essencialmente durante a sinterização. Isto pode ser feito, por exemplo, essencialmente pelo aquecimento rapidamente e/ou continuamente do corpo formado à temperatura de sinterização, sem etapas de tratamento térmico prévias ou platôs na rampa de aquecimento, isto é, mantendo a temperatura constante a um nível entre a temperatura de secagem e a temperatura de sinterização final por períodos extensos de mais que, por exemplo, 5 minutos.

Rampas de aquecimento adequadas são, por exemplo, de aproximadamente 0,1 K/min até 40 K/min, tal como de aproximadamente 5 K/min até 20 K/min, ou de aproximadamente 15 a 25 K/min, ou de aproximadamente 7 K/min até 10 K/min, ainda mais preferencialmente em aproximadamente

20 K/min. É ainda preferencial, que tais rampas de aquecimento sejam continuamente aplicadas, sem interrupção ou platôs no perfil de temperatura até alcançar a temperatura de sinterização final. A vantagem do aquecimento rápido é - sem referir-se a qualquer teoria específica - que o próprio processo de sinterização se realiza sem alterar significativamente a forma e volume de poro criados pelas partículas termicamente degradáveis. Foi encontrado que uma abordagem em duas etapas com remoção inicial parcial do material termicamente degradável antes da etapa de sinterização final tipicamente resulta na fusão do polímero orgânico e uma redução da viscosidade da mistura, levando a um colapso dos poros maiores. Estes efeitos podem causar uma destruição da estrutura fina e do arranjo das partículas que serão sinterizadas sem afetar significativamente a forma e o tamanho das partículas removíveis.

Em modalidades exemplares da invenção, a suspensão pode ser moldada por compactação, moldagem por injeção, prensagem uniaxial ou biaxial, prensagem isostática, colagem de barbotina, ou moldagem por extrusão. Moldagem por injeção ou moldagem por extrusão são opções preferenciais, por exemplo, suspensões dispersíveis, similares à pasta.

As partículas primárias e secundárias podem ser independentemente selecionadas a partir de pelo menos uma das partículas esféricas, partículas dendríticas, cubos, arames, fibras ou tubos, e as partículas baseadas em metal podem incluir pelo menos de um metal, uma liga metálica, um óxido metálico, um carbeto metálico, um nitreto metálico, ou um semicondutor contendo metal.

Em um aspecto adicional, a presente invenção fornece um implante poroso, produtível pelo método como descrito acima. O implante pode incluir um agente benéfico ou ingrediente ativo, respectivamente, tal como um agente farmacologicamente ativo, um agente diagnosticamente ativo, ou qualquer combinação dos mesmos. Opcionalmente, o implante pode ser agente de eluição ativa, isto é, configurado para liberar pelo menos um ingrediente ativo *in vivo* ou *ex vivo*. O implante pode, por exemplo, ser de uma endoprótese vascular, uma endoprótese intraluminal, um stent, um stent co-

ronário, um stent periférico, um implante cirúrgico ou ortopédico, um auxiliar de fixação ortopédico implantável, uma prótese ortopédica óssea ou prótese articular, um substituto ósseo ou um substituto vertebral na região torácica ou lombar da coluna espinhal; ou um implante odôntico; um coração artificial ou uma parte do mesmo, uma valva cardíaca artificial, um invólucro ou eletrodo de marcapasso cardíaco, um implante subcutâneo e/ou intramuscular, um dispositivo implantável de entrega de fármaco, um microchip, ou agulhas, parafusos, pregos, clipes, ou grampos cirúrgicos implantáveis.

DEFINIÇÕES

Os termos "ingrediente ativo", "agente ativo" ou "agente benéfico" como usados neste pedido incluem qualquer material ou substância que podem ser usados para adicionar uma função ao dispositivo médico implantável. Exemplos de tais ingredientes ativos incluem agentes biologicamente, terapeuticamente ou farmacologicamente ativos, tais como fármacos ou medicamentos, agentes diagnósticos, tais como marcadores, ou agentes absorventes. Os ingredientes ativos podem ser uma parte das partículas primárias ou secundárias, tal como incorporadas no implante ou sendo revestidas em pelo menos uma parte do implante. Agentes biologicamente ou terapeuticamente ativos compreendem substâncias que são capazes de fornecer um efeito terapêutico, fisiológico e/ou farmacológico direto ou indireto em um organismo humano ou animal. Um agente terapeuticamente ativo pode incluir um fármaco, pró-fármaco ou até um grupo-alvo ou um fármaco compreendendo um grupo-alvo. Um "ingrediente ativo" de acordo com a presente invenção pode incluir ainda um material ou substância que pode ser ativada fisicamente, por exemplo, por radiação, ou quimicamente, por exemplo, por processos metabólicos.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A figura 1 mostra esquematicamente um implante tubular na mão esquerda (10) de uma modalidade exemplar, e uma ampliação parcial da estrutura do mesmo que ilustra uma estrutura que é composta de ou fabricada de uma pluralidade de partículas esféricas (20) vazias maiores circundantes (30) deixadas por partículas removidas.

A figura 2 mostra esquematicamente uma orientação tridimensional das partículas esféricas (20) vazias maiores circundantes (30) deixadas por partículas removidas.

A figura 3 mostra uma imagem de microscopia de varredura por emissão de campo (FESEM) de um corpo moldado produzido de acordo com o Exemplo 3 em ampliação de 500 vezes.

A figura 4 mostra uma imagem de FESEM de um corpo moldado produzido de acordo com o Exemplo 4 em ampliação de 500 vezes.

A figura 5 mostra uma imagem de FESEM de um corpo moldado produzido de acordo com o Exemplo 5 em ampliação de 500 vezes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DAS MODALIDADES EXEMPLARES DA PRESENTE INVENÇÃO

Sem desejar estar ligado a qualquer teoria particular, foi encontrado que por moldagem das suspensões de partículas poliméricas e partículas baseadas em metal sob pressões suficientemente altas, os dispositivos implantáveis porosos mecanicamente estáveis podem ser produzidos, que podem ser facilmente funcionalizados, por exemplo, para a eluição de fármacos ou para melhorar a visibilidade do implante no corpo. O uso de nanopartículas como as partículas baseadas em metal em vez de micropartículas convencionalmente usadas pode fornecer estabilidade mecânica suficiente, para que após a sinterização, implantes altamente porosos possam ser obtidos em geometrias complexas que têm estabilidade mecânica suficiente para ser usado, até sob altas tensões. Pelos métodos como descrito neste pedido, implantes porosos podem ser produzidos em qualquer forma desejada pela compactação e sinterização das suspensões dispersíveis de partículas poliméricas e partículas baseadas em metal para produzir implantes em uma substancial forma final.

Uma ampla variedade de procedimentos de moldagem por compactação pode ser usada.

Partículas baseadas em metal

De acordo com as modalidades da presente invenção, a estrutura de implante básica pode ser feita a partir de partículas baseadas em me-

tal, que podem formar uma matriz na qual as partículas poliméricas orgânicas biodegradáveis são incorporadas. Partículas baseadas em metal podem ser selecionadas a partir de materiais inorgânicos, tais como metais ou cerâmicas ou qualquer mistura dos mesmos para fornecer o corpo estrutural do implante, e não são tipicamente biodegradáveis por si mesmos.

As partículas baseadas em metal, por exemplo, podem ser selecionadas a partir de metais de valência zero, ligas metálicas, ligas com memória de forma, óxidos metálicos, carbetos metálicos, nitretos metálicos, e fases misturadas dos mesmos, tais como oxicarbonitretos, oxicarbetos etc. Estas partículas baseadas em metal podem incluir aqueles dos grupos principais do sistema periódico de elementos, por exemplo, metais alcalinos ou alcalino-terrosos, tais como magnésio, cálcio, lítio, ou metais de transição, tais como titânio, zircônio, háfnio, vanádio, nióbio, tântalo, cromo, molibdênio, tungstênio, manganês, rênio, ferro, cobalto, níquel; os metais nobres, tais como ouro, prata, rutênio, ródio, paládio, ósmio, irídio, platina, cobre; ou metais terras-raras tais como por exemplo, lantânio, ítrio, cério, neodímio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, ou hôlmio. Também aço inoxidável, ligas com memória, tais como nitinol, liga de níquel titânio, substância óssea natural ou sintética, imitação óssea baseada em carbonatos de metais alcalino-terrosos, tais como carbonato de cálcio, carbonato de magnésio, carbonato de estrôncio, e qualquer combinação dos mesmos pode ser usada.

Em modalidades exemplares da presente invenção, os implantes podem ser formados com o uso de, como as partículas baseadas em metal, por exemplo, aço inoxidável, ligas de aço radiopacas baseadas em platina, chamadas de PERSS (ligas de aço inoxidável radiopacas potencializadas pela platina), ligas de cobalto, ligas de titânio, ligas de alta fusão, por exemplo, baseadas em nióbio, tântalo, tungstênio e molibdênio, ligas de metais nobres, ligas de nitinol bem como ligas de magnésio e misturas dos acima mencionados.

Adicionalmente materiais exemplares adequados de partículas baseadas em metal podem ser 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 (aço inoxidável sem níquel); ligas de cobalto, tais como Co-20Cr-15W-10Ni ("L605" ASTM F 90), Co-20Cr-35Ni-10Mo ("MP35N" ASTM F 562), Co-20Cr-16Ni-16Fe-7Mo ("Phynox" ASTM F 1058). Exemplos de ligas de titânio exemplares incluem titânio CP (ASTM F 67, Grau 1), Ti-6Al-4V (alfa/beta ASTM F 136), Ti-6Al-7Nb (alfa/beta ASTM F 1295), Ti-15Mo (grau beta ASTM F 2066); ligas de metais nobres, tais como ligas contendo irídio, tais como Pt-10Ir; ligas de nitinol, tais como martensítica, nitinois superelásticos e trabalháveis a frio (preferencialmente 40%) e ligas de magnésio, tais como Mg-3 Al-1Z.

As partículas baseadas em metal podem ser usadas na forma de pós, que são, por exemplo, obteníveis por métodos convencionais tais como métodos eletroquímicos ou eletrolíticos, métodos de pulverização, tais como um processo de eletrodo rotatório que pode levar a partículas esféricas, ou redução química em fase gasosa, pirólise em chama, métodos por plasma, métodos de cisalhamento por alta energia ou de precipitação.

Em modalidades exemplares da invenção, as partículas baseadas em metal podem ter uma forma como desejada, por exemplo, selecionada a partir de partículas esféricas, partículas dendríticas, cubos, arames, fibras ou tubos.

Em modalidades adicionais exemplares, as partículas baseadas em metal dos materiais acima mencionados podem incluir nano- ou micropartículas cristalinas, nanofibras ou nanofios. Sem desejar estar ligado a qualquer teoria particular, partículas nanodimensionadas ou nanopartículas ultrafinas como as partículas baseadas em metal são particularmente úteis para fabricação de implantes da invenção.

As partículas baseadas em metal úteis de acordo com a invenção podem ter um tamanho médio de partícula (D50) de aproximadamente 0,5 nm a 500 µm, preferencialmente abaixo de aproximadamente 1.000 nm, tal como de aproximadamente 0,5 nm a 1.000 nm, ou abaixo de 900 nm, tal como de aproximadamente 0,5 nm a 900 nm, ou de aproximadamente 0,7 nm a 800 nm.

Distribuições de tamanho de partícula D50 preferenciais podem estar em uma faixa de aproximadamente 10 nm até 1000 nm, tal como entre 25 nm e 600 nm ou até entre 30 nm e 250 nm. Tamanhos de partícula e a distribuição de partícula de partículas nanodimensionadas podem ser determinados por métodos espectroscópicos, tais como espectroscopia de fotocorrelação, ou por difração luminosa ou técnicas de raio laser.

Os compostos baseados em metal podem ser encapsulados ou revestidos em partículas poliméricas no processo da presente invenção. As partículas baseadas em metal também podem compreender diferentes misturas de partículas baseadas em metal, particularmente tendo especificações diferentes, isto é, propriedades químicas e/ou físicas diferentes, conforme as propriedades desejadas do implante a ser produzido. As partículas baseadas em metal podem ser usadas na forma de pós, na forma de sois, partículas coloidais, dispersões ou suspensões.

Em modalidades exemplares, particularmente para implantes com propriedades magnéticas ou sinalizadoras em geral, metais ou ligas magnéticas, tais como ferritas, por exemplo, óxido de ferro gama, magnetita ou ferritas de Co, Ni, Mn podem ser selecionados como pelo menos uma parte das partículas baseadas em metal usadas. Materiais que têm propriedades sinalizadoras são aqueles materiais que, quando implantados no corpo humano ou animal, podem produzir um sinal que é detectável por métodos de visualização, tais como raios X, ressonância magnética nuclear, cintilografia, etc.

Nanopartículas de semicondução também podem ser usadas como pelo menos uma parte das partículas baseadas em metal em algumas modalidades, tais como por exemplo, semicondutores de grupos II a VI, grupos III a V, ou grupos IV do sistema periódico. Semicondutores adequados dos Grupos II a VI são, por exemplo, MgS, MgSe, MgTe, CaS, CaSe, CaTe, SrS, SrSe, SrTe, BaS, BaSe, BaTe, ZnS, ZnSe, ZnTe, CdS, CdSe, CdTe, HgS, HgSe, HgTe, ou misturas dos mesmos. Exemplos de semicondutores do grupo III a V são GaAs, GaN, GaP, GaSb, InGaAs, InP, InN, InSb, InAs, AlAs, AlP, AlSb, AlS, ou misturas dos mesmos. Exemplos de semiconduto-

res do grupo IV são germânio, chumbo e silício. Os semicondutores também podem ser usados na forma de partículas de núcleo externo. Combinações de alguns dos semicondutores precedentes também podem ser usadas. O complexo formado com as nanopartículas baseadas em metal também pode ser usado pelo menos como aparte das partículas baseadas em metal, por exemplo, são chamadas configurações de núcleo externo, como descrito explicitamente por Peng et al., "Epitaxial Growth of Highly Luminescent CdSe/CdS Core/Shell Nanoparticles with Photo stability and Electronic Accessibility", Journal of American Chemistry Society, (1997) 119:7019-7029. Preferenciais em algumas modalidades, podem ser nanopartículas semicondutoras selecionadas daquelas como listadas acima, tendo um núcleo com um diâmetro de aproximadamente 1 a 30 nm, tal como de aproximadamente 1 a 15 nm, sobre as quais ainda nano-partículas semicondutoras de aproximadamente 1 a 50 monocamadas, tais como aproximadamente 1 a 15 monocamadas são cristalizadas como um envoltório. Núcleo e envoltório podem estar presentes em quase qualquer combinação dos materiais como descrito acima, preferenciais em algumas modalidades são CdSe e CdTe como núcleo e CdS e ZnS como envoltório em tais partículas.

Em uma modalidade adicional da invenção, as partículas baseadas em metal podem ser selecionadas devido a suas propriedades absorventes de radiação em uma faixa de comprimento de onda de radiação gama até a radiação de micro-ondas, ou devido à sua propriedade de emitir radiação, particularmente na região de 60 nm ou menos. Selecionando adequadamente as partículas baseadas em metal, o processo inventivo pode levar à produção de implantes tendo propriedades óticas não-lineares, por exemplo, materiais que bloqueiam a radiação infravermelha de comprimentos de onda específicos, adequados para marcar alvos ou para implantes terapêuticos absorverem radiação, que podem ser usados por exemplo, na terapia de câncer.

Em modalidades exemplares, as partículas baseadas em metal, seus tamanhos de partícula e seu diâmetro de núcleo e envoltório são selecionados a partir de compostos emissores de fóton, tais que a emissão está

na faixa de 20 nm a 1000 nm, ou é selecionada a partir de uma mistura de partículas adequadas que emitem fótons de comprimentos de onda diferenciados quando expostas à radiação. Em uma modalidade exemplar, partículas fluorescentes baseadas em metal as quais são selecionadas não precisam ser apagadas.

Partículas poliméricas orgânicas

Para criar a porosidade nos implantes das modalidades da invenção, partículas poliméricas orgânicas formadoras de poro podem ser introduzidas nas partículas baseadas em metal durante a moldagem, as quais são posteriormente removidas durante a sinterização. O espaço livre deixado pelas partículas poliméricas removidas pode definir essencialmente os poros, seu número e tamanho e dessa forma a porosidade total do implante. Em essência, as partículas poliméricas servem de espaçadores ou moldes para um espaço ou poro oco durante a moldagem do corpo verde, que define os compartimentos ou seções porosos em forma e tamanho do espaço livre criado após remoção das partículas poliméricas. As partículas poliméricas orgânicas para serem introduzidas nas partículas baseadas em metal podem ter qualquer forma desejada, tal como partículas esféricas, cúbicas, dendríticas ou fibrosas ou qualquer mistura das mesmas.

Nas modalidades da invenção, as partículas poliméricas orgânicas formadoras do poro podem ser termicamente degradáveis, vaporizáveis, isto é, podem substancialmente ser decompostas completamente sob condições de temperaturas elevadas durante a sinterização.

Polímeros que podem ser usados para as partículas poliméricas incluem, por exemplo, poli(met)acrilato, poliéster não-saturado, poliéster saturado, poliolefinas, tais como polietileno, polipropileno, polibutileno, resinas alcido, epóxi-polímeros ou resinas, poliamida, poli-imida, polieterimida, poliamidaimida, poliesterimida, poliéster de amida imida, poliuretano, policarbonato, poliestireno, polifenol, éster de polivinil, polissilicone, poliacetal, acetato celulósico, cloreto de polivinila, acetato de polivinila, álcool polivinílico, polissulfona, polifenilsulfona, polieterssulfona, policetona, polietercetona, polibenzimidazol, polibenzoxazol, polibenzotiazol, polifluorcarbonos, polifenileno

éter, poliarilato, polímeros cianatoéster, e misturas ou copolímeros de qualquer um dos precedentes são partículas poliméricas preferenciais.

Em certas modalidades, as partículas poliméricas formadoras de poro podem ser selecionadas a partir de poli(met)acrilatos baseados em mono(met)acrilato, di(met)acrilato, tri(met)acrilato, tetra-acrilato e pentacrilato; bem como misturas, copolímeros e combinações de qualquer um dos precedentes.

Materiais adequados para uso nas partículas poliméricas orgânicas também podem incluir polímeros biodegradáveis, por exemplo, polímero baseado em ácido láctico, tal como PLA ou PGLA ou similares, também proteína, que são também termicamente degradáveis. Materiais exemplares incluem colágeno, albumina, gelatina, ácido hialurônico, amido, celulose, metil celulose, hidroxipropil celulose, hidroxipropilmetil celulose, ftalato de carboximetil celulose, caseína, dextrana, polissacarídeo, fibrinogênio, poli (caprolactona) (PCL), poli(D,L-lactídeo) (PLA), poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo), poli(glicolídeo), poli(hidroxibutilato), poli(carbonato de alquila), poli(ortoéster), poliéster biodegradável, poli-iminocarbonatos, poli(ácido hidroxivalérico), polidioxanona, poli(etileno tereftalato), poli(ácido málico), poli(ácido tartrônico), polianidridos biodegradáveis, polifosfazena, poli (aminoácido), e copolímeros dos mesmos, tais como poli(carbonato de L-lactídeo-co-trimetileno) ou poli(L-lactídeo-co-D, L-lactídeo). Em modalidades exemplares, as partículas poliméricas podem incluir polímeros biodegradáveis sensíveis ao pH, tais como, por exemplo, poli(ácido acrílico), poli(ácido de metil acrílico) e seus copolímeros e derivados, homopolímeros, tais como poli(ácido amino carboxílico), polissacarídeos, tais como celuloseacetatoftalato, hidroxipropilmetilceluloseftalato, hidroxipropilmetilcelulosessuccinato, celuloseacetatotrimelitato, quitosana.

Sem referir-se a uma teoria específica, foi encontrado que a forma e o tamanho das partículas poliméricas formadoras de poro podem resultar em uma reprodutível e racionalmente designável estrutura final do corpo do implante sinterizado. Por exemplo, usar partículas poliméricas fibrosas pode fornecer cavidades fibrosas ou compartimentos ou seções ocos

dentro do implante sinterizado, e o uso de partículas esféricas tipicamente fornece cavidades essencialmente esféricas, pelas quais a mistura de ambos os tipos de entidades particuladas pode resultar na formação tanto de cavidades fibrosas como esféricas, compartimentos, por exemplo, porosos ou seções de uma geometria mais complexa.

Moldagem

Para moldar as partículas em uma forma desejada, uma suspensão das partículas pode ser formada. Em modalidades exemplares da presente invenção, as partículas baseadas em metal e as partículas poliméricas orgânicas podem ser suspensas em um solvente adequado, para formar uma suspensão ou uma pasta, isto é, uma dispersão de ambos os tipos de partícula em um meio líquido, dispersível. Dessa forma, o solvente deveria ser inerte, isto é, tem que ser selecionado tal que as partículas baseadas em metal e as partículas poliméricas sejam substancialmente insolúveis no solvente, e o solvente não deveria degradar as partículas biocorrosivas baseadas em metal.

Suspensões moldáveis podem incluir, dependendo das partículas selecionadas, solventes, tais como álcoois, éteres, hidrocarbonetos ou água. Exemplos incluem metanol, etanol, N-propanol, isopropanol, butoxidiglicol, butoxietanol, butóxi-isopropanol, butoxipropanol, álcool n-butilíco, álcool t-butílico, butileno glicol, butil octanol, dietileno glicol, dimetoxidiglicol, dimetil éter, dipropileno glicol, etoxidiglicol, etoxietanol, etil hexano diol, glicol, hexano diol, 1,2,6-hexano triol, álcool hexílico, hexileno glicol, isobutóxi propanol, isopentildiol, 3-metoxibutanol, metoxidiglicol, metoxietanol, metóxi-isopropanol, metoximetilbutanol, metóxi PEG 10, metilal, hexil metil éter, metil propanodiol, neopentil glicol, PEG 4, PEG 6, PEG 7, PEG 8, PEG 9, metil éter de PEG-6, pentileno glicol, PPG-7, PPG-2-butetil-3, PPG-2 butil éter, PPG-3 butil éter, metil éter de PPG-2, metil éter de PPG-3, propil éter de PPG-2, propanodiol, propileno glicol, propileno glicol butil éter, propileno glicol propil éter, tetra-hidrofurano, trimetil hexanol, fenol, benzeno, tolueno, xileno; bem como água, se necessária, misturada com dispersantes, tensoativos ou outros aditivos e misturas das substâncias supracitadas. Em algu-

mas modalidades, é adequado usar nitrogênio líquido ou dióxido de carbono como um solvente.

Além disso, um agente umidificante pode ser adicionado às partículas baseadas em metal ou à suspensão moldável, por exemplo, Byk P-104 (BYK-Chemie, Germany), para melhorar a dispersibilidade das partículas nanodimensionadas.

A suspensão moldável pode ter no mínimo 50% em peso de conteúdos sólidos das partículas baseadas em metal, tais como aproximadamente 60 a 80% em peso, e não mais de 40% em peso dos conteúdos sólidos das partículas poliméricas. O conteúdo de solvente na suspensão tipicamente não excede 50% em peso da composição moldável, tal como 30% em peso ou menos de 10% em peso. A suspensão pode ser viscosa, tal como similar à pasta. Viscosidades típicas (a 20°C) da suspensão moldável podem estar acima de aproximadamente 10^3 mPa.s, por exemplo, em aproximadamente 10^3 a 10^{10} mPa.s, tal como aproximadamente 10^3 a 10^6 mPa.s, ou em aproximadamente 10^4 a 10^5 mPa.s.

Preparação da suspensão pode ser realizada aplicando processos convencionais para obter suspensões substancialmente homogêneas. Em algumas modalidades, pode ser preferencial não usar qualquer solvente, mas misturar as partículas baseadas em métodos secos e moldar o implante a partir de uma mistura de pó substancialmente seca.

Várias técnicas convencionais de moldagem podem ser usadas nas modalidades da presente invenção para moldagem do implante. Tais técnicas de moldagem incluem, por exemplo, moldagem por injeção, moldagem por compressão, compactação, prensagem seca, prensagem isostática fria, prensagem quente, prensagem uniaxial ou biaxial, moldagem por extrusão, distribuição de gel, colagem de barbotina e colagem em fita.

Um dispositivo de compactação adequado que alcança forças de compactação uniformes é uma prensa de moldagem de matriz por flutuação. A pressão de compactação determina a densidade do corpo verde moldado e o implante final. Se a pressão de compactação for muito baixa, o corpo verde e o implante podem ter uma densidade menor do que a deseja-

da e não alcançar a forma final desejada. O corpo verde moldado ou o implante final podem delaminar-se e resultarem em um material que é defeituoso para uso desejado se a pressão de compactação for muito alta.

A pressão de compactação adequada nas modalidades da presente invenção pode estar na faixa de aproximadamente 6,89 MPa (aproximadamente 1.000 psi) a 138 MPa (20.000 psi), tal como de aproximadamente 34,5 MPa (aproximadamente 5.000 psi) a 103,4 MPa (15.000 psi), ou aproximadamente 68,9 MPa (aproximadamente 10.000 psi).

O tempo de compactação pode ser prontamente determinado pelo operador dependendo da pressão de compactação selecionada. O tempo de compactação, por exemplo, pode estar na faixa de aproximadamente 60 segundos a 10 segundos para pressões de compactação na faixa de $6,89 \times 10^7$ Pa a $1,03 \times 10^7$ Pa (10.000 psi a 15.000 psi), respectivamente, e 30 segundos para uma pressão de compactação de $8,27 \times 10^7$ Pa (12.000 psi). Por exemplo, para produzir implantes na forma semifinal de acordo com a invenção, isto é, um implante que é dimensionalmente quase idêntico ao corpo verde moldado, a compactação é realizada por um tempo suficiente para compactar o precursor para formar um implante moldado que tem uma densidade predeterminada, por exemplo, de aproximadamente 1,0 g/cm^3 a 10,5 g/cm^3. A pressão de compactação e tempo selecionados pelo operador podem ser dependentes do tamanho da peça finalizada. Geralmente, quando o tamanho da peça aumenta, pressão de compactação e/ou tempo de compactação aumentam.

Outro aspecto inclui as exigências para a estabilidade mecânica do implante final. Por exemplo, para stents é desejável ter uma densidade maior das partículas e um corpo de implante mais compacto para permitir estabilidade eletromecânica suficiente para dobra em cateteres de balão e expansão subsequente durante o uso desejado.

Os moldes podem ser selecionados como desejado, adequados para o projeto específico de qualquer implante. Os dispositivos médicos implantáveis a serem escolhidos não são limitados a qualquer tipo particular de implante, para que, por exemplo, porém não exclusivamente, o implante

produtível pelas modalidades do método da presente invenção possam incluir endopróteses de vasos, endopróteses intraluminais, stents, stents coronários, stents periféricos, marcapassos ou partes dos mesmos, implantes cirúrgicos e ortopédicos com objetivos temporários, tais como inserções de soquete articulares, parafusos, chapas, pregos cirúrgicos, auxiliares de suporte ortopédico implantáveis, implantes cirúrgicos e ortopédicos, tais como próteses ósseas ou articulares, articulações de joelho ou quadril, por exemplo, artificiais, canais de corpo vertebral e ósseo, corações artificiais ou partes dos mesmos, valvas cardíacas artificiais, invólucros de marcapasso cardíaco, eletrodos, implantes subcutâneos e/ou intramusculares, repositórios ou microchips de substância ativa ou similares, também agulhas de injeção, tubos ou partes de endoscópio.

Com o processo de modalidades exemplares da presente invenção, implantes podem ser fabricados, por exemplo, em uma parte sem emenda ou com emendas de múltiplas partes. Os implantes ou partes dos mesmos, tais como partes semifinalizadas, podem ser fabricadas na forma desejada usando técnicas convencionais de fabricação de implante. Por exemplo, métodos de fabricação adequados podem incluir, mas não são limitados a, corte a raio laser, gravação química, selagem de tubos, ou selagem de folhas planas, rotação das folhas e, como uma opção adicional, soldagem ou colagem das folhas, por exemplo, para formar stents tubulares. Outras técnicas de fabricação incluem usinagem por descarga de eletrodo ou moldagem do implante inventivo com o desenho desejado. Uma opção adicional é soldar ou colar seções individuais do implante em conjunto.

Projeto de poro

Sem referir-se a uma teoria específica, foi encontrado que a forma e o tamanho das partículas poliméricas degradáveis podem resultar em uma reprodutível e racionalmente designável estrutura do implante após decomposição ou remoção das partículas poliméricas. Por exemplo, uso de partículas poliméricas fibrosas pode resultar na formação de cavidades fibrosas, ou uso de partículas cúbicas pode resultar na formação de cavidades cúbicas dentro dos implantes. Uso de partículas esféricas pode resultar

em cavidades esféricas, pelo qual a mistura de entidades de tipos de partículas diferentes resulta em combinações ou formações mais complexas de cavidades fibrosas e esféricas, por exemplo, redes porosas abertas.

O desenho de poros, tamanhos de poro, formas e volume de poro, dependem do implante e seu uso desejado bem como a função de implante. A pessoa versada pode determinar facilmente a quantidade de partículas poliméricas orgânicas necessária para obter um volume específico de poros deixados no implante após remoção do polímero. Volumes de poro podem ser aumentados pelo uso de partículas poliméricas maiores ou aumentando a quantidade total de partículas poliméricas menores. Dependendo do uso desejado e exigências funcionais em algumas modalidades, também pode ser necessário ajustar o tamanho das partículas baseadas em metal a fim de obter um tamanho de granulação adequado do implante e aumentar a integridade estrutural. A seleção do tamanho de partículas poliméricas também pode determinar o tamanho resultante dos poros dentro do implante. Para as partículas poliméricas, partículas esféricas podem ser selecionadas com um tamanho de aproximadamente 2 nm até 5.000 µm, tal como de aproximadamente 10 nm até 1.000 nm ou de aproximadamente 100 nm até 800 nm. Em algumas modalidades, uma estrutura de porosidades hierárquicas pode ser obtida pela combinação de tamanhos ou formas diferentes de partículas poliméricas. Em algumas modalidades, partículas poliméricas fibrosas podem ser usadas, por exemplo, tendo uma espessura de aproximadamente 1 nm a 5.000 µm, tal como de aproximadamente 20 nm a 1.000 nm, ou de aproximadamente 50 nm a 600 µm. O tamanho de partículas fibrosas pode ser de aproximadamente 100 nm a 10.000 µm, tal como de aproximadamente 100 nm a 1.000 µm ou de aproximadamente 200 nm a 1.000 nm. Em algumas modalidades exemplares, partículas poliméricas esféricas e fibrosas podem ser combinadas.

Uma pessoa versada na técnica pode calcular facilmente a proporção de ambos os tipos de partícula com base nas densidades das partículas baseadas em metal e de partículas poliméricas. Para aumentar a estabilidade mecânica e a integridade estrutural do implante, a proporção dos

tamanhos de partícula de ambos os tipos de partícula pode ser ajustada. Em algumas modalidades, uma proporção de tamanho D50 de partículas baseadas em metal versus partículas poliméricas pode ser de aproximadamente 1:1, ou aproximadamente 2:1, ou aproximadamente 5:1. Em outras modalidades, pode ser mais adequado usar as partículas em uma proporção de aproximadamente 1:2, ou de aproximadamente 1:5 ou 1:20, ou 1:30. Qualquer outra proporção pode ser adequada de acordo com a invenção, dependendo do implante final e a forma, função e propriedades mecânicas desejadas.

Sinterização

Após moldar a suspensão em um corpo verde compreendendo as partículas poliméricas incorporadas em uma matriz de partículas baseadas em metal, uma etapa de sinterização é aplicada nas modalidades do método da invenção. Sinterização é tipicamente realizada em uma temperatura ligeiramente abaixo ou perto do ponto de fusão do material e mantida por um período de tempo predeterminado, para que as partículas baseadas em metal possam formar ligações entre elas para melhorar a estabilidade mecânica. Opcionalmente e dependendo dos materiais, as proporções de quantidade dos mesmos usadas e as condições de moldagem, o material pode ser densificado na sinterização. Em uma modalidade exemplar da invenção, a remoção das partículas poliméricas ocorre durante ou substancialmente simultânea à sinterização, respectivamente.

Sinterização de materiais nanoparticulados baseados em metal permite utilizar temperaturas menores em comparação com a soldagem metálica convencional ou métodos de moldagem por injeção metálica que tipicamente usam partículas mícron-dimensionadas. As temperaturas de sinterização e remoção das partículas poliméricas podem estar na faixa de 100°C a 1500°C, preferencialmente na faixa de 300°C a 800°C, e particularmente na faixa de 400°C a 600°C.

Durante o tratamento térmico, as partículas poliméricas formadoras de poro podem ser termoliticamente degradadas ou decompostas. A integridade estrutural e a homogeneidade do implante de óxido metálico ou

metálico poroso obtido também podem depender da seleção de rampas de aquecimento apropriadas e o tempo de duração do processo térmico. Os parâmetros podem ser selecionados pelo operador de acordo com as exigências do implante final.

Para obter o implante final, um tratamento térmico pode ser usado para remover as partículas poliméricas e sinterizar as partículas baseadas em metal em um procedimento essencialmente de uma etapa que produz um implante metálico sinterizado que tem uma estrutura porosa. Métodos convencionais tipicamente usam um tratamento térmico de duas etapas para remover, por exemplo, um aglutinante substancialmente completamente orgânico a uma temperatura relativamente menor do que a etapa de sinterização atual necessita, que é realizada posteriormente após significativamente aumentar mais a temperatura. Tais procedimentos de duas etapas incluem métodos onde o corpo verde é aquecido com uma primeira rampa de calor a uma temperatura inicial (temperatura de platô) mantida por um certo período de tempo para evaporar o espaçador ou aglutinante, e então, aumento da temperatura com uma segunda rampa de calor a uma segunda temperatura para sinterizar os metais.

Nas modalidades da invenção, um procedimento de uma etapa para remoção de orgânicos e sinterização é preferencial, isto é, um procedimento usando uma rampa única para aumentar a temperatura até a temperatura de sinterização, substancialmente sem platôs no perfil de temperatura, como descrito acima e com as rampas de aquecimento como descrito acima. Por exemplo, uma rampa de aquecimento adequada pode ser até aproximadamente 25 K/min, por exemplo, 20 K/min, 15 K/min, ou em algumas modalidades até abaixo de aproximadamente 7 K/min, tal como abaixo de aproximadamente 3 K/min.

Dependendo do material de implante final desejado, o tratamento térmico pode ser feito em uma atmosfera de gás inerte, por exemplo, para evitar a oxidação do metal ou para evitar contaminações. Gases inertes adequados incluem, por exemplo, nitrogênio, SF_6, gases nobres como argônio, hélio ou qualquer mistura dos mesmos. Também, atmosferas reativas

durante a sinterização podem ser usadas, por exemplo, para facilitar a decomposição das partículas poliméricas, por exemplo, atmosferas oxidantes compreendendo, por exemplo, oxigênio, monóxido de carbono, gás carbônico, ou óxido de nitrogênio. Além disso, pode ser preferencial misturar a atmosfera inerte com gases reativos, por exemplo, hidrogênio, amônia, hidrocarbonetos alifáticos saturados C_1-C_6, tais como metano, etano, propano e butano, ou misturas dos mesmos.

Em certas modalidades, é preferencial que a atmosfera durante o processo seja substancialmente livre de oxigênio. O conteúdo de oxigênio pode estar abaixo de aproximadamente 10 ppm, ou até abaixo de 1 ppm.

Modificação funcional

Modificação funcional pode ser feita, por exemplo, pela incorporação de um ingrediente ativo nos poros da estrutura do implante. O ingrediente ativo pode ser configurado para ser liberado a partir do implante *in vivo* ou *ex vivo*, por exemplo, para fornecer um implante de eluição de fármaco. Em outras modalidades exemplares, modificação funcional pode envolver revestimento parcialmente ou completamente do implante produzido com um ingrediente ativo. Ingredientes ativos podem compreender agentes terapeuticamente ativos, tais como fármacos ou medicamentos, agentes diagnósticos, tais como marcadores, ou agentes absorventes. Em modalidades adicionais exemplares, os agentes terapeuticamente ativos, diagnósticos ou absorventes podem ser parte das partículas baseadas em metal e dessa forma uma parte do corpo do implante.

Agentes terapeuticamente ativos adequados para serem incorporados no implante ou para serem revestidos em pelo menos uma parte do implante, de acordo com a presente invenção, são preferencialmente agentes terapeuticamente ativos que são capazes de fornecer o efeito terapêutico, fisiológico e/ou farmacológico direto ou indireto em um organismo humano ou animal. Em uma modalidade alternativa, o ingrediente ativo também pode ser um composto para fins agrícolas, por exemplo, um fertilizante, pesticida, microbiocida, herbicida, algicida etc. O agente terapeuticamente ativo pode ser um fármaco, pró-fármaco ou até um grupo-alvo ou um fármaco

compreendendo um grupo-alvo.

Os ingredientes ativos podem estar em forma cristalina, polimorfa ou amorfa ou qualquer combinação das mesmas a fim de serem usados na presente invenção.

Agentes adequados terapeuticamente ativos podem ser selecionados a partir do grupo de inibidores enzimáticos, hormônios, citocinas, fatores de crescimento, ligantes ao receptor, anticorpos, antígenos, agentes de ligação iônica, tais como éteres de coroa e compostos quelantes, ácidos nucleicos complementares substanciais, proteínas de ligação ao ácido nucleico incluindo fatores de transcrição, toxinas etc. Exemplos de tais agentes ativos são, por exemplo, citocinas, tais como eritropoietina (EPO), trombopoietina (TPO), interleucinas (incluindo IL-1 a IL-17), insulina, fatores de crescimento similares à insulina (incluindo IGF-1 e IGF-2), fator de crescimento epidérmico (EGF), fatores de crescimento transformador (incluindo TGF-alfa e TGF-beta), hormônio de crescimento humano, transferrina, lipoproteínas de baixa densidade, lipoproteínas de alta densidade, leptina, VEGF, PDGF, fator neurotrófico ciliar, prolactina, hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), calcitonina, gonadotropina coriônica humana, cortisol, estradiol, hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio estimulante da tireoide (TSH), hormônio luteinizante (LH), progesterona, testosterona, toxinas incluindo ricina e agentes ativos adicionais, tais como aqueles incluídos em Physician's Desk Reference, 58th Edition, Medical Economics Data Production Company, Montvale, N.J., 2004 e o Merck Index, 13th Edition (particularmente páginas Ther-1 a Ther-29).

Em uma modalidade exemplar, o agente terapeuticamente ativo é selecionado a partir do grupo de fármacos para a terapia de doenças oncológicas e alterações celulares ou teciduais. Agentes terapêuticos adequados são, por exemplo, agentes antineoplásicos, incluindo agentes alquilantes, tais como sulfonatos de alquila, por exemplo, bussulfano, improssulfano, pipossulfano, aziridinas, tais como benzodepa, carboquona, meturedepa, uredepa; etilenoimina e metilmelaminas, tais como altretamina, trietileno melamina, trietileno fosforamida, trietileno tiofosforamida, trimetilolmelamina; chamadas mostardas nitrogenadas, tais como clorambucil, clornafazina, ci-

clofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto mecloretaminóxido, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, uracil mostarda; compostos nitrosos de uréia, tais como carmustina, clorozotocina, fotenmustina, lomustina, nimustina, ranimustina; dacarbazina, manomustina, mitobranitol, mitolactol; pipobromano; doxorrubicina e cisplatina e seus derivados, etc combinações e/ou derivados de quaisquer dos precedentes.

Em uma modalidade exemplar adicional, o agente terapeuticamente ativo é selecionado a partir do grupo de agentes antivirais e antibacterianos, tais como aclacinomicina, actinomicina, antramicina, azasserina, bleomicina, cuctinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicinas, ductinomicina, daunorrubicina, 6-diazo-5-oxn-1-norieucina, doxorrubicina, epirrubicina, mitomicinas, ácido micofenólico, mogalumicina, olivomicina, peplomicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina, aminoglicosídeos ou polienos ou antibióticos macrolídeos, etc combinações e/ou derivados de quaisquer dos precedentes.

Em uma modalidade exemplar adicional, o agente terapeuticamente ativo pode incluir um fármaco radiossensibilizador, ou um fármaco anti-inflamatório esteroidal ou não-esteroidal.

Em uma modalidade exemplar adicional, o agente terapeuticamente ativo é selecionado a partir de agentes que referem-se à angiogênese, tais como por exemplo, endostatina, angiostatina, interferons, fator plaquetário 4 (PF4), trombospondina, fator de crescimento transformador beta, inibidores teciduais de metaloproteinases-1, -2 e -3 (TIMP-1, -2 e -3), TNP-470, marimastat, neovastat, BMS-275291, COL-3, AG3340, talidomida, esqualamina, combrestastatina, SU5416, SU6668, IFN-[alfa], EMD121974, CAI, IL-12 e IM862 etc combinações e/ou derivados de quaisquer dos precedentes.

Em uma modalidade exemplar adicional, o agente terapeuticamente ativo é selecionado a partir do grupo de ácidos nucleicos, em que o termo ácidos nucleicos também compreende oligonucleotídeos, em que pelo

menos dois nucleotídeos são covalentemente ligados um ao outro, por exemplo, a fim de fornecer efeitos gênicos terapêuticos ou antisense. Ácidos nucleicos preferencialmente compreendem ligações fosfodiéster, que também compreendem aqueles que são análogos que têm esqueletos diferentes. Análogos também podem conter esqueletos tais como, por exemplo, fosforamida (Beaucage et al, Tetrahedron 49 (10):1925 (1993) e as referências citadas nesse; Letsinger, J. Org. Chem. 35:3800 (1970); Sprinzl 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); e Pauwels et al., Chemica Scripta 26:141 (1986)); fosforotioato (Mag et al. Nucleic Acids Res. 19:1437 (1991); e Patente U.S. Nº 5.644.048), fosforoditioato (Briu et al., J. Am. Chem. Soc. 111:2321 (1989), compostos de O-metilfosforoamidita (ver Eckstein, Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach, Oxford University Press), e os esqueletos de peptídeo-ácido nucleico e seus compostos (ver Egholm, J. Am. Chem. Soc. 114:1895 (1992); Meier et al., Chem. Int. Editor. Engl: 31:1008 (1992); Nielsen, Nature, 365:566 (1993); Carlsson et al., Nature 380:207 (1996). Análogos adicionais são aqueles que têm esqueletos iônicos, ver Denpcy et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:6097 (1995), ou esqueletos não-iônicos, ver Patente U.S. Nºs 5.386.023, 5.637.684, 5.602.240, 5.216.141 e 4.469.863; Kiedrowshi et al, Angew. Chem. Intl. Ed. English 30:423 (1991); Letsinger et al, J. Am. Chem. Soc. 110:4470 (1988); Letsinger et al., Nucleoside & Nucleotide 13:1597 (1994); capítulos 2 e 3, ASC Symposium Series 580, "Carbohydrate Modifications in Antisense Research", Ed. Y. S. Sanghui e 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), e esqueletos não-ribose, incluindo aqueles que são descritos em Patente U.S. Nºs 5.235.033 e 5.034.506, e nos capítulos 6 e 7 de ASC Symposium Series 580, "Carbohydrate Modifications in Antisense Research", Ed. Y. S. Sanghui e P. Dan Cook. Os ácidos nucleicos que têm um ou mais açúcares carbocíclicos são também adequados como ácidos nucleicos para uso na presente invenção, ver Jenkins et al., Chemical Soci-

ety Review (1995), páginas 169 a 176 bem como outros que são descritos em Rawls, C & E News, 2 June 1997, página 36. Além da seleção dos ácidos nucleicos e análogos de ácido nucleico conhecidos na técnica anterior, também uma mistura de ácidos nucleicos naturalmente e análogos de ácidos nucleicos que ocorrem ou misturas de análogos de ácidos nucleicos podem ser usados.

Em uma modalidade adicional, o agente terapeuticamente ativo é selecionado a partir do grupo de complexos de íons metálicos, como descrito em PCT US95/16377, PCT US96/19900, PCT US96/15527, em que tais agentes reduzem ou inativam a bioatividade das suas moléculas-alvo, preferencialmente proteína, tais como enzimas.

Agentes terapeuticamente ativos também podem incluir agentes antimigratórios, antiproliferativos ou imunossupressores, anti-inflamatórios ou re-endoteliazação tais como, por exemplo, everolimus, tacrolimus, sirolimus, micofenolato-mofetil, rapamicina, paclitaxel, actinomicina D, angiopeptina, batimastato, estradiol, estatinas e outros, seus derivados e análogos.

Agentes ativos ou combinações de agentes ativos podem ainda ser selecionados a partir de heparina, análogos de heparina sintética (por exemplo, fondaparinux), hirudina, antitrombina III, drotrecogina alfa; fibrinolíticos, tais como alteplase, plasmina, lisoquinases, fator XIIa, prouroquinase, uroquinase, anistreplase, estreptoquinase; inibidores de agregação plaquetária, tais como ácido acetilsalicílico [aspirina], ticlopidina, clopidogrel, abciximabe, dextranas; corticosteroides, tais como alclometasona, ancinonida, betametasona aumentada, beclometasona, betametasona, budesonida, cortisona, clobetasol, clocortolona, desonida, desoximetasona, dexametasona, fluocinolona, fluocinonida, flurandrenolida, flunisolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisona, prednisolona, triamcinolona; chamados de fármacos anti-inflamatórios não-esteroidais (NSAIDs), tais como diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, quetoprofeno, quetorolac, meclofenamato, ácido mefenâmico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, salsalato, sulindac, tolmetina, celecoxibe,

rofecoxibe; citoestáticos, tais como alcaloides e toxinas de podophyllum, tais como vinblastina, vincristina; agentes alquilantes, tais como nitrosoureias, análogos com perda de nitrogênio; antibióticos citotóxicos, tais como daunorrubicina, doxorrubicina e outras antraciclinas e substâncias relacionadas, bleomicina, mitomicina; antimetabolitos, tais como análogos de ácido fólico, análogos de purina ou análogos de pirimidina; paclitaxel, docetaxel, sirolimus; compostos de platina, tais como carboplatina, cisplatina ou oxaliplatina; ansacrina, irinotecano, imatinibe, topotecano, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, hidroxicarbamida, miltefosina, pentostatina, porfimer, aldesleuquina, bexaroteno, tretinoína; antiandrógenos e antiestrogênios; antiarritmicos, em particular, antiarritmico classe I, tal como antiarritmicos do tipo quinidina, quinidina, disopiramida, ajmalina, bitartarato de prajmálio, bitartarato de detajmálio; antiarritmicos do tipo lidocaína, por exemplo, lidocaína, mexiletina, fenitoína, tocainida; antiarritmicos classe Ic, por exemplo, propafenon, flecainida (acetato); bloqueadores de beta receptores antiarritmicos classe II, tais como metoprolol, esmolol, propranolol, metoprolol, atenolol, oxprenolol; antiarritmicos classe III, tais como amiodarona, sotalol; antiarritmicos classe IV, tais como diltiazem, verapamil, galopamil; outros antiarritmicos, tais como adenosina, orciprenalina, brometo de ipratrópio; agentes estimulantes de angiogênese no miocárdio, tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento de fibroblasto básico (bFGF), DNA não-viral, DNA viral, fatores de crescimento endoteliais: FGF-1, FGF-2, VEGF, TGF; antibióticos, anticorpos monoclonais, anticalinas; células tronco, células de progenitor endoteliais (EPC); glicosídeos digitálicos, tais como acetil digoxina/metildigoxina, digitoxina, digoxina; glicosídeos cardíacos, tal como ouabaína, proscilaridina; anti-hipertensivos, tais como substâncias antiadrenérgicas ativas para CNS, por exemplo, metildopa, agonistas de receptor de imidazolina; bloqueadores de canal de cálcio do tipo di-hidropiridina, tais como nifedipina, nitrendipina; inibidores de ACE: quinaprilato, cilazapril, moexipril, trandolapril, espirapril, imidapril, trandolapril; antagonistas de angiotensina II: candesartancilexetil, valsartan, telmisartan, olmesartanmedoxomil, eprosartan; bloqueadores de receptores alfa perifericamente ativos, tais co-

mo prazosin, urapidil, doxazosin, bunazosin, terazosin, indoramin; vasodilatadores, tais como di-hidralazina, dicloracetato de di-isopropilamina, minoxidil, nitroprussiato de sódio; outros anti-hipertensivos, tal como indapamida, mesilato de codergocrina, metanossulfonato de di-hidroergotoxina, cicletanina, bosentano, fludrocortisona; inibidores de fosfodiesterase, tais como milrinon, enoximon e anti-hipotensivos, tais como, em particular, substâncias adrenérgicas e dopaminérgicas, tais como dobutamina, epinefrina, etilefrina, norfenefrina, norepinefrina, oxilofrina, dopamina, midodrina, foledrina, ameziniumetil; e agonistas parciais de adrenoceptor, tais como di-hidroergotamina; fibronectina, polilisina, acetato de etileno vinil, citocinas inflamatórias, tais como: TGF, PDGF, VEGF, bFGF, TNF, NGF, GM-CSF, IGF-a, IL-1, IL 8, IL-6, hormônio de crescimento; bem como substâncias adesivas, tais como cianoacrilatos, berílio, sílica; e fatores de crescimento, tais como eritropoietina, hormônios, tais como corticotropinas, gonadotropinas, somatropinas, tirotrofinas, desmopressina, terlipressina, pxitocina, cetrorelix, corticorelina, leuprorelina, triptorelina, gonadorelina, ganirelix, buserelina, nafarelina, goserelina, bem como peptídeos reguladores, tais como somatostatina, octreotida; peptídeos estimulantes de ossos e cartilagens, proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), em particular BMPs recombinantes, tais como BMP-2 recombinante humana (rhBMP-2), bisfosfonato (por exemplo, risedronato, pamidronato, ibandronato, ácido zoledrônico, ácido clodrônico, ácido etidrônico, ácido alendrônico, ácido tiludrônico), fluoretos, tais como fluorofosfato dissódico, fluoreto de sódio; calcitonina, di-hidrotaquistirol; fatores de crescimento e citocinas, tais como fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), fatores de transformação de crescimento -b (TGFs-b), fator de transformação de crescimento -a (TGF-a), eritropoietina (EPO), fator I de crescimento similar à insulina (IGF-I), fator II de crescimento similar à insulina (IGF-II), interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral -a (TNF-a), fator de necrose tumoral-b (TNF-b), interferon-g (INF-g), fatores estimulantes de colônia (CSFs); proteína quimioestática monocítica, fator estimulante de fibroblasto

1, histamina, fibrina ou fibrinogênio, endotelina-1, angiotensina II, colágenos, bromocriptina, metisergida, metotrexato, tetracloreto de carbono, tioacetamida e etanol; bem como prata (íons), dióxido de titânio, antibióticos e fármacos anti-infecciosos, tais como, em particular, antibióticos β-lactâmicos, por exemplo, penicilinas sensíveis a β-lactamase, tais como benzil penicilinas (penicilina G), fenoximetilpenicilina (penicilina V); penicilinas resistentes a β-lactamase, tais como aminopenicilinas, por exemplo, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina; acilaminopenicilinas, tais como mezlocilina, piperacilina; carboxipenicilinas, cefalosporinas, tais como cefazolina, cefuroxim, cefoxitin, cefotiam, cefaclor, cefadroxil, cefalexin, loracarbef, cefixim, cefuroximaxetil, ceftibuten, cefpodoximproxetil, cefpodoximproxetil; aztreonam, ertapenem, meropenem; inibidores de β-lactamase, tais como sulbactam, sultamicilina-tosilato; tetraciclinas, tais como doxiciclina, minociclina, tetraciclina, clorotetraciclina, oxitetraciclina; aminoglicosídeos, tais como gentamicina, neomicina, estreptomicina, tobramicina, amicacina, netilmicina, paromomicina, framicetina, espectinomicina; antibióticos macrolídeos, tais como azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, espiramicina, josamicina; lincosamidas, tais como clindamicina, lincomicina; inibidores de girase, tais como fluoroquinolonas, por exemplo, ciprofloxacina, ofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, gatifloxacina, enoxacina, fleroxacina, levofloxacina; quinolonas, tais como ácido pipemídico; sulfonamidas, trimetoprim, sulfadiazina, sulfaleno; antibióticos glicopeptídicos, tais como vancomicina, teicoplanina; antibióticos polipeptídicos, tais como polimixinas, por exemplo, colistina, polimixina-b, derivados de nitroimidazol, por exemplo, metronidazol, tinidazol; aminoquinolonas, tais como cloroquina, mefloquina, hidroxicloroquina; biguanidas, tais como proguanil; alcaloides de quinino e diaminopirimidinas, tais como pirimetamina; anfenicóis, tais como cloranfenicol; rifabutina, dapson, ácido fusídico, fosfomicina, nifuratel, telitromicina, fusafungin, fosfomicina, diisetionato de pentamidina, rifanpicina, taurolidina, atovaquon, linezolida; virostático, tal como aciclovir, ganciclovir, famciclovir, foscarnet, inosina-(dimepranol-4-acetamidobenzoato), valganciclovir, valaciclovir, cidofovir, brivudin; ingredientes antirretrovirais ativos (inibidores de transcriptase reversa

análogos nucleosídicos e derivados), tais como lamivudina, zalcitabina, didanosina, zidovudina, tenofovir, estavudina, abacavir; inibidores de transcriptase reversa análogos não-nucleosídicos: amprenavir, indinavir, saquinavir, lopinavir, ritonavir, nelfmavir; amantadina, ribavirina, zanamivir, oseltamivir ou lamivudina, bem como quaisquer combinações e misturas dos mesmos.

Em uma modalidade alternativa da presente invenção, os agentes ativos podem ser encapsulados em polímeros, vesículas, lipossomas ou micelas.

Agentes adequados diagnosticamente ativos para uso na presente invenção podem ser, por exemplo, agentes ou materiais geradores de sinal, que podem ser usados como marcadores. Tais agentes geradores de sinal incluem materiais que em métodos de verificação e medição físicos, químicos e/ou biológicos levam a sinais detectáveis, por exemplo, em métodos de produção de imagem. Não é importante para a presente invenção se o processamento de sinal é realizado exclusivamente para fins diagnósticos ou terapêuticos. Métodos de imagem típicos são, por exemplo, métodos radiográficos, que são baseados em radiação ionizante, por exemplo, métodos convencionais de raios X e métodos de imagem em fatia baseados em raios X, tais como tomografia computadorizada, tomografia por transmissão de nêutrons, magnetização de radiofrequência, tais como tomografia por ressonância magnética, ainda por métodos baseados em radionuclídeos, tais como cintilografia, Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT), Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET), métodos baseados em ultrassom ou métodos fluoroscópicos ou métodos baseados em luminescência ou fluorescência, tais como Espectroscopia de Fluorescência Intraductal, espectroscopia de Raman, Espectroscopia de Emissão de Fluorescência, Espectroscopia de Impedância Elétrica, colorimetria, tomografia de coerência ótica, etc além disso, Ressonância de Spin Eletrônico (ESR), Radiofrequência (RF) e métodos por Laser de Micro-ondas e similares.

Agentes geradores de sinal podem ser baseados em metais a partir do grupo de metais, óxidos metálicos, carbetos metálicos, nitretos me-

tálicos, oxinitretos metálicos, carbonitretos metálicos, oxicarbetos metálicos, oxinitretos metálicos, oxicarbonitretos metálicos, hidretos metálicos, alcóxidos metálicos, haletos metálicos, sais metálicos inorgânicos ou orgânicos, polímeros metálicos, metalocenos, e outros compostos organometálicos.

Agentes baseados em metais preferenciais são, por exemplo, nanopartículas nanomorfas a partir de metais, óxidos metálicos, semicondutores como definidos acima como as partículas baseadas em metal, ou misturas das mesmas. Neste sentido, pode ser preferencial selecionar pelo menos uma parte das partículas baseadas em metal daqueles materiais capazes de funcionamento como agentes geradores de sinal, por exemplo, para marcar o implante para melhor visibilidade e localização no corpo após implantação.

Além disso, agentes produtores de sinal baseados em metal podem ser selecionados a partir de sais ou íons metálicos, que preferencialmente têm propriedades paramagnéticas, por exemplo, chumbo (II), bismuto (II), bismuto (III), cromo (III), manganês (II), manganês (III), ferro (II), ferro (III), cobalto (II), níquel (II), cobre (II), praseodímio (III), neodímio (III), samário (III), ou itérbio (III), hôlmio (III) ou érbio (III) etc. Baseado em momentos magnéticos especialmente pronunciados, especialmente gadolínio (III), térbio (III), disprósio (III), hôlmio (III) e érbio (III) são preferenciais na maioria das vezes. Além disso, um pode ser selecionado de radioisótopos. Exemplos de alguns radioisótopos aplicáveis incluem H3, Be 10, O 15, Ca 49, Fe 60, In 111, Pb 210, Ra 220, Ra 224 e similares. Tipicamente, tais íons estão presentes como quelatos ou complexos, em que, por exemplo, como agentes quelantes ou aglutinantes, para lantanídeos e compostos de íons paramagnéticos, tais como dietilenotriamina de ácido penta-acético ("DTPA"), etilenodiamina de ácido tetra-acético ("EDTA"), ou ácido tetra-azaciclododecano-N,N',N",N'"-tetra-acético ("DOTA") são usados. Outros agentes complexantes orgânicos típicos são, por exemplo, publicados em Alexander, Chem. Rev. 95:273-342 (1995) e Jackels, Pharm. Med. Imag, Section III, Chap. 20, p645 (1990). Outros agentes quelantes usáveis podem ser encontrados em Patentes U.S. 5.155.215; 5.087.440; 5.219.553; 5.188.816; 4.885.363;

5.358.704; 5.262.532, e Meyer et al, Invest. Radiol. 25: S53 (1990), adicionalmente Patentes U.S. 5.188.816, 5.358.704, 4.885.363, e 5.219.553. Também, sais e quelatos do grupo dos lantanídeos com números atômicos de 57 a 83 ou metais de transição com os números atômicos de 21 a 29, ou 42 ou 44 podem ser incorporados em implantes de modalidades exemplares da presente invenção.

Também podem ser adequados compostos paramagnéticos contendo perfluoroalquila, que, por exemplo, são descritos em patentes alemãs de domínio público DE 196 03 033, DE 197 29013 e em WO 97/26017; além disso, substâncias contendo perfluoroalquila diamagnética da fórmula geral:

R <PF>-L <II>-G <III>,

em que R <PF> representa um grupo perfluoroalquila com 4 a 30 átomos de carbono, L<II> representa um ligador e G <III> para um grupo hidrofílico. O ligador L é uma ligação direta, um grupo -SO2- ou uma cadeia de carbono linear ou ramificada com até 20 átomos de carbono que podem ser substituídos com um ou mais grupos -OH, -COO <->, -SO3- e/ou, se necessário, um ou mais grupos -O-, -S-, -CO-, -CONH-, -NHCO-, -CONR-, -NRCO-, -SO2-, -PO4-, -NH-, -NR-, um anel arila ou contendo uma piperazina, em que R representa um grupo alquila C1 a C20, que novamente pode conter e/ou ter um ou uma pluralidade de átomos de O e/ou ser substituído com grupos -COO <-> ou SO3-.

O grupo hidrofílico G <III> pode ser selecionado a partir de um mono ou dissacarídeo, um ou uma pluralidade de grupos -COO <-> ou $-SO_3$ <-> , um ácido dicarboxílico, um ácido isoftálico, um ácido picolínico, um ácido benzenossulfônico, um ácido tetra-hidropiranodicarboxílico, um ácido 2,6-piridinodicarboxílico, um íon de amônio quaternário, um ácido aminopolicarboxílico, um ácido aminodipolietilenoglicolsulfônico, um grupo aminopolietilenoglicol, um grupo SO_2-$(CH_2)_2$-OH-, uma cadeia poli-hidroxialquila com pelo menos dois grupos hidroxilas ou um ou uma pluralidade de cadeias de polietileno glicol tendo pelo menos duas unidades de glicol, em que as cadeias de polietileno glicol são terminadas por um grupo -OH ou -OCH_3-, ou ligações

similares.

Em modalidades exemplares, metais paramagnéticos na forma de complexos metálicos com ftalocianinas podem ser usados para funcionalizar o implante, especialmente como descrito em Phthalocyanine Properties and Applications, Vol. 14, C. C. Leznoff e A. B. P. Lever, VCH Ed. Exemplos são octa(1,4,7,10-tetraoxaundecil)Gd-ftalocianina, octa(1,4,7,10-tetraoxaundecil)Gd-ftalocianina, octa(1,4,7,10-tetraoxaundecil)Mn-ftalocianina, octa(1,4,7,10-tetraoxaundecil)Mn-ftalocianina, como descrito em US 2004/214810.

Agentes geradores de sinal superparamagnéticos, ferromagnéticos ou ferrimagnéticos também podem ser usados. Por exemplo, entre metais magnéticos, ligas são preferenciais, entre ferritas, tais como óxido de ferro gama, magnetitas ou ferritas de cobalto, níquel ou manganês, agentes correspondentes são preferencialmente selecionados, especialmente partículas, como descrito em WO83/03920, WO83/01738, WO85/02772 e WO89/03675, em Patente U.S. 4.452.773, Patente U.S. 4.675.173, em WO88/00060 bem como Patente U.S. 4.770.183, em WO90/01295 e em WO90/01899.

Além disso, cristais de óxidos metálicos magnéticos, paramagnéticos, diamagnéticos ou superparamagnéticos que têm diâmetros de menos de 4000 Angstroms são especialmente preferenciais como agentes diagnósticos degradáveis não-orgânicos. Óxidos metálicos adequados podem ser selecionados a partir de óxido de ferro, óxidos de cobalto, óxidos de irídio ou similares, que fornecem propriedades de produção de sinal adequadas e que têm propriedades especialmente biocompatíveis ou são biodegradáveis. Agentes cristalinos deste grupo tendo diâmetros menores do que 500 Angstroms podem ser usados. Estes cristais podem ser associados covalentemente ou não-covalentemente com espécies macromoleculares. Além disso, paramagnetos contendo zeólitos e nanopartículas contendo gadolínio podem ser selecionados a partir de polioxometalatos, preferencialmente dos lantanídeos (por exemplo, K9GdW10O36).

Para otimizar as propriedades de produção de imagem, o tamanho de partícula médio dos agentes produtores de sinal magnéticos pode ser

limitado a 5 μm no máximo, tal como de aproximadamente 2 nm até 1 μm, por exemplo, de aproximadamente 5 nm a 200 nm. Os agentes produtores de sinal superparamagnéticos podem ser escolhidos, por exemplo, a partir do grupo dos chamados SPIOs (óxidos de ferro superparamagnético) com um tamanho de partícula maior do que 50 nm ou a partir do grupo do USPIOs (óxidos de ferro superparamagnético ultrapequenos) com tamanhos de partícula menores do que 50 nm.

Agentes geradores de sinal para transmitir a funcionalidade adicional para os implantes de modalidades da presente invenção podem ser ainda selecionados a partir de fulerenos endoédricos, como descrito, por exemplo, em Patente U.S. 5.688.486 ou WO 93/15768, ou a partir de derivados de fulereno e seus complexos metálicos, tais como espécies de fulereno, que compreendem grupos de carbono que têm 60, 70, 76, 78, 82, 84, 90, 96 ou mais átomos de carbono. Um resumo de tais espécies pode ser coletado de Pedido de Patente Europeia 1331226A2. Fulerenos metálicos ou nanopartículas de carbono-carbono endoédrico com componentes baseados em metal arbitrários também podem ser selecionados. Tais fulerenos endoédricos ou fulerenos endometálicos podem conter, por exemplo, terras-raras, tais como cério, neodímio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio ou hôlmio. A escolha de espécies de carbono nanomorfas não é limitada a fulerenos; outras espécies de carbono nanomorfas, tais como nanotubos, esferas grafíticas, etc. também podem ser aplicáveis.

Em outra modalidade exemplar, espécies de fulereno podem ser selecionadas a partir de formas de endoédricas ou não endoédricas que contêm halogenados, preferencialmente grupos iodados, como descrito em Patente U.S. 6.660.248.

Geralmente, misturas de tais agentes geradores de sinal de especificações diferentes podem também usar, dependendo das propriedades desejadas, das propriedades do material gerador de sinal. Agentes geradores de sinal usados podem ter um tamanho de 0,5 nm a 1.000 nm, preferencialmente 0,5 nm a 900 nm, especialmente preferenciais de 0,7 a 100 nm, e podem substituir parcialmente as partículas baseadas em metal. Nanopartí-

culas são facilmente modificáveis com base em suas grandes razões superfície para volume. As nanopartículas, por exemplo, podem ser modificadas não-covalentemente por meio de ligantes hidrofóbicos, por exemplo, com trioctilfosfina, ou covalentemente modificadas. Exemplos de ligantes covalentes são tióis de ácidos graxos, aminoácidos graxos, álcoois de ácidos graxos, ácidos graxos, grupos éster de ácido graxo ou misturas dos mesmos, por exemplo, ácido oleico e oleilamina.

Em modalidades exemplares da invenção, os ingredientes ativos, tais como agentes geradores de sinal podem ser encapsulados em micelas ou lipossomas com o uso de componentes anfifílicos, ou podem ser encapsulados em invólucros poliméricos, em que as micelas/lipossomas podem ter um diâmetro de 2 nm a 800 nm, preferencialmente de 5 a 200 nm, especialmente preferenciais de 10 a 25 nm. As micelas/lipossomas podem ser adicionadas à suspensão antes da moldagem, para serem incorporadas no implante. O tamanho das micelas/lipossomas é, sem compromisso com uma teoria específica, dependente do número de grupos hidrofóbicos e hidrofílicos, peso molecular das nanopartículas e número de agregação. Em soluções aquosas, o uso de substâncias anfifílicas ramificadas ou não-ramificadas, é especialmente preferencial a fim de alcançar o encapsulamento de agentes geradores de sinal em lipossomas/micelas. O núcleo hidrofóbico das micelas por meio disso contém em uma modalidade exemplar, uma multiplicidade de grupos hidrofóbicos, preferencialmente entre 1 e 200, especialmente preferencial entre 1 e 100 e na maior parte preferencial entre 1 e 30 de acordo com a configuração desejada do tamanho de micela.

Tais agentes geradores de sinal encapsulados em micelas e incorporados no implante poroso podem ser, ainda, funcionalizados, enquanto ligadores (grupos) são anexados em qualquer posição desejada, preferencialmente grupos amino-, tiol, carboxila-, hidroxila-, succinimidil, maleimidil, biotina, aldeído- ou nitrilotriacetato, aos quais quaisquer outras moléculas ou composições correspondentes quimicamente covalentes ou não-covalentes desejadas podem estar ligadas de acordo com a técnica anterior. Aqui, especialmente moléculas biológicas, tais como proteínas, peptídeos, aminoáci-

dos, polipeptídeos, lipoproteínas, glicosaminoglicanos, DNA, RNA ou biomoléculas similares são especialmente preferenciais.

Agentes geradores de sinal também podem ser selecionados a partir de agentes geradores de sinal baseados em não-metais, por exemplo, a partir do grupo de agentes de contraste de raios X, que podem ser iônicos ou não-iônicos. Entre os agentes de contraste iônicos estão incluídos sais de ácido 3-acetil amino-2,4-6-tri-iodobenzoico, ácido 3,5-diacetamido-2,4,6-tri-iodobenzoico, ácido 2,4,6-tri-iodo-3,5-dipropionamido-benzoico, ácido amino-5-3-acetil((acetil amino)metil)-2,4,6-tri-iodobenzoico, ácido amino-5-3-acetil (acetil metilamino)-2,4,6-tri-iodobenzoico, ácido 5-acetamido-2,4,6-tri-iodo-N-((metilcarbamoil)metil)-isoftalâmico, ácido 5-(2-metoxiacetamido)-2,4,6-tri-iodo-N-[2-hidróxi-1-(metilcarbamoil)-etóxi 1]-isoftalâmico, ácido 5-acetamido-2,4,6-tri-iodo-N-metilisoftalâmico, ácido 5-acetamido-2,4,6-tri-iodo-N-(2-hidroxietil)-isoftalâmico, ácido 2-[[2,4,6-tri-iodo-3[(1-oxobutil)-amino]fenil]metil]-butanoico, ácido beta-(3-amino-2,4,6-tri-iodofenil)-alfa-etil-propanoico, ácido 3-etil-3-hidróxi-2,4,6-tri-iodofenil-propanoico, ácido 3-[[(dimetilamino)-metil] amino]-2,4,6-tri-iodofenil-propanoico (ver Chem. Ber. 93: 2347 (1960)), ácido etil alfa-(2,4,6-tri-iodo-3-(2-oxo-1-pirrolidinil)-fenil)-propanoico, ácido 2-[2-[3-(acetil amino)-2,4,6-tri-iodofenóxi] etoximetil] butanoico, ácido N-(3-amino-2,4,6-tri-iodobenzoil)-N-fenil-beta-aminopropanoico, ácido 3-acetil-[(3-amino-2,4,6-tri-iodofenil) amino]-2-metilpropanoico, ácido 5-[(3-amino-2,4,6-tri-iodofenil)metilamino]-5-oxipentanoico, ácido 4-[etil-[2,4,6-tri-iodo-3-(metilamino)-fenil]amino]-4-oxo-butanoico, ácido 3,3'-óxi-bis[2,1-etanodi-ilóxi-(1-oxo-2,1-etanodi-il)imino]bis-2,4,6-tri-iodobenzoico, 4,7,10,13-tetraoxa-hexadecano-1,16-dioil-bis(3-carbóxi-2,4,6-tri-iodoanilida), ácido 5,5'-(azelaoildi-imino)-bis[2,4,6-tri-iodo-3-(acetilamino)metil-benzoico], ácido 5,5'-(apidoldi-imino)bis (2,4,6-tri-iodo-N-metil-isoftalâmico), ácido 5,5'-(sebacoil-di-imino)-bis(2,4,6-tri-iodo-N-metilisoftalâmico), ácido 5,5-[N, N-diacetil-(4,9-dióxi-2,11-di-hidróxi-1, 12-dodecanodi-il) di-imino] bis (2,4, 6-tri-iodo-N-metil-isoftalâmico), ácido 5,5'5"-(nitrila-triacetiltriimino) tris (2,4,6-tri-iodo-N-metil-isoftalâmico), ácido 4-hidróxi-3,5-diiodo-alfa-fenilbenzenopropanoico, ácido 3,5-diiodo-4-oxo-1(4H)-piridino acético, ácido 1,4-di-hidro-3,5-diiodo-1-metil-4-oxo-2,6-piridi-

nodicarboxílico, ácido 5-iodo-2-oxo-1(2H)-piridino acético, e ácido N-2,4,6-tri-iodo-5-(2-hidroxietil)[2,4,6-tri-iodo-3-(N-metilacetamido)-5-(metilcarbomoil) benzamino] acetamido]-isoftalâmico, e similares especialmente preferenciais, bem como outros agentes de contraste iônicos de raios X sugeridos na literatura, por exemplo, em J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 42:721 (1953), Patente Suíça 480071, JACS 78:3210 (1956), Patente Alemã 2229360, Patente U.S. 3.476.802, Arc. Pharm. (Weinheim, Germany) 306: 11834 (1973), J. Med. Chem. 6: 24 (1963), FR-M-6777, Pharmazie 16: 389 (1961), Patentes U.S. 2.705.726, Patente U.S. 2.895.988, Chem. Ber. 93:2347 (1960), SA-A-68/01614, Acta Radiol. 12: 882 (1972), Patente Britânica 870321, Rec. Trav. Chim. 87: 308 (1968), Patente Alemanha Oriental 67209, Patente Alemã 2050217, Patente Alemã 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, Patente Britânica 1346796, Patente U.S. 2.551.696, Patente U.S. 1.993.039, Ann 494: 284 (1932), J. Pharm. Soc. (Japan) 50: 727 (1930), e Patente U.S. 4.005.188.

Exemplos de agentes de contraste de raios X não-iônicos aplicáveis em conformidade com a invenção são metrizamida como descrito em DE-A-2031724, iopamidol como descrito em BE-A-836355, iohexol como descrito no GB-A-1548594, iotrolan como descrito em EP-A-33426, iodecimol como descrito em EP-A-49745, iodixanol como em EP-A-108638, ioglucol como descrito em Patente U.S. 4.314.055, ioglucomida como descrito em BE-A-846657, ioglunioe como em DE-A-2456685, iogulamida como em BE-A-882309, iomeprol como em EP-A-26281, iopentol como em EP-A-105752, iopromida como em DE-A-2909439, iosarcol como em DE-A-3407473, iosimida como em DE-A-3001292, iotasul como em EP-A-22056, iovarsul como descrito em EP-A-83964 ou ioxilan em WO87/00757.

Agentes baseados em agentes de geração do sinal em nanopartículas podem ser selecionados para transmitir funcionalidade ao implante, que após liberação em tecidos e células são incorporados ou são enriquecidos em compartimentos celulares intermediários e/ou têm um tempo de residência especialmente longo no organismo.

Tais partículas podem incluir agentes insolúveis em água, um elemento pesado, tal como iodo ou bário, PH-50 como monômero, oligômero ou polímero (aroiloxiéster iodado que tem a fórmula empírica C19H23I3N2O6, e os nomes químicos 6-etóxi-6-oxo-hexi-3,5-bis(acetilamino)-2,4,6-tri-iodobenzoato), um éster de ácido diatrizoico, um aroiloxiéster iodado, ou combinações dos mesmos. Os tamanhos de partícula que podem ser incorporados por macrófagos podem ser preferenciais. Um método correspondente para isso é descrito em WO03/039601 e agentes adequados são descritos nas publicações de Patentes U.S. 5.322.679, 5.466.440, 5.518.187, 5.580.579, e 5.718.388. Nanopartículas que são marcadas com agentes geradores de sinal ou tais agentes geradores de sinal, tais como PH-50, que se acumulam em espaços intercelulares e podem criar compartimentos intersticiais bem como extrasticiais visíveis, podem ser vantajosas.

Agentes geradores de sinal também podem incluir lipídios aniônicos ou catiônicos, como descrito em Patente U.S. 6.808.720, por exemplo, lipídios aniônicos, tais como ácido fosfatidílico, fosfatidil glicerol e seus ésteres de ácido graxo, ou amidas de fosfatidil etanolamina, tais como anandamida e metanandamida, fosfatidil serina, fosfatidil inositol e seus ésteres de ácido graxo, cardiolipina, fosfatidil etileno glicol, ácido lisolipídios, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquidônico, ácido oleico, ácido linoleico, ácido linolênico, ácido mirístico, sulfolipídios e sulfatídeos, ácidos graxos livres, ambos saturados e não-saturados e seus derivados negativamente carregados, etc.

Além disso, halogenados, em determinados lipídios aniônicos fluoretados podem ser preferenciais em modalidades exemplares. Os lipídios aniônicos preferencialmente contêm cátions a partir dos metais alcalino-terrosos, berílio (Be<+2>), magnésio (Mg<+2>), cálcio (Ca<+2>), estrôncio (Sr<+2>) e bário (Ba<+2>), ou íons anfóteros, tais como alumínio (Al<+3>), gálio (Ga<+3>), germânio (Ge<+3>), lata (Sn<+ 4>) ou chumbo (Pb<+2> e Pb<+4>), ou metais de transição, tais como titânio (Ti<+3> e Ti<+4>), vanádio (V<+2> e V<+3>), cromo (Cr<+2> e Cr<+3>), manganês (Mn<+2> e Mn<+3>), ferro (Fe<+2> e Fe<+3>), cobalto (Co<+2> e Co<+3>), níquel

(Ni<+2> e Ni<+3>), cobre (Cu<+2>), zinco (Zn<+2>), zircônio (Zr<+4>), nióbio (Nb<+3>), molibdênio (Mo<+2> e Mo<+3>), cádmio (Cd<+2>), índio (In<+3>), tungstênio (W<+2> e W<+4>), ósmio (Os<+2>, Os<+3> e Os<+4>), irídio (Ir<+2>, Ir<+3> e Ir<+4>), mercúrio (Hg<+2>) ou bismuto (Bi<+3>), e/ou terras-raras, tais como lantanídeos, por exemplo, lantânio (La<+3>) e gadolínio (Gd<+3>). Cátions podem incluir cálcio (Ca<+2>), magnésio (Mg<+2>) e zinco (Zn<+2>) e cátions paramagnéticos, tais como manganês (Mn<+2>) ou gadolínio (Gd<+3>).

Lipídios catiônicos podem incluir fosfatidil etanolamina, fosfatidilcolina, Glicero-3-etilfosfatidilcolina e seus ésteres de ácido graxo, di- e trimetilamoniopropano, di- e tri-etilamoniopropano e seus ésteres de ácido graxo, e também derivados, tais como cloreto de N-[1-(2,3-dioleoilóxi)propil]-N,N,N-trimetilamônio ("DOTMA"); além disso, lipídios catiônicos sintéticos baseados em, por exemplo, lipídios que ocorrem naturalmente, tais como brometo de dimetildioctadecilamônio, esfingolipídios, esfingomielina, lisolipídios, glicolipídios tais como, por exemplo, gangliosídeos GM1, sulfatídeos, glicoesfingolipídios, colesterol e ésteres de colesterol ou sais, N-succinildioleoilfosfatidil etanolamina, 1,2,-dioleoil-sn-glicerol, 1,3-dipalmitoil-2-succinilglicerol, 1,2-dipalmitoil-sn-3-succinilglicerol, 1-hexadecil-2-palmitoilglicerofosfatidil etanolamina e palmitoil-homocisteína, e fluoretados, lipídios derivatizados catiônicos, como descritos em US 08/391.938. Tais lipídios são, além disso, adequados como componentes de lipossomas geradores de sinal, que especialmente podem ter propriedades sensíveis ao pH como descrito em US 2004197392 e incorporado neste pedido explicitamente.

Agentes geradores de sinal também podem incluir as chamadas microbolhas ou microbalões, que contêm dispersões estáveis ou suspensões em uma substância veículo líquida. Gases adequados podem incluir ar, nitrogênio, dióxido de carbono, hidrogênio ou gases nobres, tais como hélio, argônio, xenônio ou criptônio, ou gases fluoretados contendo enxofre, tais como hexafluoreto de enxofre, dissulfurdecafluoreto ou trifluorometilsulfurpentafluoreto, ou por exemplo, hexafluoreto de selênio, ou silanos halogenados, tais como metilsilano ou dimetilsilano, hidrocarbonetos de cadeia curta

adicionais, tais como alcanos, especificamente metano, etano, propano, butano ou pentano, ou cicloalcanos, tais como ciclopropano, ciclobutano ou ciclopentano, também alquenos, tais como etileno, propeno, propadieno ou buteno, ou também alquinos, tais como acetileno ou propino. Éteres adicionais, tais como dimetiléter podem ser selecionados, ou cetonas, ou ésteres ou hidrocarbonetos halogenados de cadeia curta ou quaisquer misturas desejadas dos acima mencionados. Exemplos adicionais incluem halogenados ou gases fluoretados de hidrocarbonetos, tais como bromoclorodifluorometano, clorodifluorometano, diclorodifluorometano, bromotrifluorometano, clorotrifluorometano, cloropentafluoroetano, diclorotetrafluoroetano, clorotrifluoroetileno, fluoroetileno, fluoreto de etila, 1,1-difluoroetano ou perfluorohidrocarbonos, tais como, por exemplo, perfluoroalcanos, perfluorocicloalcanos, perfluoroalquenos ou alquinos perfluoretados. Especialmente preferenciais são emulsões do dodecafluoropentano ou decafluorobutano líquidos e sorbitol, ou similares, como descrito em WO-A-93/05819.

Preferencialmente tais microbolhas são selecionadas, as quais são encapsuladas em compostos que têm a estrutura R1-X-Z;

R2-X-Z; ou

R3-X-Z'

em que R1, R2 e R3 compreendem grupos hidrofóbicos selecionados a partir de alquilenos de cadeia linear, éteres de alquila, tioléteres de alquila, dissulfetos de alquila, polifluoroalquilenos e polifluoroalquiléteres, Z compreende um grupo polar do CO2-M<+>, SO3<-> M<+>, SO4<-> M<+>, PO3<-> M<+>, PO4<-> M<+>2, N(R)4<+> ou uma piridina ou piridina substituída, e um grupo zwitteriônico, e finalmente X representa um ligador que se liga ao grupo polar com os resíduos.

Microesferas preenchidas com gás ou com desgaseificação in situ tendo um tamanho de <1000 µm podem ser ainda selecionadas a partir de polímeros ou copolímeros sintéticos biocompatíveis que compreendem monômeros, dímeros ou oligômeros ou outro pré-polímero para pré-estágios das substâncias polimerizáveis seguintes: ácido acrílico, ácido metacrílico, etilenoimina, ácido crotônico, acrilamida, acrilato de etila, metilmetacrilato, 2-

hidroxietilmetacrilato (HEMA), ácido lactônico, ácido glicólico, [epsilon] caprolactona, acroleína, cianoacrilato, bisfenol A, epicloro-hidrina, hidroxialquilacrilato, siloxano, dimetilsiloxano, óxido de etileno, etileno glicol, hidroxialquilmetacrilato, acrilamida N-substituída, metacrilamidas N-substituídas, N-vinil-2-pirrolidona, 2,4-pentadieno-1-ol, acetato de vinila, acrilonitrila, estireno, p-aminoestireno, p-aminobenzilestireno, estirenossulfonato de sódio, 2-sulfoxietilmetacrilato de sódio, vinil piridina, aminoetilmetacrilato, cloreto de 2-metacriloiloxitrimetilamônio, e polivinilidenos, tais como monômeros reticuláveis polifuncionais tais como, por exemplo, N,N'-metileno-bis-acrilamida, dimetacrilato de etileno glicol, 2,2'-(p-fenilenodióxi)-dietildimetacrilato, divinilbenzeno, trialilamina e metileno bis-(4-fenil-isocianato), incluindo quaisquer combinações desejadas dos mesmos. Polímeros preferenciais contêm ácido poliacrílico, polietilenoimina, ácido polimetacrílico, polimetilmetacrilato, polissiloxano, polidimetilsiloxano, ácido polilactônico, poli([epsilon]-caprolactona), resinas epóxi, poli(óxido de etileno), poli(etileno glicol), e poliamida (por exemplo, Nylon) e similares, ou quaisquer misturas arbitrárias dos mesmos. Copolímeros preferenciais contêm entre outros, polivinilideno-poliacrilonitrila, polivinilideno-poliacrilonitrila-polimetilmetacrilato, e poliestireno-poliacrilonitrila e similares, ou quaisquer misturas desejadas dos mesmos. Métodos para fabricação de tais microesferas são publicados, por exemplo, em Garner et al., Patente U.S. 4.179.546, Garner, Patente U.S. 3.945.956, Cohrs et al., Patente U.S. 4.108.806, Japan Kokai Tokkyo Koho 62 286534, Patente Britânica 1.044.680, Kenaga et al., Patente U.S. 3.293.114, Morehouse et al., Patente U.S. 3.401.475, Walters, Patente U.S. 3.479.811, Walters et al. Patente U.S. 3.488.714, Morehouse et al., Patente U.S. 3.615.972, Baker et al., Patente U.S. 4.549.892, Sands et al., Patente U.S. 4.540.629, Sands et al., Patente U.S. 4.421.562, Sands, Patente U.S. 4.420.442, Mathiowitz et al., Patente U.S. 4.898.734, Lencki et al., Patente U.S. 4.822.534, Herbig et al., Patente U.S. 3.732.172, Himmel et al., Patente U.S. 3.594.326, Sommerville et al., Patente U.S. 3.015.128, Deasy, Microencapsulation and Related Drug Processes, Vol. 20, Chapters. 9 e 10, pp. 195 a 240 (Marcel Dekker, Inc., N.Y., 1984), Chang et al, Canadian J of Physiology and Pharmacology,

Vol 44, pp. 115-129 (1966), e Chang, Science, Vol. 146, pp. 524-525 (1964).

Outros agentes geradores de sinal podem ser selecionados a partir de agentes que são transformados em agentes geradores de sinal em organismos por meio de células in-vitro ou *in vivo*, células como um componente de culturas celulares, de tecidos in-vitro, ou células como um componente de organismos multicelulares, tais como, por exemplo, fungos, plantas ou animais, em modalidades exemplares a partir de mamíferos, tais como camundongos ou humanos. Tais agentes podem ser postos à disposição na forma de vetores para a transfecção de organismos multicelulares, em que os vetores contêm ácidos nucleicos recombinantes para a codificação dos agentes geradores de sinal. Em modalidades exemplares, isto pode ser feito com agentes geradores de sinal, tais como proteína de ligação a metal. Pode ser preferencial escolher tais vetores do grupo de vírus, por exemplo, de adenovírus, adenovírus associado a vírus, vírus herpes simples, retrovírus, alfa vírus, poxvírus, arenavírus, vírus de varíola, vírus influenza, vírus de poliomielite ou híbridos de qualquer dos acima mencionados.

Tais agentes geradores de sinal podem ser usados em combinação com sistemas de entrega, por exemplo, a fim de incorporar ácidos nucleicos, que são adequados para codificação dos agentes geradores de sinal, na estrutura-alvo. Partículas virais para a transfecção de células de mamíferos podem ser usadas, em que a partícula viral contém uma ou uma pluralidade de sequência/s de codificação para um ou uma pluralidade de agentes geradores de sinal como descrito acima. Nestes casos, as partículas podem ser geradas a partir de um ou uma pluralidade dos seguintes vírus: adenovírus, adenovírus associados a vírus, vírus herpes simples, retrovírus, alfa vírus, poxvírus, arenavírus, vírus de varíola, vírus influenza e vírus de poliomielite.

Estes agentes geradores de sinal podem ser postos à disposição a partir de suspensões coloidais ou emulsões, que são adequadas a células transfectadas, células preferencialmente de mamíferos, em que estas suspensões coloidais e emulsões contêm aqueles ácidos nucleicos que possuem uma ou uma pluralidade das sequência(s) de codificação de agen-

tes geradores de sinal. Tais suspensões coloidais ou emulsões podem incluir complexos macromoleculares, nanocápsulas, microesferas, contas, micelas, emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo, micelas misturadas e lipossomas ou qualquer mistura desejada dos acima mencionados.

Também, células, culturas celulares, culturas celulares organizadas, tecidos, órgãos de espécies desejadas e organismos não-humanos podem ser escolhidos os quais contêm ácidos nucleicos recombinantes tendo sequências de codificação para agentes geradores de sinal. Em modalidades exemplares, os organismos podem incluir camundongo, rato, cão, macaco, porco, mosca de fruta, vermes nematódeos, peixe ou plantas ou fungos. Além disso, células, culturas celulares, culturas celulares organizadas, tecidos, órgãos de espécies desejadas e organismos não-humanos podem conter um ou uma pluralidade de vetores como descrito acima.

Agentes geradores de sinal podem ser produzidos *in vivo* a partir de proteínas e postos à disposição como descrito acima. Tais agentes podem ser produtores de sinal diretamente ou indiretamente, enquanto as células produzem (direto) uma proteína de produção de sinal através de transfecção, ou produzem uma proteína que induz (indireto) a produção de uma proteína de produção de sinal. Estes agentes geradores de sinal são, por exemplo, detectáveis em métodos, tais como MRI, enquanto os tempos de relaxamento T1, T2, ou ambos são alterados e conduzidos para efeitos produtores de sinal que podem ser processados suficientemente para a visualização por imagem. Tais proteínas podem incluir complexos proteicos, tais como complexos metaloproteicos. Proteínas produtoras de sinal direto podem incluir tais complexos metaloproteicos que são formados nas células. Agentes geradores de sinal indireto podem incluir proteínas ou ácidos nucleicos, por exemplo, que regulam a homeostase do metabolismo de ferro, a expressão de genes endógenos para a produção de agentes geradores de sinal, e/ou atividade de proteínas endógenas com propriedades geradoras de sinal direto, por exemplo, Proteína Regulatória de Ferro (IRP), receptor de transferrina (para a absorção de Fe), eritroide-5-aminobevulinato sintase (para a utilização de Fe, H-Ferritina e L-Ferritina com o objetivo de armaze-

namento de Fe). Em modalidades exemplares, ambos os tipos de agentes geradores de sinal, que é direto e indireto, podem ser combinados um com outro, por exemplo, um agente indireto gerador de sinal, que regula a homeostase de ferro e um agente direto, que representa uma proteína de ligação a metal.

Em modalidades, onde polipeptídeos de ligação a metal são selecionados como agentes indiretos, pode ser vantajoso se o polipeptídeo se ligar a um ou uma pluralidade de metais que possuem propriedades geradoras de sinal. Metais com elétrons desemparelhados nos orbitais Dorf podem ser usados, tais como, por exemplo, Fe, Co, Mn, Ni, Gd etc em que especialmente Fe está disponível em altas concentrações fisiológicas em organismos. Tais agentes podem formar agregados ricos em metal, por exemplo, agregados cristalinos, cujos diâmetros são maiores do que 10 picômetros, preferencialmente maiores do que 100 picômetros, 1 nm, 10 nm ou especialmente preferencial maior que 100 nm.

Compostos de ligação a metal que têm afinidades sub-nanomolares com constantes de associação de menos de 10-15 M, 10-2 M ou menor, também podem ser usados para transmitir funcionalidade para o implante. Polipeptídeos típicos ou proteínas de ligação a metal são lactoferrina, ferritina, ou outras dimetalocarboxilato proteínas, ou chamados de transportadores de metais com grupos sideróforos, tais como hemoglobina. Um método possível para preparação de tais agentes geradores de sinal, sua seleção e os possíveis agentes diretos ou indiretos que são produtíveis *in vivo* e são adequados como agentes geradores de sinal é descrito em WO 03/075747.

Outro grupo de agentes geradores de sinal pode ser fisicamente visível agentes produtores de sinal os quais consistem em conjugados peptídeo-corante. Tais conjugados peptídeo-corante podem fornecer um largo espectro de absorção máxima, por exemplo, corantes polimetina, tais como cianina-, merocianina-, oxonol- e corantes esquarílio. Da classe dos corantes polimetina, os corantes cianina, por exemplo, a estrutura de indol baseada em indocarbo-, indodicarbo- e indotricarbocianinas, podem ser adequados.

Tais corantes podem ser substituídos com agentes de ligação adequados e podem ser funcionalizados com outros grupos como desejado, ver também DE 19917713.

Os agentes geradores de sinal podem ainda ser funcionalizados como desejado. A funcionalização por meio dos chamados grupos-"Alvo" está destinada a incluir compostos químicos funcionais que se ligam aos agente geradores de sinal ou sua forma especificamente disponível (encapsulada, micelas, microesferas, vetores etc.) em uma posição funcional específica, ou para um tipo celular, tipo de tecido determinados ou outras estruturas-alvo desejadas. Grupos-alvo podem permitir a acumulação de agentes produtores de sinal ou em estruturas-alvo específicas. Por isso, os grupos-alvo podem ser selecionados a partir de tais substâncias, que são principalmente adequadas para fornecer um enriquecimento intencional dos agentes geradores de sinal em sua forma especificamente disponível por vias físicas, químicas ou biológicas ou combinações das mesmas. Grupos-alvo úteis, por isso, podem incluir anticorpos, ligantes a receptor celular, hormônios, lipídios, açúcares, dextrana, álcoois, ácidos biliares, ácidos graxos, aminoácidos, peptídeos e ácidos nucleicos, que podem ser quimicamente ou fisicamente ligados a agentes geradores de sinal, a fim de ligar agentes geradores de sinal em/para uma estrutura especificamente desejada. Grupos-alvo exemplares podem incluir aqueles que enriquecem agentes geradores de sinal dentro/sobre um tipo de tecido ou em superfícies de células. Aqui pode não ser necessário para a função que o agente gerador de sinal seja absorvido no citoplasma das células. Peptídeos podem ser grupos-alvo, por exemplo, peptídeos quimiotáticos que são usados para visualizar reações de inflamação em tecidos por meio de agentes geradores de sinal; ver também WO 97/14443.

Anticorpos podem ser usados, incluindo fragmentos de anticorpo, Fab, Fab2, Anticorpos de Cadeia Única (por exemplo, Fv), anticorpos quiméricos, além disso, substâncias similares a anticorpo, por exemplo, chamadas de anticalinas, em que pode não ser importante se os anticorpos são modificados após a preparação, recombinantes são produzidos ou se

são anticorpos humanos ou não-humanos. Anticorpos humanizados ou humanos podem ser usados, tais como imunoglobulinas quiméricas, cadeias de imunoglobulina ou fragmentos (tais como Fv, Fab, Fab', F(ab")2 ou outras subsequências de ligação a antígeno de anticorpos, que podem conter parcialmente sequências de anticorpos não-humanos; anticorpos humanizados podem incluir imunoglobulinas humanas (receptor ou anticorpo recipiente), no qual grupos de uma CDR (Região de Determinação de Complementariedade) do receptor são substituídos por grupos de uma CDR de um não-humano (anticorpo distribuidor ou doador), em que as espécies de distribuidor por exemplo, camundongo, coelho ou outro têm especificidade apropriada, afinidade, e capacidade para a ligação de antígenos-alvo. Em algumas formas, os grupos de região conservada Fv de imunoglobulinas humanas são substituídos por grupos não-humanos correspondentes. Anticorpos humanizados podem conter, além disso, grupos que não ocorrem na CDR ou na sequência de região conservada Fv do distribuidor ou recipiente. Anticorpos humanizados essencialmente compreendem substancialmente pelo menos um ou preferencialmente dois domínios variáveis, nos quais todos ou componentes substanciais dos componentes CDR das regiões CDR ou sequências de região conservada Fv correspondem àquelas da imunoglobulina não-humana, e todos ou componentes substanciais das regiões da região conservada correspondem a uma sequência consenso humana. Grupos-alvo também podem incluir anticorpos hetero-conjugados. As funções dos anticorpos ou peptídeos selecionados incluem marcadores de superfície celular ou moléculas, particularmente de células de câncer, em que aqui um grande número de estruturas de superfície conhecidas são conhecidas, tais como HER2, VEGF, CA15-3, CA 549, CA 27.29, CA 19, CA 50, CA242, MCA, CA125, DE-PAN-2, etc.

Além disso, grupos-alvo podem conter os sítios de ligação funcionais dos ligantes que são adequados para ligação a quaisquer receptores celulares desejados. Exemplos de receptores-alvo incluem receptores do grupo de receptores insulínicos, receptor de fator de crescimento similar à insulina (e IGF-1 e IGF-2), receptor de hormônio de crescimento, transporta-

dores de glicose (particularmente, receptor GLUT 4), receptor de transferrina (transferrina), receptor de Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), receptor de lipoproteína de baixa densidade, receptor de lipoproteína de alta densidade, receptor de leptina, receptor de estrogênio; receptores de interleucina incluindo receptor de 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, e IL-17, receptor de VEGF (VEGF), receptor de PDGF (PDGF), receptor de Fator de Transformação de Crescimento (incluindo TGF-[alfa] e TGF-[beta]), receptor de EPO (EPO), receptor de TPO (TPO), receptor de fator neurotrófico ciliar, receptor de prolactina, e receptores de célula T.

Receptores hormonais também podem ser usados, especialmente para hormônios, tais como hormônios esteroidais ou hormônios baseados em proteína ou peptídeo, por exemplo, epinefrinas, tiroxinas, oxitocina, insulina, hormônio estimulador da tireoide, calcitonina, gonadotropina coriônica, corticotropina, hormônio estimulante de folículo, glucagons, hormônio luteinizante, lipotropina, hormônio de estimulação melanocítica, norepinefrinas, hormônio de paratiroide, Hormônio de Estimulação da Tireoide (TSH), vasopressinas, encefalina, serotonina, estradiol, progesterona, testosterona, cortisona, e glicocorticoide. Ligantes de receptor incluem aqueles que estão na superfície celular a receptores de hormônios, lipídios, proteínas, glicol proteínas, transdutores de sinal, fatores de crescimento, citocina, e outras biomoléculas. Além disso, grupos-alvo podem ser selecionados a partir de carboidratos com a fórmula geral: Cx(H2O)y, em que com isto também monossacarídeos, dissacarídeos e oligo-, bem como, polissacarídeos estão incluídos, bem como outros polímeros que consistem em moléculas de açúcar que contêm ligações glicosídicas. Carboidratos podem incluir aqueles nos quais todo ou partes dos componentes de carboidratos contêm proteínas glicosiladas, incluindo os monômeros e oligômeros de galactose, manose, frutose, galactosamina, glicosamina, glicose, ácido siálico, e componentes glicosilados, que tornam possível a ligação a receptores específicos, especialmente receptores de superfície celular. Outros carboidratos úteis incluem monômeros e polímeros de glicose, ribose, lactose, rafinose, frutose e

outros carboidratos que ocorrem biologicamente especialmente polissacarídeos, por exemplo, arabinogalactana, goma arábica, manana etc que são adequados para introdução de agentes geradores de sinal em células, ver Patente U.S. 5.554.386.

Além disso, grupos-alvo podem incluir lipídios, gorduras, óleos gordurosos, ceras, fosfolipídios, glicolipídios, terpenos, ácidos graxos e glicerídeos, e triglicerídeos, ou eicosanoides, esteroides, esteróis, compostos adequados dos quais também podem ser hormônios, tais como prostaglandinas, opiatos e colesterol etc. Todos grupos funcionais podem ser selecionados como o grupo-alvo, que possuem propriedades de inibição, tais como, por exemplo, inibidores enzimáticos, preferencialmente aqueles que ligam agentes geradores de sinal em/sobre enzimas.

Grupos-alvo também podem incluir compostos funcionais que permitem internalização ou incorporação de agentes geradores de sinal nas células, especialmente no citoplasma ou em compartimentos celulares específicos ou organelas, tais como, por exemplo, o núcleo celular. Por exemplo, tal grupo-alvo pode conter todo ou partes das proteínas HIV-1 tat, seus análogos e derivatizados ou proteínas funcionalmente similares, e deste modo permite uma entrada especialmente rápida de substâncias nas células. Como um exemplo, consultar 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); e Baldin et al., EMBO J. 9:1511 (1990).

Grupos-alvo podem incluir ainda o chamado Sinal de Localização Nuclear (NLS), que incluem domínios positivamente carregados (básicos) que se ligam especificamente a estruturas-alvo de núcleos celulares. Numerosos NLS e suas sequências de aminoácido são conhecidos incluindo NLS básico único, tal como aquele de Antígeno grande T de SV40 (vírus de macaco) (pro Lys Lys Lys Arg Lys Val), Kalderon (1984), et al., Cell, 39:499-509), o sinal de localização nuclear de receptor-[beta] de ácido teinoico (ARRRRP); NFKB p50 (EEVQRKRQKL; Ghosh et al., Cell 62:1019 (1990); NFKB p65 (EEKRKRTYE; Nolan et al., Cell 64:961 (1991), bem como outros

(ver por exemplo, Boulikas, J. Cell. Biochem. 55 (I):32-58 (1994), e NLS's básicos duplos tais como, por exemplo, proteínas de xenopus (sapo com garras africano), nucleoplasmina (Ala Val Lys Arg Pro Ala Ala Thr Lys Lys Ala Gln Gly Asp Ala Lys Lys Lys Lys Leu), Dingwall, et al., Cell, 30:449 - 458, 1982 e Dingwall, et al., J. Cell Biol, 107:641-849, 1988. Numerosos estudos de localização mostraram que NLSs, que são incorporados em peptídeos sintéticos que normalmente não visam o núcleo celular ou foram ligados a proteínas repórter, levam a um enriquecimento de tal proteína e peptídeos nos núcleos celulares. Referências exemplares são feitas a Dingwall, e 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. Grupos-alvo para o sistema hepatobiliar podem ser selecionados, como sugerido em Patentes U.S. 5.573.752 e 5.582.814.

Em modalidades exemplares, o implante compreende agentes absorventes, por exemplo, para remover compostos a partir de fluidos corporais. Agentes absorventes adequados incluem agentes quelantes, tais como penicilamina, metileno dicloridrato tetramina, EDTA, DMSA ou mesilato deferoxamina, qualquer outra modificação química apropriada, anticorpos, e microcontas ou outros materiais contendo reagentes cruzados para absorção de fármacos, toxinas ou outros agentes.

Em outra modalidade exemplar, o implante pode compreender agentes benéficos, tais como células, culturas celulares, culturas celulares organizadas, tecidos, órgãos de espécies desejadas, organismos animais, humanos e não-humanos, pelos quais organismos podem incluir, por exemplo, camundongo, rato, cão, macaco, porco, mosca de fruta, vermes nematódeos, peixe ou plantas ou fungos.

De acordo com esta invenção, modificação funcional pode ser realizada pela incorporação de pelo menos um agente benéfico como definido neste pedido parcialmente ou completamente na ou sobre a estrutura de implante. Incorporação pode ser realizada por qualquer meio adequado, tal como impregnação, revestimento por mergulho, revestimento por pulverização ou similares. O agente benéfico, agente diagnóstico ou agente absor-

vente podem ser fornecidos em um solvente apropriado, opcionalmente usando aditivos. O carregamento destes agentes pode ser realizado sob pressão atmosférica, subatmosférica ou sob vácuo. Alternativamente, o carregamento pode ser realizado sob alta pressão. Incorporação do agente benéfico pode ser realizada pela aplicação de carga elétrica ao implante ou expondo pelo menos uma porção do implante a um material gasoso incluindo a fase gasosa ou vapor do solvente, em que um agente é dissolvido ou outros gases que têm um alto grau de solubilidade no solvente de carregamento. Em modalidades exemplares, os agentes benéficos como agentes biologicamente, farmacologicamente, terapeuticamente ativos, agentes diagnósticos ou agentes absorventes são fornecidos nas partículas poliméricas que servem como um veículo, por isso, e que são incorporadas na matriz das partículas baseadas em metal do implante.

Modificação funcional também pode ser alcançada pela seleção das partículas apropriadamente com relação as suas propriedades bioquímicas, físicas e biológicas. Uma modalidade exemplar inclui o uso de partículas absorventes de raios X, tais como tântalo, tungstênio etc. como pelo menos uma parte das partículas baseadas em metal. Em outras modalidades exemplares, partículas ferromagnéticas baseadas em metal podem ser usadas para alcançar visibilidade na formação de imagem por MRI.

Modificação funcional também pode ser implementada pela adição de um agente benéfico, tal como agentes biologicamente, farmacologicamente, terapeuticamente ativos, agentes diagnósticos e/ou absorventes parcialmente ou completamente à superfície do implante inventivo, por exemplo, em um revestimento.

Em outras modalidades, os agentes benéficos, como definidos neste pedido podem ser adicionados pela sua introdução encapsulados, preferencialmente encapsulados em invólucros poliméricos, no corpo do implante. Nestas modalidades, os agentes representam as partículas poliméricas e o material de encapsulamento é selecionado a partir de materiais como definido acima para as partículas poliméricas biodegradáveis que permitem a eluição dos ingredientes ativos pela dissolução parcial ou completa do mate-

rial de encapsulamento em fluidos fisiológicos.

Modificação funcional adicional pode ser alcançada pela adição, incorporando parcialmente ou completamente um material que altera e modula, após isto referida como material de alteração e modulação, a disponibilidade, função ou liberação de um agente terapeuticamente ativo, agentes diagnósticos e/ou absorventes. O material de alteração e modulação pode compreender uma barreira de difusão ou um material biodegradável ou um polímero ou hidrogel. Em algumas modalidades exemplares, as partículas poliméricas biodegradáveis podem compreender ainda uma combinação de agentes benéficos diferentes como definido neste pedido que são incorporados em diferentes materiais de alteração e modulação.

Em outras modalidades, modificação funcional pode ser realizada pela aplicação de um revestimento de um ou mais materiais de alteração e modulação por pelo menos uma parte do implante, pelo qual as partículas poliméricas do dispositivo compreendem pelo menos um agente benéfico como definido neste pedido.

Em modalidades exemplares, pode ser vantajoso para revestir o implante, ou pelo menos uma parte do implante, com polímeros não-degradáveis ou degradáveis, opcionalmente contendo um agente benéfico tal como agentes biologicamente, farmacologicamente, terapeuticamente, diagnosticamente ou absorventes ou qualquer mistura dos mesmos.

Em outra modalidade, pode ser desejável revestir o implante na superfície externa ou superfície interna com um revestimento para aumentar enxertamento ou biocompatibilidade. Tais revestimentos podem compreender revestimentos de carbono, carbetos metálicos, nitretos metálicos, óxidos metálicos de carbono, por exemplo, similar a um diamante ou carbeto de silício, ou camadas metálicas puras de, por exemplo, titânio, usando PVD, Sputter-, CVD ou métodos de deposição de vapor similares ou implantação iônica.

Em modalidades adicionais, é preferencial para produzir um revestimento poroso para pelo menos uma parte do implante inventivo em uma etapa adicional, tal como revestimentos porosos de carbono, como descrito

em WO 2004/101177, WO 2004/101017 ou WO 2004/105826, ou revestimentos compostos porosos, como descrito anteriormente em PCT/EP2006/063450, ou revestimentos porosos baseados em metal, como descrito em WO 2006/097503, ou qualquer outro revestimento poroso adequado.

Em modalidades adicionais, um agente benéfico baseado em sol/gel pode ser incorporado no implante inventivo ou um revestimento baseado em sol/gel que pode ser dissolúvel em fluidos fisiológicos pode ser aplicado a pelo menos uma parte do implante, como descrito, por exemplo, em WO 2006/077256 ou WO 2006/082221.

Em algumas modalidades exemplares pode ser desejável combinar duas ou mais modificações funcionais diferentes como descrito acima para obter um implante funcional.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Produção de Pasta Fluida A

Uma pasta fluida foi produzida usando nanopartículas de Tântalo e contas de polietileno de forma irregular. Partículas de tântalo foram adquiridas de H. C. Starck. Contas de polietileno foram adquiridas de Impag (Microscrub, D50 150 µm). As partículas de tântalo tinham um tamanho de partícula D50 de 100 nm. A pasta fluida compreendeu 500 g de Tântalo, 200 g de contas de polietileno, um agente umidificante (Byk P-104) e etanol (comercialmente disponível a partir de Merck). As partículas foram misturadas com 100 g de agente umidificante e misturadas por aproximadamente 20 minutos. 200 g de contas de Polietileno foram suspensos em 200 g de etanol por 10 minutos e adicionados às partículas de tântalo. A pasta fluida foi homogeneizada por 1 hora usando um agitador convencional.

Exemplo 2

Produção de Pasta fluida B

Uma pasta fluida foi produzida usando dióxido de silício e contas de polietileno. Dióxido de silício foi adquirido de Degussa (Aerosil R 972) e contas de polietileno de Impag. Análogo ao exemplo 1, a pasta fluida foi pro-

duzida usando 200 g de dióxido de silício pela adição de 100 g de acetona, agitando-as por aproximadamente 1 hora e adicionando 150 g de contas de polietileno. A pasta fluida foi homogeneizada por outros 90 minutos.

Exemplo 3

Moldagem de implantes discoides usando a pasta fluida A; aquecimento rápido

Um molde oco cilíndrico padrão feito de aço inoxidável foi usado com um diâmetro interno de 3 cm e uma altura de 8 cm. A pasta fluida A foi enchida no molde até que 4/5 do volume fossem enchidos e a compactação foi realizada pelo uso de uma prensa de moldagem de matriz por flutuação padrão para formar um corpo verde. Posteriormente, uma pressão de compactação de 50 MPa foi aplicada por 100 segundos, então repetindo o ciclo mais duas vezes. O corpo verde compreendeu uma forma tipo discoide com um diâmetro de 2,8 cm e uma altura de 4 cm. Foi ainda seco a uma temperatura ambiente por 1 hora e então posto em um forno de sinterização padrão. O corpo verde foi sinterizado com uma rampa de aquecimento de 20 K/min a 400°C por 4 horas e então resfriado à temperatura ambiente em 20 horas.

O corpo moldado foi cortado para analisar a estrutura de poro induzida pelo enchedor de conta de polietileno. O corpo moldado mostrou macroscopicamente uma estrutura de superfície regular.

A estrutura fina foi analisada usando microscopia de varredura de emissão de campo (FESEM). A Figura 3 mostra a estrutura fina do corpo moldado com uma marca da forma final das partículas de polietileno.

Exemplo 4

Moldagem de implantes discoides usando a pasta fluida A; tratamento por calor em duas etapas (exemplo comparativo)

O processo de compactação foi repetido de acordo com o exemplo 3 com a pasta fluida A dentro do mesmo molde. O corpo verde compreendeu um molde tipo discoide com um diâmetro de 2,9 cm e uma altura de 4,1 cm. Foi ainda seco a temperatura ambiente por 1 hora e então posto em um forno de sinterização padrão. O corpo verde foi termicamente tratado

em duas etapas, primeiro aplicando uma rampa de aquecimento de 2 K/min até 120□C, conservando 120°C por aproximadamente 1 hora, e então com a mesma rampa de 2K/min a 400□C por 4 horas e então esfriado a temperatura ambiente em 20 horas.

O corpo moldado foi cortado para analisar a estrutura de poro induzida pelo enchedor de conta de polietileno. O corpo moldado mostrou macroscopicamente uma estrutura de superfície irregular. A estrutura fina foi analisada usando FESEM. A Figura 4 mostra a estrutura fina do corpo moldado demonstrando que a forma final não é regular e a estrutura fina estava significativamente destruída.

Exemplo 5

Moldagem de implantes discoides usando a pasta fluida A; tratamento por calor em duas etapas (exemplo comparativo)

O processo de compactação foi repetido de acordo com o exemplo 3 com a pasta fluida A dentro do mesmo molde. O corpo verde compreendeu uma forma tipo discoide com um diâmetro de 2,8 cm e uma altura de 4,0 cm. Foi ainda seco a temperatura ambiente por 1 hora e então posto em um forno de sinterização padrão. O corpo verde foi termicamente tratado em duas etapas, primeiro aplicando uma rampa de aquecimento de 20 K/min até 120°C, conservando 120°C por aproximadamente 1 hora, e então com a mesma rampa de 20K/min a 400°C por 4 horas e então resfriado à temperatura ambiente em 20 horas.

O corpo moldado foi cortado para analisar a estrutura de poro induzida pelo enchedor de conta de polietileno. O corpo moldado mostrou macroscopicamente uma estrutura de superfície irregular. A estrutura fina foi analisada usando FESEM. A Figura 5 mostra a estrutura fina do corpo moldado demonstrando que a forma final não é regular e a estrutura fina estava significativamente destruída.

Exemplo 6

Moldagem de implantes discoides usando a pasta fluida B; aquecimento rápido

Um molde oco cilíndrico padrão feito de aço inoxidável foi usado

com um diâmetro interno de 3 cm e uma altura de 8 cm. A pasta fluida B foi enchida no molde até que 4/5 do volume fossem enchidos e a compactação foi realizada pelo uso de uma prensa de moldagem de matriz por flutuação padrão para formar um corpo verde. Posteriormente, uma pressão de compactação de 20 MPa foi aplicada por 40 segundos, então repetindo o ciclo mais duas vezes. O corpo verde compreendeu uma forma tipo discoide com um diâmetro de 2,8 cm e uma altura de 2,5 cm. Foi ainda seco a uma temperatura ambiente por 1 hora e então posto em um forno de sinterização padrão. O corpo verde foi sinterizado com uma rampa de aquecimento de 20 K/min a 600°C por 4 horas e então resfriado à temperatura ambiente em 20 horas.

O corpo moldado foi cortado para analisar a estrutura de poro induzida pelo enchedor de conta de polietileno. O corpo moldado mostrou macroscopicamente uma estrutura de superfície regular.

A estrutura fina foi analisada usando FESEM. A estrutura fina do corpo moldado mostrou uma marca da forma final das partículas de polietileno.

Exemplo 7

Moldagem de implantes discoides usando a pasta fluida B; tratamento por calor em duas etapas aquece o (exemplo comparativo)

O processo de compactação foi repetido de acordo com o exemplo 6 com a pasta fluida B dentro do mesmo molde. O corpo verde compreendeu uma forma tipo discoide com um diâmetro de 2,9 cm e uma altura de 2,6 cm. Foi ainda seco a temperatura ambiente por 1 hora e então posto em um forno de sinterização padrão. O corpo verde foi termicamente tratado em duas etapas, primeiro aplicando uma rampa de aquecimento de 2 K/min até 120°C, conservando 120°C por aproximadamente 1 hora, e então com a mesma rampa de 2K/min a 600°C por 4 horas e então resfriado à temperatura ambiente em 20 horas.

O corpo moldado foi cortado para analisar a estrutura de poro induzida pelo enchedor de conta de polietileno. O corpo moldado mostrou macroscopicamente uma estrutura de superfície irregular. A estrutura fina foi

analisada usando FESEM. A imagem da FESEM mostrou que a forma final não foi regular e a estrutura fina estava significativamente destruída.

Exemplo 8

Moldagem de implantes discoides usando a pasta fluida B; tratamento por calor em duas etapas (exemplo comparativo)

O processo de compactação foi repetido de acordo com o exemplo 6 com a pasta fluida B dentro do mesmo molde. O corpo verde compreendeu uma forma tipo discoide com um diâmetro de 2,9 cm e uma altura de 2,8 cm. Foi ainda seco a temperatura ambiente por 1 hora e então posto em um forno de sinterização padrão. O corpo verde foi termicamente tratado em duas etapas, primeiro aplicando uma rampa de aquecimento de 20 K/min até 120°C, conservando 120°C por aproximadamente 1 hora, e então com a mesma rampa de 20 K/min a 600°C por 4 horas e então resfriado à temperatura ambiente em 20 horas.

O corpo moldado foi cortado para analisar a estrutura de poro induzida pelo enchedor de conta de polietileno. O corpo moldado mostrou macroscopicamente uma estrutura de superfície irregular. A estrutura fina foi analisada usando FESEM. A imagem da FESEM mostrou que a forma final não foi regular e a estrutura fina estava significativamente destruída.

Várias pastas fluidas similares àquelas do Exemplo 1 ou 2 foram produzidas usando FeO, ZrO_2, Pt, Au, WC, ou SiC em vez de Ta ou SiO_2, e usando partículas fibrosas de poliéster, contas de resina fenólica, contas de acrílico, contas termoconfiguradas produzidas de acordo com WO 2007/045616, ou contas de látex em vez de contas de polietileno.

Resultados estruturais similares no produto final quando obtidos com várias pastas fluidas preparadas como aquelas do Exemplo 1 ou 2, usando FeO, ZrO_2, Pt, Au, WC, ou SiC em vez de Ta ou SiO_2, e usando partículas fibrosas de poliéster, contas de resina fenólica, contas de acrílico, contas termoconfiguradas produzidas de acordo com WO 2007/045616, ou contas de látex em vez de contas de polietileno. A retenção da forma final foi obtida quando uma sinterização de uma etapa sem platôs no perfil de temperatura foi usada.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a fabricação de um implante poroso ou parte do mesmo, caracterizado pelo fato de que compreende as seguintes etapas:

fornecimento de uma suspensão compreendendo

uma pluralidade de partículas primárias de pelo menos um polímero orgânico;

uma pluralidade de partículas secundárias de pelo menos um material baseado em metal, em que as partículas secundárias baseadas em metal são selecionadas a partir de pelo menos um metal, uma liga metálica, um óxido metálico, um carbeto metálico, um nitreto metálico ou um metal contendo semicondutor; e

pelo menos um solvente;

em que as partículas primárias e secundárias são substancialmente insolúveis no solvente;

moldagem da suspensão para formar um corpo verde compreendendo as partículas primárias incorporadas em uma matriz de partículas secundárias comprimidas;

remoção das partículas primárias do corpo verde por decomposição induzida termicamente e/ou evaporação; e

sinterização do corpo verde para formar o implante; em que a etapa de remoção das partículas primárias é realizada durante a sinterização por aquecimento contínuo do corpo verde sem interrupção ou platôs no perfil de temperatura até alcançar a temperatura de sinterização final com uma rampa de aquecimento de 0,1 K/min até 40 K/min, em que a temperatura para sinterização e remoção das partículas poliméricas está na faixa de 400□C a 600□C.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a suspensão é moldada por compactação, moldagem por injeção, prensagem uniaxial ou biaxial, prensagem isostática, colagem de barbotina, ou moldagem por extrusão.

3. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado

pelo fato de que a suspensão compreende as partículas primárias e secundárias em uma proporção de volume de aproximadamente 30:1 a 1:30.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o peso combinado das partículas primárias e secundárias na suspensão aumenta para mais que 50% em peso da suspensão no total.

5. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a suspensão é similar à pasta.

6. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que a suspensão compreende pelo menos um aditivo adicional selecionado a partir de dispersantes ou tensoativos.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que a moldagem inclui pressões de compactação na faixa de aproximadamente 6.890 kPa (1.000 psi) a aproximadamente 138.000 kPa (20.000 psi).

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a moldagem inclui tempos de compactação na faixa de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 6000 segundos.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a suspensão é moldada por moldagem por injeção.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que as partículas primárias e secundárias são independentemente selecionadas a partir de pelo menos de partículas esféricas, partículas dendríticas, cubos, arames, fibras ou tubos.

11. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a liga metálica ou metal são selecionados a partir de pelo menos aço inoxidável, titânio, tântalo, platina, ouro, paládio, ligas com memória de forma, nitinol ou ligas de níquel titânio.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizado pelo fato de que a suspensão é livre de um aglutinante.

13. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas primárias e secundárias independentemente uma da outra têm um tamanho de partícula médio na faixa de aproximadamente 0,5 nanômetro a 500 micrômetros.

14. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o tamanho médio de partícula das partículas primárias é maior do que o tamanho médio de partícula das partículas secundárias.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que a remoção das partículas primárias é feita pelo aquecimento contínuo do corpo verde com rampas de aquecimento de aproximadamente 5 K/min até 20 K/min, preferencialmente de aproximadamente 15 a 25 K/min, e ainda mais preferencialmente em aproximadamente 20 K/min à temperatura de sinterização final.

16. Implante poroso, caracterizado pelo fato de que é produtível pelo método como definido em com qualquer uma das reivindicações 1 a 15.

17. Implante de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que inclui pelo menos um ingrediente ativo, opcionalmente configurado para ser liberado *in vivo*.

18. Implante de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o ingrediente ativo inclui pelo menos um agente farmacologicamente, terapeuticamente, biologicamente ou diagnosticamente ativo ou um agente absorvente.

19. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 18, caracterizado pelo fato de que as partículas secundárias incluem um agente terapeuticamente ativo e/ou um agente diagnosticamente ativo.

20. Implante de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, caracterizado pelo fato de que o implante é selecionado a partir do grupo composto de uma endoprótese vascular, uma endoprótese intraluminal, um stent, um enxerto de stent, um stent coronário, um stent periférico, um implante cirúrgico, odôntico ou ortopédico, um auxiliar de fixação ortopédica implantável, uma prótese ortopédica óssea ou prótese articular, um substituto ósseo ou um substituto vertebral na região torácica ou lombar da

coluna espinhal; um implante odôntico; um coração artificial ou uma parte do mesmo, uma valva cardíaca artificial, um invólucro ou eletrodo de marcapasso cardíaco, um implante subcutâneo e/ou intramuscular, um dispositivo implantável de entrega de fármaco, um microchip, ou agulhas, parafusos, pregos, clipes, grampos cirúrgicos implantáveis ou implantes de sementes.

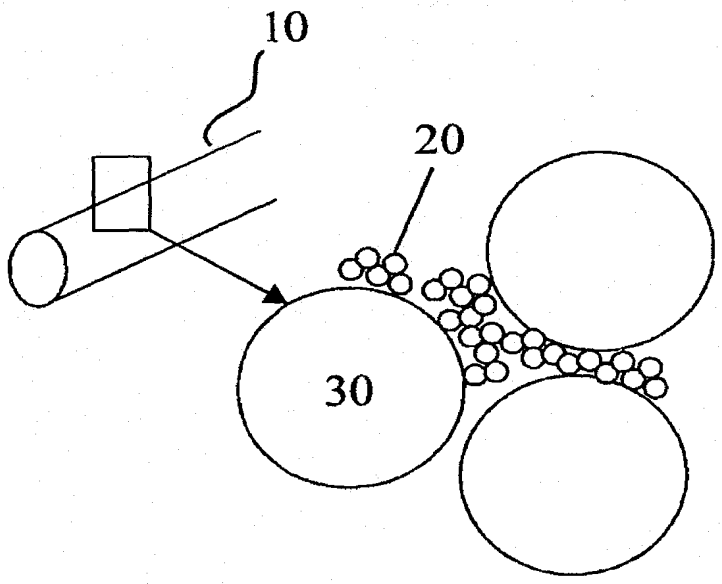


FIG. 1

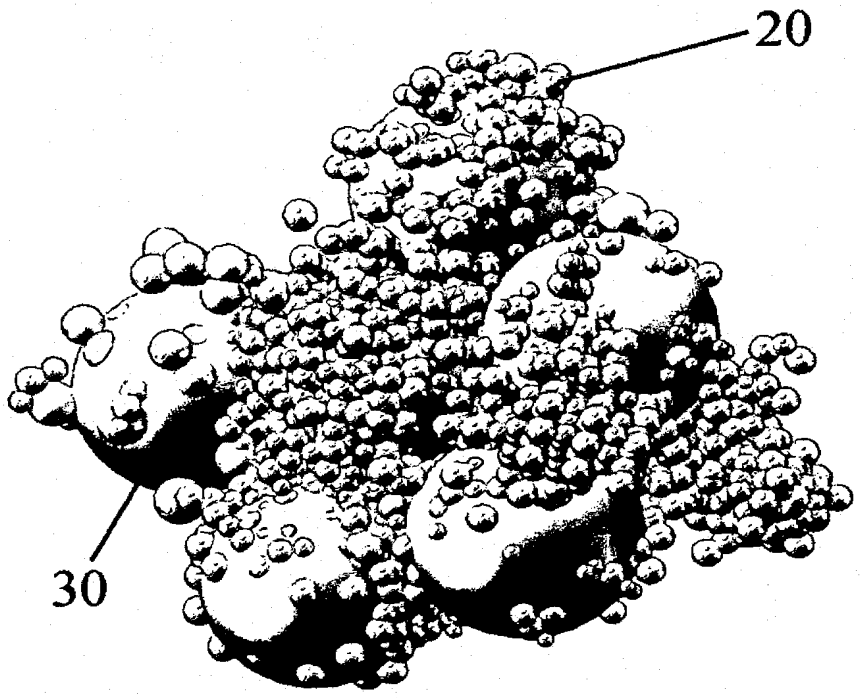


FIG. 2

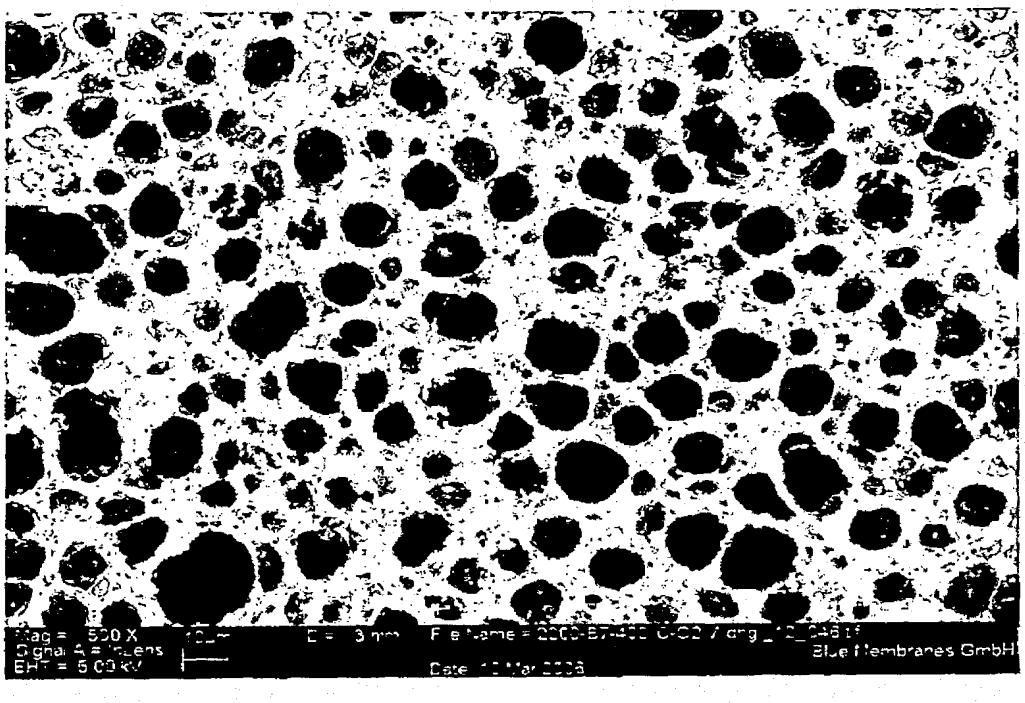


FIG. 3



FIG. 4

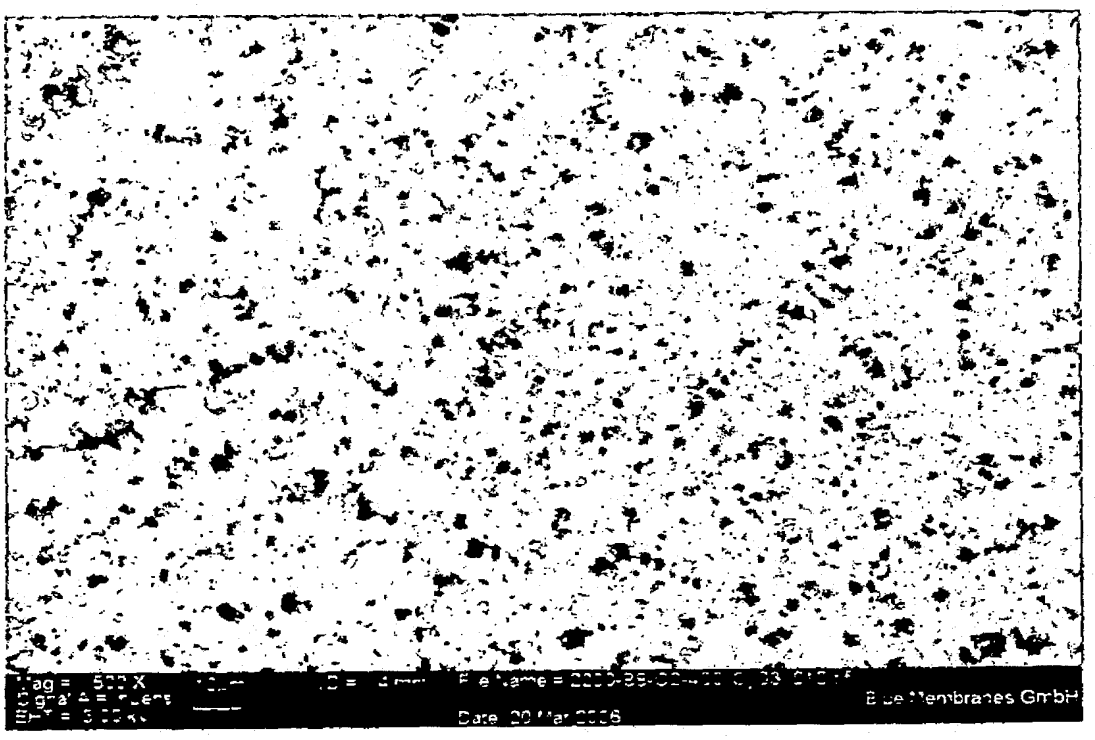


FIG. 5

RESUMO

Patente de Invenção: **"IMPLANTE POROSO, NÃO-DEGRADÁVEL FEITO POR MOLDAGEM DE PÓ".**

A presente invenção refere-se a implantes porosos e métodos para a produção dos mesmos que usam técnicas de moldagem de pó. Especificamente, os métodos incluem as etapas de fornecimento de uma suspensão compreendendo uma pluralidade de partículas primárias de pelo menos um polímero orgânico; uma pluralidade de partículas secundárias de pelo menos um material baseado em metal; e pelo menos um solvente; em que as partículas primárias e secundárias são substancialmente insolúveis no solvente; moldagem da suspensão para formar um corpo verde compreendendo as partículas primárias incorporadas na matriz de partículas secundárias comprimidas; remoção das partículas primárias do corpo verde por decomposição induzida termicamente e/ou evaporação; e sinterização do corpo verde para formar o implante; em que a etapa de remoção das partículas primárias é realizada durante a sinterização.