



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013153741/14, 04.12.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
04.12.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 04.12.2013

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2015 Бюл. № 16

(45) Опубликовано: 20.09.2015 Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2011022166 A1, 24.02.2011. US 2005107870 A1, 19.05.2005. US 2004254419 A1, 16.12.2004. WO 03022357 A2, 20.03.2003. CN 202933391 U, 15.05.2013. US 2012158077 A1, 21.06.2012. Zachary G. Forbes. Validation of High Gradient Magnetic Field Based Drug Delivery to Magnetizable Implants Under Flow, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL. 55, (см. прод.)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, БОХ 1125, Общество
с ограниченной ответственностью
"ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

Спичкин Юрий Иванович (RU),
Пятаков Александр Павлович (RU),
Тишин Александр Метталинович (RU),
Зверев Владимир Игоревич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Общество с ограниченной ответственностью
"Фармаг" (RU)

(54) ИМПЛАНТИРУЕМОЕ УСТРОЙСТВО, УПРАВЛЯЕМОЕ МАГНИТНЫМ ПОЛЕМ, И СПОСОБ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ НЕГО ЛЕКАРСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицинской технике, а именно к средствам доставки лекарств имплантируемыми устройствами, управляемыми магнитным полем. Устройство состоит из корпуса, внешней периферии и покрытия, занимающего хотя бы часть внешней периферии и включающего в себя следующие слои в порядке от внутренних к наружным: первый изолирующий слой, слой магнитного материала с положительным или отрицательным магнитокалорическим эффектом не меньше 3 К/Т, слой чувствительного материала, содержащего

активное вещество и способного к удержанию и контролируемому выпуску активного вещества, второй изолирующий слой, проницаемый для активного вещества. Способ контролируемого высвобождения лекарств состоит в имплантировании устройства в тело пациента и воздействии на имплантат контролируемым магнитным полем для высвобождения активного вещества. Использование изобретения позволяет повысить безопасность для окружающих здоровых тканей при высвобождении лекарства. 2 н. и 16 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

NO. 2, FEBRUARY 2008, pp.643-649. А.Н.ЛЕПЕТАЕВ и др. МОДЕЛИРОВАНИЕ

ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ В СИСТЕМЕ ЧРЕЗКОЖНОЙ БЕСКОНТАКТНОЙ ПЕРЕДАЧИ
ЭНЕРГИИ, ПОЛЗУНОВСКИЙ ВЕСТНИК, N2, 2010, сс.21-26

R U 2 5 6 3 3 8 7 C 2

R U 2 5 6 3 3 8 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 563 387** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61M 31/00 (2006.01)

A61N 1/00 (2006.01)

A61F 2/06 (2013.01)

A61M 36/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2013153741/14, 04.12.2013

(24) Effective date for property rights:
04.12.2013

Priority:

(22) Date of filing: 04.12.2013

(43) Application published: 10.06.2015 Bull. № 16

(45) Date of publication: 20.09.2015 Bull. № 26

Mail address:

190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125, Obshchestvo
s ogranichennoj otvetstvennost'ju "PATENTIKA"

(72) Inventor(s):

Spichkin Jurij Ivanovich (RU),
Pjatakov Aleksandr Pavlovich (RU),
Tishin Aleksandr Mettalinovich (RU),
Zverev Vladimir Igorevich (RU)

(73) Proprietor(s):

Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju
"Farmag" (RU)

(54) IMPLANTED DEVICE, CONTROLLED BY MAGNETIC FIELD, AND METHOD OF MEDICATION RELEASE THEREFROM

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to medical equipment, namely to means for the delivery of medications by implanted devices, controlled by the magnetic field. The device consists of a body, an external periphery and a covering, which takes at least a part of the external periphery and includes the following layers in the order from internal to external: the first insulating layer, a layer of a magnetic material with positive and negative magnetocaloric effect of not less than 3 K/T, a layer of a sensitive material, which

contains an active substance and is capable of holding and controlled release of the active substance, the second insulating layer, permeable for the active substance. The method of the controlled release of medications consists in implanting the device into the patient's body and influencing the implant by the magnetic field to release the active substance.

EFFECT: application of the invention makes it possible to increase safety for surrounding healthy tissues when the medication is released.

18 cl

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к медицине, фармакологии и биотехнологии, в частности к системам доставки лекарств в заданный момент времени, имплантируемым и активируемым в теле пациента, и в особенности к имплантируемым устройствам,

5 управляемым магнитным полем.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Имплантаты - медицинские устройства, изготавливаемые с целью замены утраченных биологических функций, поддержки поврежденных тканей и расширения возможностей существующих органов. Поверхность имплантатов, контактирующая с биологическими

10 тканями, должна состоять из биомедицинского материала с целью лучшей приживаемости в тканях. В некоторых случаях имплантаты содержат электронные устройства, например искусственные кардиостимуляторы и кохлеарные имплантаты. Некоторые имплантаты обладают биологической активностью, например подкожные дозаторы лекарств в виде имплантируемых пилюль или стентов с лекарственными

15 покрытиями.

Современное развитие технологий имплантации привело к существенному прогрессу в медицине, и количество хирургических операций с использованием имплантатов постоянно растет. Имплантаты с магнитными элементами также начинают играть все большую роль в медицине. Примерами таких магнитных имплантатов служат

20 концентраторы магнитного поля для адресной доставки лекарства с помощью вводимых внутривенно магнитных наночастиц [Zachary G. Forbes et al., Validation of high gradient magnetic field based drug delivery to magnetizable implants under flow, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, v.55, Issue: 2, p. 643-649], имплантаты для магнитной фиксации протезов челюсти [Dental Magnetic Attachments [http://www.aichi25steel.co.jp/](http://www.aichi25steel.co.jp/ENGLISH/pro_nfo/pro_ntro/elect_1.html)

25 ENGLISH/pro_nfo/pro_ntro/elect_1.html], многофункциональные ушные имплантаты на постоянных магнитах [Bulletin of the Magnetic Society, Vol.14(3), p.7 (2014)] и др.

Другие примеры включают биodeградируемые устройства с функциональностью многоразовых дозаторов, описанных в Grayson ACR, Choi IS, Tyier BM, et al. Multi-pulse drug delivery from a resorbable polymeric microchip device. Nat Mater. 2003; 2(11): 767- 772.

30 Устройство состоит из биodeградируемого полимерного микрочипа с микроконтейнерами, заполненными различными лекарствами. При другом подходе (Yang R, Gorelov AV, Aldabbagh S F, Carroll WM, Rochev Y. An implantable thermoresponsive drug delivery system based on Pettier device. International journal of pharmaceutics. 2013; 447 (1-2): 109-14) используют элементы Пельтье с термочувствительной мембраной,

35 регулируемо выпускающей лекарство в водной среде. С помощью такого устройства был реализован пульсирующий режим выпуска лекарства под действием импульсов электрического тока. Однако имплантирование чипов, размеры которых составляют около сантиметра, ограничивает возможные сферы применения таких систем.

Более технологичным решением представляется нанесение на имплантаты покрытий

40 из термочувствительных полимеров с наночастицами, разогреваемыми внешним воздействием, таким, например, как излучение ближнего инфракрасного диапазона, вызывающее в наночастицах покрытия плазменный резонанс [Serhsen SR, Westcott SL, Halas N], West JL. Temperature-sensitive polymer-nanoshell composites for photothermally modulated drug delivery. Journal of Biomedical Materials Research. 2000; 51(3): 293-298].

45 Однако биологические ткани не вполне прозрачны даже для излучений инфракрасного и СВЧ диапазонов.

В патентах US 2002/0128704, US 2005/0278014 описаны управления активностью лекарства, покрывающего металлический имплантат (например, стент), или лекарства,

находящегося внутри него.

В этом методе разогрев стента позволяет выпускать лекарство из слоев покрытия, активировать лекарственные вещества, биологическая активность которых при температуре тела снижена или вовсе отсутствует, а также в заданные периоды времени усиливать взаимодействие с окружающими тканями. Лекарство может высвободиться из термочувствительного материала внутри стента или на его поверхности. Тепло подводится за счет воздействия на стент с соответствующей магнитной восприимчивостью электромагнитным полем, желательно с частотой, меньшей 1 МГц. Авторы утверждают, что индуктивный нагрев неинвазивный и точно контролируемый. Однако выделение тепла за счет индуктивного нагрева не так просто контролировать, поскольку оно зависит от многих параметров, включая материал стента и его положение внутри тела. Следовательно, этой методике присущ риск перегрева тканей, окружающих имплантат, или их недостаточного прогрева, что снизит эффективность лечения. Вследствие индукционного характера нагрева можно использовать только металлические материалы, Соответственно использование биodeградируемых и пластиковых имплантатов исключается.

Согласно другому подходу, описанному в US 6544163, с помощью магнитного поля достигается управляемая эмболизация при аневризме. Система магнитной эмболизации включает катетер, дистальный конец которого адаптирован для введения в полость аневризмы кровеносного сосуда постоянного магнита или электромагнита, создающих внутреннее магнитное поле, необходимое для управляемой эмболизации. Однако введение таких инородных и достаточно крупных тел создает большие трудности при проведении операций.

В заявке WO 2005/042142 описан биосовместимый термочувствительный полимерный носитель с инкапсулированными магнитными или металлическими коллоидными частицами и наночастицами, который разогревается внешним высокочастотным переменным полем. В результате индуктивного нагрева в полимерной матрице изменяется физическая структура, что приводит к высвобождению инкапсулированного в матрице биоактивного вещества в течение короткого промежутка времени. Носители лекарственных препаратов, устроенные так, как описано выше, могут применяться локально с использованием стандартных методов приема лекарств, таких как инъекции, имплантации, пропитывания, диализы или биопсии. Воздействие магнитных частиц можно усилить, сконцентрировав их в требуемом месте с помощью сильного постоянного магнита или электромагнита. Как только полимерные частицы окажутся в месте воздействия, они могут быть нагреты выше температуры тела с помощью высокочастотного переменного магнитного поля, что приводит к изменению физической структуры полимерной матрицы. Это изменение запускает процесс интенсивного и локализованного в пространстве и времени воздействия биоактивных веществ. Однако чтобы нагреть вышеупомянутые металлические и магнитные частицы до нужных температур, необходим специально сконструированный источник магнитного поля с заданными частотными характеристиками и пространственной конфигурацией поля. Полимерные частицы могут неконтролируемо диффундировать из места воздействия, поэтому применение таких систем в некоторых случаях, таких как лечение стенок сосудов, затруднено. Более того, типичное время освобождения лекарства составляет около 5 минут, что нежелательно в случае пролонгированного лекарственного воздействия.

Таким образом, необходима разработка имплантируемых устройств с улучшенными свойствами, способных селективно воздействовать на пораженные ткани и безопасно

для окружающих здоровых тканей освобождать лекарство в нужном месте контролируемым образом.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Это изобретение относится к имплантируемым устройствам, обеспечивающим сохранение и контролируемое магнитным полем высвобождение лекарственных средств в заданном месте в требуемый момент времени.

В частности, изобретение относится к улучшенной версии имплантируемых устройств. Оно обеспечивает сохранение лекарственного вещества при установке имплантата, не допускает его потерю и в то же время позволяет осуществлять залповый или
10 пульсационный режим высвобождения биоактивного вещества, в то же время предотвращая перегрев или недостаточный нагрев устройства.

В техническом аспекте изобретение относится к имплантируемым устройствам, состоящим из корпуса устройства, имеющего внешнюю периферию и покрытие, занимающее часть внешней периферии и состоящее из следующих слоев в порядке от
15 внутренних областей устройства к внешним:

- первый изолирующий слой;
- слой магнитного материала с положительным или отрицательным магнитокалорическим эффектом, с величиной не меньшей 3 К/Тл;
- слой чувствительного материала, содержащего активное вещество, который
20 способен контролируемо удерживать/высвобождать активное вещество;
- второй изолирующий слой, с большим количеством пор, проницаемый для активного вещества.

В соответствии с одной из реализаций приведенного выше описания первый слой выбирается из теплоизолирующего слоя или покрытия, отражающего инфракрасное
25 излучение, а также их сочетания.

Предпочтительно, чтобы первый изолирующий слой прилегал к внешней периферии корпуса, однако там, где необходимо, может быть использован дополнительный слой под первым изолирующим слоем или над ним.

В соответствии с одной из реализаций второй изолирующий слой содержит поры и
30 проницаем для активного вещества, т.е. при определенных условиях пропускает сквозь себя лекарство. Второй изолирующий слой выбирается из пористого теплоизолирующего материала, пористого материала, отражающего инфракрасное излучение, или их комбинации.

В соответствии с одной из реализаций теплоизолирующий слой состоит из
35 полистирола, геля кремниевой кислоты, полиуретана, биокерамики или их комбинации.

В соответствии с одной из реализаций отражающий инфракрасное излучение слой состоит из металла или металлического сплава, предпочтительно, из медицинской нержавеющей стали, сплава на основе титана или тантала.

В соответствии с одной из реализаций магнитный материал выбирается из группы
40 редкоземельных металлов, таких как гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий; переходных металлов, таких как железо, никель, кобальт, марганец; благородных металлов, таких как родий, палладий; их оксидов, композиций, комбинаций, твердых растворов и сплавов, таких как Gd_5Si_4 , $Gd_5Si_{2,06}Ge_{1,94}$, Gd_7Pd_3 , $MnFeP_{0,35}As_{0,65}$, $Fe_{0,5}Rh_{0,5}$, Ni-Mn-Ga и MnAs.

В одних реализациях магнитный материал имеет положительный, в других -
45 отрицательный магнитокалорический эффект по величине не меньший 0,5 К/Тл, не меньший 1 К/Тл, не меньший 1,5 К/Тл, не меньший 2 К/Тл, по меньшей мере 2,5 К/Тл, не меньший 3 К/Тл, не меньший 3,5 К/Тл, не меньший 4 К/Тл, не меньший 4,5 К/Тл, не меньший 5 К/Тл, не меньший 5,5 К/Тл, не меньший 6 К/Тл, не меньший 6,5 К/Тл, не

меньший 7 К/Тл, не меньший 7,5 К/Тл, не меньший 8 К/Тл.

В соответствии с реализацией данного изобретения слой чувствительного материала состоит из хотя бы одного материала, относящегося к полимерам, сополимерам, гидрогелям, биополимерам или их сочетания.

5 В соответствии с реализацией данного изобретения слой чувствительного материала содержит:

- смесь двух и более полимеров; и/или
- двух и более слоев различных полимеров; и/или
- двух и более вставок с различными полимерами.

10 В соответствии с реализацией данного изобретения по меньшей мере один из полимеров (предпочтительнее два и более) является термочувствительным материалом с температурой фазового перехода вблизи температуры тела.

В соответствии с одной из реализаций данного изобретения различные термочувствительные слои имеют различные температуры фазовых переходов.

15 В соответствии с реализацией данного изобретения термочувствительный полимер выбирается из следующей группы веществ: полибутилметакрилат (pBMA), поли-N-изопропилакриламид (PNIPAM), сополимер N-изопропилакриламида (NIPAM), N-изопропилметакриламида (NIPMAM) и акриламида (AAm) и/или их комбинации.

Полимерный слой, состоящий из нескольких полимеров, делает возможным
20 многократное срабатывание термочувствительных полимеров в процессе нагрева, при проходе через различные температуры переходов для различных слоев, а также осуществляет термоизоляцию устройства, так что пониженная или повышенная по сравнению с остальными тканями температура может поддерживаться в течение достаточного для выделения лекарства промежутка времени без существенного
25 теплообмена с окружающими тканями.

В соответствии с одной из реализаций данного изобретения как минимум один из чувствительных полимеров (предпочтительно, два и больше) чувствительны к механическим деформациям с низким пределом прочности, в частности сополимер молочной и гликолевой кислот.

30 В соответствии с одной из реализаций данного изобретения слой чувствительного материала также может содержать контрастный агент, позволяющий контролировать количество выпущенного лекарства методом магнитно-резонансной томографии.

В соответствии с реализацией данного изобретения пористый/проницаемый слой полимера позволяет межтканевой жидкости или плазме крови проходить сквозь них
35 и, таким образом, осуществлять выпуск активных веществ.

В соответствии с реализацией данного изобретения имплантируемое устройство - это стент, катетер, эндопротез суставов, эндопротез суставов и кости, костный шов, зубной протез, кардиостимулятор, инсулиновые дозаторы, силиконовые импланты, нейроимплантаты, вживляемые в мозг микросхемы (чип-имплантаты), кохлеарные
40 протезы и зубные импланты.

Другим аспектом данного изобретения является метод контролируемого сброса лекарства, состоящий из следующих этапов: имплантирование управляемого магнитным полем устройства в тело пациента; воздействие на имплантируемое устройство магнитным полем с целью контролируемого выпуска активного вещества.

45 В соответствии с одной из реализаций данного изобретения переменное магнитное поле от внешнего источника с частотой от 1 кГц до 100 кГц.

В соответствии с одной из реализаций данного изобретения постоянное магнитное поле от внешнего источника прикладывается в определенные интервалы времени.

Управляемое магнитным полем устройство, описываемое в данной заявке, обеспечивает несколько технических эффектов и новых преимуществ по сравнению с ранее известными устройствами.

В частности, устройство, описанное в изобретении, обеспечивает сохранение 5 активного вещества во время имплантации и удерживает его необходимое время вплоть до момента сброса. Ранее известные устройства обычно теряли от 85 до 90% лекарства в процессе установки, и только 10-15% оставалось на поверхности имплантата.

Также, как показывают исследования, описанное устройство позволяет проводить залповый и пульсационный сброс активного вещества. Эта способность очень важна, 10 поскольку она воспроизводит естественное функционирование живых систем, минимизирует побочные эффекты и, следовательно, дает оптимальный терапевтический эффект.

На практике устройство, контролируемое магнитным полем, представляет корпус и многослойное покрытие с изолирующими слоями, которые граничат со слоем 15 магнитного материала, характеризующегося положительным или отрицательным магнитокалорическим эффектом, не меньшим 3 К/Т. Предполагается, что температура устройства будет оставаться вблизи температуры тела пациента за счет механизма саморегуляции. Это достигается путем подбора магнитного материала с температурой фазового перехода вблизи температуры тела. В результате, избегается перегрев или 20 недостаточный нагрев имплантируемых устройств, характерные для ранее предложенных решений. Особо стоит отметить, что этот результат достигается без использования инвазивных датчиков температуры.

Таким образом, описываемое устройство имеет ряд преимуществ. Следовательно, оно может быть с успехом использовано во многих случаях. В частности, 25 имплантируемое устройство может быть использовано как стент, катетер, эндопротез суставов и кости, костный шов, зубной протез, кардиостимулятор, инсулиновый дозатор, силиконовый имплант, нейроимплантат, вживляемая в мозг микросхема (чип-имплантаты), кохлеарный протез и зубной имплант.

Кроме того, описанное устройство может быть использовано при управлении 30 комплексными биомедицинскими системами и процессами с помощью внешнего магнитного поля, в частности, магнитноуправляемый режим может быть использован для устройств контролируемого выпуска гормонов и других имплантируемых устройств, таких как микророботы, сенсоры и др.

Преимуществом магнитного способа управления по сравнению с другими методами 35 воздействия - ультразвукового, СВЧ или инфракрасного излучений, является то, что магнитное поле свободно проникает сквозь биологические ткани и не оказывает побочных воздействий на организм.

Имплантируемое устройство, описанное в заявке, может быть пополняемо на месте (уже после установки) с помощью внутривенного введения магнитных наночастиц, 40 содержащих активное вещество. Магнитные носители лекарств, распространяясь по кровеносной системе, собираются на имплантате за счет магнитного притяжения, пополняя, таким образом, его лекарством.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Каждый интервал значений физических величин, описанный в данной заявке, 45 понимается как множество значений, принадлежащих данному интервалу. Следовательно, каждый интервал включает все значения, принадлежащие данному интервалу, а также все интервалы, входящие в него. Если не оговорено особо, то граничные точки интервалов предполагаются включенными в интервал. Например,

если приведен интервал $[0; 1]$, то под этим понимаются все числа, например 0.76 и 0.1, входящие в интервал. Также, обозначение $[0; 1]$ предполагает что все подынтервалы, такие как $[0.2; 0.3]$ и $[0.23; 0.7]$, также являются частью описания.

В данной заявке под "управляемым магнитным полем имплантируемым устройством" понимается устройство или аппаратура, которая может быть размещена в теле пациента и активирована с помощью приложения магнитного поля. Корпус устройства имеет форму и функциональность, предназначенную для размещения в теле пациента и последующего терапевтического воздействия.

В соответствии с различными реализациями приведенного выше описания корпус устройства изготавливается в форме стента, катетера, эндопротеза сустава или кости, костного шва, зубного протеза, кардиостимулятора, инсулиновых дозаторов, силиконовых имплантов, нейроимплантатов, вживляемых в мозг микросхем и в других формах. Кроме того, корпус может быть изготовлен в виде спирали и функционировать как колебательный контур.

В соответствии с реализацией корпус устройства может быть сделан из неметаллического материала, в частности биodeградируемого. Может быть использован любой подходящий биodeградируемый материал, включающий следующий список компонентов, но не ограничивающийся ими: полимолочная кислота, 3-гидроксипропионовая кислота или их сочетание. Подходящие биodeградируемые полимеры также известны, см., например, Averousand L, Pollet E. (eds.), *Environmental Silicate Nano-Biocomposites Green Energy and Technology*, Springer-Verlag London 2012, Ch. 2. В другой реализации корпус имплантируемого устройства сделан из смеси биodeградируемых полимеров.

В другой реализации данного устройства корпус сделан из металлического материала, в частности биосовместимого металла или сплава.

В данной заявке под термином "магнитокалорический эффект" будет пониматься выделение (при положительном магнитокалорическом эффекте) или поглощение (при отрицательном магнитокалорическом эффекте) тепла в магнитном материале под действием магнитного поля. Если процесс можно считать адиабатическим или квазиадиабатическим, он проявляется в росте или уменьшении температуры образца при помещении в магнитное поле. Магнитокалорический эффект основан на способности магнитного материала менять свою температуру и энтропию под действием постоянного магнитного поля, подобно тому как это происходит в обычных холодильниках при расширении или сжатии газа или пара.

Изменение температуры магнитного материала происходит в результате перераспределения в системе внутренней энергии между подсистемой магнитных моментов и кристаллической решеткой.

В частности, магнитокалорический эффект определяет магнитотепловые свойства, и чем он больше, тем более эффективно выделяется или поглощается тепло магнитным материалом под действием магнитного поля.

В соответствии с реализацией данного изобретения магнитный слой состоит из магнитного материала, который имеет температуру фазового перехода вблизи температуры тела человека или животного.

В соответствии с реализацией данного изобретения магнитный материал выбирается из следующих групп веществ, но ими не ограничивается: редкоземельные материалы, такие как гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий; переходные металлы, такие как железо, никель, кобальт, марганец; благородные металлы, такие как родий, палладий; их оксиды, композиции, комбинации, твердые растворы и сплавы, такие как Gd_5Si_4 ,

$Gd_5Si_{2,06}Ge_{1,94}$, Gd_7Pd_3 , $MnFeP_{0,35}As_{0,65}$, $Fe_{0,5}Rh_{0,5}$, $Ni-Mn-Ga$ и $MnAs$.

Другие примеры материалов с высоким магнитокалорическим эффектом вблизи температуры тела (между 36 и 37°C) могут быть найдены в книге А.М. Tishin, Y.I. Spichkin. Magnetocaloric effect and its application. Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 2003, pp. 410-411. В частности, это сплавы, содержащие благородные металлы (родий, палладий, платина), редкоземельные элементы (металлы), такие как гадолиний Gd (с температурой Кюри около 295 К и величиной магнитокалорического эффекта $\Delta T=5,8$ К при $H=2$ Тл), сплавы или интерметаллические соединения, такие как сплав железо-родий $Fe_{0,49}Rh_{0,51}$ (с температурой магнитного фазового перехода между антиферромагнитным и магнитным состояниями около 310-316 К и магнитокалорическим эффектом - 13 К в поле 2 Тл); сплавы гадолиния и кремния Gd_5Si_4 (с магнитокалорическим эффектом, который достигает максимума при $T=336$ К с величиной $\Delta T=8,8$ К в поле 5 Тл); сплав гадолиния-кремния-германия $Gd_5Si_{2,06}Ge_{1,94}$ ($\Delta T=8$ К в поле 5 Тл и $T=306$ К); сплав гадолиния-палладия Gd_7Pd_3 ($\Delta T=8,5$ К при $T=323$ К и $H=5$ Тл); сплав марганец-железо-фосфор-мышьяк $MnFeP_{0,35}As_{0,65}$ (максимальный эффект при $T=332$ К); сплав марганец-мышьяк $MnAs$ ($\Delta T=13$ К при $T=318$ К и $H=5$ Тл) и др.

Из магнитных измерений известно, что температура магнитного фазового перехода сильно зависит от концентрации металлов в сплаве и редкоземельных элементов (РЗЭ). Можно достичь требуемого магнитокалорического эффекта при требуемой температуре, например при температуре тела, путем варьирования содержания определенных элементов в сплаве. Обычно магнитный фазовый переход можно наблюдать при величине поля от нескольких кЭ (килоэрстед) до 60 кЭ и более.

В соответствии с реализацией данного описания магнитный материал может быть комбинацией двух и более магнитных материалов с различными величинами магнитокалорического эффекта. Более того, различные магнитные материалы могут быть упорядочены в слои, каждый слой может быть составлен из материалов с различным магнитокалорическим эффектом. В одной из реализаций слои магнитного материала имеют толщину в районе от 10 до 100 мкм. В другой реализации толщина варьируется между 15 мкм и 30 мкм.

Слои магнитного материала могут быть изготовлены с помощью различных технологий, в частности методом плазменного осаждения в инертной среде (например, аргоне) из частиц металлов с начальным размером, например, 50-100 мкм или, например, методом, близким к описанному в патенте SU 1746162, 7/7/1992, или осаждением слоев наночастиц на подложку.

В данной заявке под "изолирующим слоем" понимается слой материала с низкой теплопроводностью, обеспечивающий уменьшение теплообмена между внутренностью покрытия и окружением. Материалы, которые могут служить теплоизолирующими слоями, хорошо известны и включают в себя, в частности, биокерамику, полистирол, гель кремниевой кислоты и полиуретан. Теплоизолирующий слой препятствует потерям тепла, которое выделяется в магнитном материале. Толщина теплоизолирующего слоя от 1 до 100 мкм, в частности между 3 мкм и 20 мкм, еще точнее между 5 мкм и 15 мкм. Слои теплоизолирующего материала могут быть приготовлены с использованием известных технологий, например отливки пленок или методом центрифугирования.

Теплоизолирующий слой может быть частью первого изолирующего слоя, второго слоя или обоих.

Если корпус устройства сделан из неметаллического материала, в частности полимера,

тогда наличие теплоизолирующего слоя в первом изолирующем слое не обязательно. В этом случае сам корпус устройства является теплоизолирующим. Теплоизолирующий слой во втором изолирующем слое сделан из мезопористого материала и содержит множество пор. Поры обеспечивают возможность выхода активного вещества в форме молекул и наночастиц. Поры достаточно велики, чтобы пропускать вместе с межклеточной жидкостью и плазмой крови частицы лекарства, и в то же время достаточно малы, чтобы предотвратить прямой контакт потока крови и связанную с ними передачу тепла. Поры непроницаемы для клеток и форменных элементов крови. В некоторых местах размеры пор варьируются от 1 до 100 нм, в частности в диапазоне от 2 до 50 нм, еще точнее от 5 до 30 нм.

В данной заявке под "отражающим слоем" понимается слой материала, который может отразить инфракрасное излучение от прилегающего слоя обратно. Материалы, которые могут быть использованы в качестве отражающего слоя, известны, и включают, в частности, биосовместимые металлы и металлические сплавы, в частности медицинская нержавеющая сталь, сплавы на основе титана и тантала. Отражающий слой предотвращает теплопередачу от магнитного материала со стороны, не прилегающей к термополимеру. Толщина отражающего слоя находится в диапазоне между 0,1 мкм и 1 мкм, в частности в диапазоне 0,3 мкм и 0,7 мкм, еще точнее, между 0,4 мкм и 0,6 мкм. Слой, отражающий инфракрасное излучение, может быть создан с помощью различных методик, в частности холодного газового распыления или химической металлизации.

Отражающий слой может быть частью первого изолирующего слоя, второго изолирующего слоя или обоих.

Если корпус устройства сделан из металлического материала, тогда необходимости в отражающем слое в первом изолирующем слое нет. В этом случае корпус устройства может служить в качестве слоя, отражающего инфракрасное излучение.

Отражающий слой, расположенный во втором изолирующем слое, должен иметь множество пор для свободного проникновения активного вещества. Поры отражающего слоя должны быть примерно того же размера, что и у теплоизолирующего слоя. В некоторых реализациях размер пор находится в диапазоне от 1 до 100 нм, в частности в диапазоне от 2 до 50 нм, еще точнее от 5 до 30 нм.

В данной заявке под «чувствительным слоем» понимается слой из материала, способного изменять свою структуру и свойства в ответ на увеличение или уменьшение температуры или под действием приложенного механического напряжения, достаточного для высвобождения нужного количества активного вещества.

В соответствии с одной из реализаций описания чувствительный слой состоит, по меньшей мере, из одного материала, принадлежащего классу полимеров, сополимеров, гидрогелей, биополимеров или их сочетания.

В соответствии с одной из реализаций описания чувствительный слой представляет собой слой из термочувствительного материала.

Термочувствительный материал обладает способностью контролировать удержание/ высвобождение лекарственного вещества, что подразумевает возможность различного воздействия на скорость выпуска лекарства. Например, активное вещество может быть инкапсулировано в термочувствительный материал. В другом варианте активное вещество может быть растворено в термочувствительном материале, в этом случае скорость высвобождения активного вещества будет зависеть от растворимости и скорости диффузии.

В соответствии с одной из реализаций описания слой термочувствительного материала

состоит из смеси двух или более различных полимеров, которые хотя бы отчасти покрывают слой магнитного материала. Слой термочувствительного материала состоит из двух и более слоев различных полимеров или двух и более участков поверхности из различных полимеров. По меньшей мере, один слой состоит из термочувствительного

5 полимера.

Многослойная структура из полимеров делает возможными множественные фазовые переходы при различных температурах (что позволяет осуществлять поэтапный режим выпуска лекарства), а также обеспечивает термоизоляцию устройства, так что повышенная или пониженная температура может поддерживаться дольше без

10 теплообмена с окружающими тканями.

В соответствии с одной из реализаций описания полимерный материал может состоять из термочувствительного полимера или сополимера, демонстрирующего фазовый переход от нерастворимого к растворимому состоянию вблизи нижней критической температуры растворения (НКТР). Полимер при температуре ниже НКТР (в

15 гидрофильном состоянии) приводится в соприкосновение с активным веществом, в частности, в форме водного раствора. Полимер в растворе набухает и вбирает в себя активное вещество. Затем полимер нагревается выше НКТР (переходит в гидрофобное состояние), что приводит к коллапсу полимера и захвату активного вещества внутри полимера. Активное вещество выпускается в месте расположения имплантата тогда, когда температура термочувствительного полимера падает ниже критической, определяющей фазовый переход в гидрогеле, вследствие теплового контакта с магнитным материалом с более низкой температурой.

Полимеры и сополимеры с нижней критической температурой могут быть приготовлены из следующих термочувствительных мономеров: N-этил акриламид, N-

25 n-пропил акриламид, N-n-пропил метакриламид, N-изопропил акриламид, N-изопропил метакриламид, N-циклопропил акриламид, N-циклопропил метакриламид, N-этоксипропил акриламид, N-этоксипропил метакриламид, N,N-двузамещенные метакриаламиды, такие как N,N-диметил метакриаламид и сополимеры на их основе.

Азот-замещенные акриламидами и метакриламидами, кислород-замещенные акриламидами и метакриламидами и другие мономеров, способные к сополимеризации с мономерами, которые формируют термочувствительные полимеры, могут быть использованы как

30 мономеров для термочувствительных полимеров.

В частности, сополимеры M-изопропил акриламида (NIPAAm) и N-трет-бутилакриламид (tBuAM) могут быть использованы как термочувствительные полимеры.

Кроме акриламидов и метакриламидов, могут быть использованы в качестве термочувствительных полимеров следующие составы с нижней критической температурой растворимости: N-винил капролактама и полиоксамеры на их основе, такие как триблок-сополимеры, образованные из полиоксиэтилена и полиоксипропилена.

Кроме перечисленных полимеров с нижней критической температурой растворения, могут быть использованы биополимеры, образующие гель при повышении температуры, такие как метилцеллюлоза. Термочувствительное вещество может быть раствором или гелем на основе желатина и коллагена.

В более общем случае слой термочувствительного материала может состоять из

45 любой термочувствительной полимерной среды, в частности термочувствительного гидрогеля или биополимера.

В соответствии с одной из реализаций описания слой чувствительного материала является слоем материала, чувствительного к деформации.

В соответствии с этой реализацией описания слой чувствительного к деформации материала состоит из смеси двух и более различных полимеров, хотя бы частично покрывающих слой магнитного материала. Слой чувствительного к деформации материала может состоять из двух и более слоев различных полимеров, а также двух и более фрагментов различных полимеров. По меньшей мере, один полимер из полимеров, образующих чувствительный к деформации слой, является материалом, чувствительным к деформации.

Одним из возможных механизмов сброса активного вещества из слоя материала, чувствительного к деформации, является деформация магнитного материала под действием магнитного поля. Будучи подвергнут действию магнитного поля, магнитный материал испытывает механические деформации вследствие эффекта магнитной памяти формы или магнитострикции, которая приводит к возникновению механических напряжений в материале и к образованию в нем трещин. В этом случае активное вещество вытекает из полимера или высвобождается каким-либо другим способом через образовавшиеся трещины. Материал, чувствительный к деформации, состоит из полимера с низким пределом прочности, в частности сополимера молочной и гликолевой кислот. Некоторые магнитные материалы, в частности сплав Ni-Mn-Ga, испытывают относительные деформации до 10% вследствие эффекта магнитной памяти формы.

В соответствии с одной из реализаций описания слой чувствительного материала также содержит контрастный агент. Он позволяет контролировать степень выделения лекарства из полимера с использованием методов магниторезонансной томографии.

В данной заявке «активным веществом» называется вещество, относящееся к следующему списку, но им не ограничивающееся: химический агент, лекарственный препарат, биологически-активное вещество, генетические структуры.

Для медицинских приложений предпочтительно выбирать активное вещество из следующего списка веществ, но им не ограничиваться: противовоспалительные агенты, антибиотики, болеутоляющие средства, антиаллергические, антигистаминные, противоопухолевые, противовирусные, анти-диабетические и противоязвенные средства, антигиперлипидемические, антитромбические средства, бета-блокаторы, сосудорасширяющие, ингибиторы ресорбции костей, антипролиферативные агенты и другие.

Под термином «лекарственный препарат» понимается вещество, вызывающее определенную биологическую реакцию. Лекарственный препарат относится к любому лекарству, вводимому млекопитающим, включая людей, домашних животных, диких животных, а также крупный рогатый скот и других сельскохозяйственных животных. Термин «лекарственный препарат» включает, но не ограничен следующими классами веществ: лекарственные средства, профилактические средства и диагностические препараты. Примерами лекарственных веществ, которые могут быть помещены в полимерную матрицу, служат следующие вещества: колхицин, болеутоляющие средства, соли золота, кортикостероиды, гормональные препараты, антималярийные лекарства; производные индола, лекарства для лечения артрита; антибиотики, включая: тетрациклин, пенициллин, стрептомицин, хлортетрациклин; глистогонные и средства против чумы плотоядных, применяемые к домашним животным и крупному рогатому скоту, такие как, например, фенотиазин; серосодержащие препараты, например сульфисоксазол; антипролиферативные агенты (паклитаксел, сиролimus); противораковые лекарства; препараты, контролирующие эффекты привыкания, такие как алкоголизм, табакокурение; агенты, противодействующие привыканию к лекарству, такие как метадон; средства контроля веса; средства, контролирующие

функционирование щитовидной железы; анальгетики; лекарства, контролирующие процессы оплодотворения, и противозачаточные гормоны; амфетамины; гипотензивные средства; противовоспалительные агенты; противокашлевые и седативные средства; препараты, обеспечивающие нейромышечную релаксацию; противоэпилептические средства; антидепрессанты; антиаритмические лекарства; сосудорасширяющие средства; гипотензивные мочегонные средства; противодиабетические лекарства; противосвертывающие средства, антитуберкулезные препараты, антипсихотические средства; гормоны и пептиды. Предполагается, что вышеприведенный список не полон и просто показывает широкое разнообразие лекарств, которое может быть включено в полимерный слой. Предпочтительно, чтобы лекарство относилось к пептидам.

Количество вещества, распределенное в слое термочувствительного материала, зависит от многих факторов, включая, к примеру, особенности лекарственного вещества; функции, которые оно выполняет; требуемый период времени, необходимый для освобождения лекарства; количество вводимого лекарственного вещества и размеры имплантата. В общем случае, доза лекарства, т.е. количество вещества в термочувствительном материале, выбирается из диапазона массовых долей 0,5% до 95%, в частности от 5% до 75% и еще более точно от 10% до 60%.

В соответствии с другой реализацией данного изобретения, активное вещество может быть связано чувствительным материалом.

Под термином «связанный» в данном контексте понимается, в частности, в форме адсорбированного и абсорбированного вещества, в форме растворенного, рассеянного, взвешенного и инкапсулированного лекарства, связанного ковалентными или ван-дер-ваальсовыми связями, посредством связующих веществ, пептидных связей, в форме лекарства, заключенного в полупроницаемую мембрану или прикрепленного механически или с помощью других физических механизмов, таких как магнитные или электрические силы, таких как диполь-дипольные связи.

Биоактивный состав в соответствии с реализациями данного описания представляют собой антигены, антитела, нуклеотиды, гелеобразующие агенты, ферменты, бактерии, дрожжи, грибки, вирусы, полисахариды, липиды, белки, гормоны, углеводы и клеточный материал.

Загруженность полимера лекарствами может составлять от 0,5 до 95% массовой доли полимерного материала. Предпочтительно, чтобы содержание лекарства составляло от 5 до 75% массовой доли микрочастиц.

В соответствии с другой реализацией данного описания предлагается метод управляемого высвобождения лекарства, имеющий следующие стадии: имплантирование описанного устройства в тело пациента и воздействие на имплантированное устройство магнитным полем с целью контролируемого высвобождения.

В некоторых реализациях магнитное поле переменное, создаваемое внешним источником с частотой между 1 кГц и 100 кГц.

В некоторых реализациях изобретения магнитное поле прикладывается в определенные промежутки времени (пульсирующий режим). Этот режим может быть реализован с помощью поднесения постоянного магнита, помещением в соленоид магниторезонансного томографа или другими способами, предполагающими наличие постоянного поля в течение одного периода времени и его отсутствия в другой. Оба периода времени длятся порядка минуты и определяются практикующим врачом, приобретение подобного опыта не требует большого времени.

Имплантация устройства в нужное место тела пациента осуществляется профессиональным медиком. Перед имплантацией устройство загружается требуемым

количеством активного вещества, необходимого в терапевтических целях.

Магнитное поле прикладывается в определенном месте в определенное время в течение определенного промежутка времени для охлаждающего/разогревающего воздействия на магнитный материал и доведения его до температуры, обеспечивающей сброс лекарства в определенном месте в определенное время.

В некоторых случаях, когда наиболее подходящим режимом является однократный сброс активного вещества, достаточно однократное приложение магнитного поля. Это постоянное магнитное поле порядка 1 Тл. В частности от 0,5 до 5 Тл, в более частных случаях от 1 Тл до 3 Тл.

В других случаях для продолжительного сброса активного вещества используется переменное магнитное поле.

Данное описание может быть проиллюстрировано следующими примерами, но ими не исчерпывается.

Пример 1. Изготовление имплантируемого устройства, управляемого магнитным полем

Управляемое магнитным полем имплантируемое устройство, описанное выше, было протестировано с целью проверки его способности инкапсулировать и выпускать активное вещество при приложении магнитного поля. Прототип имплантируемого устройства был изготовлен осаждением пленки гадолиния толщиной 0,1 мкм на пластинку полистирола. Гадолиний имеет положительный магнитокалорический эффект около 3 К/Тл при 294 К. Затем методом отливки на гадолиниевой фольге создавалась пленка из полимера pNIPAM, в скollapsed состоянии, имеющая толщину 10 мкм. Получившаяся композитная структура помещалась в раствор колхицина с концентрацией 1 мг/см³ с температурой 25°C - ниже НКТР pNIPAM (32°C). Пленка полимера при этом находилась в набухом гидрофильном состоянии с толщиной 100 мкм, что позволяло загружать ее колхицином. Композитная структура затем промывалась горячей водой (с температурой выше НКТР), что приводило к коллапсу полимера и захвату лекарства в объеме вещества, в то время как на поверхности колхицина не оставалось. Количество колхицина в расчете на 1 квадратный сантиметр поверхности составляло 0,1 мкг. Наконец, полимер накрывался слоем мезопористой биокерамики ZrO₂, в результате чего образовывалась сэндвич-структура с композитом из слоев термочувствительного полимера и магнитокалорического материала, зажатых между двумя теплоизолирующими слоями.

Пример 2. Высвобождение активного вещества, оцениваемое по результатам цитотоксического теста

В цитотоксическом тесте использовались прототип из Примера 1 и клеточная линия NCTC clone L929. Раствор, содержащий культуру, поддерживавшийся при температуре 37°C, был помещен в 10 мл пробирку. Прототип из Примера 1 погружался в раствор. Затем медленно (так чтобы процесс происходил изотермически и тепло, выделяющееся в гадолинии за счет магнитокалорического эффекта, успевало бы рассеяться) подносили постоянный магнит, тем самым постепенно увеличивая поле в пробирке до 2 Тл при неизменной температуре раствора 37°C. Затем магнит резко убирался, что приводило к падению температуры до 32°C за счет магнитокалорического эффекта и выделению колхицина. После этого раствор выдерживался при 37°C в течение 24 часов. Затем количество живых и мертвых клеток подсчитывалось с помощью наблюдения под микроскопом в камере Горяева с использованием красителей Syto9 и йодида пропидия. Краситель Syto9 проникает через мембраны живых и мертвых клеток, окрашивая в зеленый цвет ДНК и РНК. Йодид пропидия проникает через мембраны только мертвых

клеток, окрашивая в красный цвет ядра. Это позволяет сделать видимыми мертвые и живые клетки для подсчета в микроскопе.

В данном примере выживало только 10% клеток по истечении 24 часов. В случае с прямым добавлением в раствор колхицина с концентрацией $0,1 \text{ мкг/см}^3$ выживало 99% бактерий.

Такая значительная разница в цитотоксичности может быть объяснена адсорбцией клеток на поверхности прототипа имплантата, вблизи которой концентрация колхицина повышена за счет выделения его из полимерного слоя. Данное обстоятельство является преимуществом, поскольку в большинстве случаев осложнения развиваются в области, примыкающей к поверхности имплантата, и именно в этой области должна быть повышенная концентрация лекарства. В то же время внутривенное введение аналогично непосредственному введению колхицина в раствор в эксперименте, что приводит к низкой концентрации лекарства вблизи поверхности имплантата и к развитию побочных эффектов в здоровых тканях.

Пример 3. Имплантируемое устройство на основе сплава $\text{Fe}_{0,49}\text{Rh}_{0,51}$, управляемое магнитным полем.

Тот же протокол испытаний, как и в примерах 1 и 2, был соблюден применительно к данному образцу, с той разницей, что вместо фольги гадолиния использовалась фольга из $\text{Fe}_{0,49}\text{Rh}_{0,51}$. Сплав $\text{Fe}_{0,49}\text{Rh}_{0,51}$ демонстрирует отрицательный магнитокалорический эффект -6 К/Тл при 294 К . Соответственно, охлаждение, необходимое для сброса колхицина, осуществлялось быстрым поднесением постоянного магнита к пробирке с препаратом, обеспечивая, таким образом, быстрое изменение магнитного поля от нулевого значения до 2 Тл и охлаждение образца. После установления термодинамического равновесия при температуре 37°C магнит медленно убирался от пробирки. Температура 37°C поддерживалась с помощью термостата в течение 24 часов. По прошествии этого интервала времени методом, описанным выше в примере 2, было оценено количество живых и мертвых клеток. В данном случае осталось 3% живых клеток по истечении 24 часов.

Формула изобретения

1. Управляемое магнитным полем имплантируемое устройство, состоящее из корпуса, внешней периферии и покрытия, занимающего хотя бы часть внешней периферии, состоящего из следующих слоев в порядке от внутренних к наружным: первый изолирующий слой; слой магнитного материала с положительным или отрицательным магнитокалорическим эффектом не меньше 3 К/Тл ; слой чувствительного материала, содержащего активное вещество и способного к удержанию и контролируемому выпуску активного вещества; второй изолирующий слой, проницаемый для активного вещества.

2. Имплантируемое устройство по п.1 отличающееся тем, что первый изолирующий слой состоит из теплоизолирующего слоя и слоя, отражающего инфракрасное излучение, или их сочетания.

3. Имплантируемое устройство по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что второй изолирующий слой, проницаемый для активного вещества, содержит множество пор и представляет собой пористый/проницаемый теплоизолирующий слой, а также пористый/проницаемый слой, отражающий инфракрасное излучение, или их сочетание.

4. Имплантируемое устройство по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что теплоизолирующий слой состоит из полистирола, кремнегеля, полиуретана, биокерамики или их комбинации.

5. Имплантируемое устройство по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что слой,

отражающий инфракрасное излучение, состоит из металла или металлического слоя, предпочтительно медицинской нержавеющей стали, сплава на основе титана или тантала.

6. Имплантируемое устройство по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что магнитный материал выбирается из группы материалов, включающей редкоземельные металлы, такие как гадолиний, тербий, диспрозий, гольмий; переходные металлы, такие как железо, никель, кобальт, магний; благородные металлы, такие как родий, палладий; их оксиды, сочетания, твердые растворы, сплавы, такие как Gd_5Si_4 , $Gd_5Si_{2,06}Ge_{1,94}$, Gd_7Pd_3 , $MnFeP_{0,35}As_{0,65}$, $Fe_{0,5}Rh_{0,5}$, Ni-Mn-Ga и MnAs.

7. Имплантируемое устройство по п.1, отличающееся тем, что слой чувствительного материала состоит из, по меньшей мере, одного материала, относящегося к полимерам, сополимерам, гидрогелям, биополимерам или их сочетаниям.

8. Имплантируемое устройство по п.1, отличающееся тем, что слой чувствительного материала содержит:

- смесь двух и более различных полимеров; или
- два и более слоя различных полимеров; или
- две и более вставки из различных полимеров в слой покрытия.

9. Имплантируемое устройство по п.7, отличающееся тем, что, по меньшей мере, один из полимеров, предпочтительнее два и более, являются веществами с точкой фазового перехода, лежащей вблизи температуры человеческого тела.

10. Имплантируемое устройство по п.8, отличающееся тем, что различные термочувствительные полимеры имеют различные температуры фазового перехода.

11. Имплантируемое устройство по любому из пп.9, 10, отличающееся тем, что термочувствительный полимер выбирается из класса материалов полибутилметакрилата (рВМА), поли-N-изопропилакриламида (PNIPAM), сополимера N-изопропилакриламида (NIPAM), N-изопропилметакриламида (NIPMAM) и акриламида (AAM) или их сочетания.

12. Имплантируемое устройство по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что предпочтительно два и более чувствительных слоя полимера чувствительны к деформациям и характеризуются малым пределом прочности, в частности, может быть использован сополимер молочной и гликолевой кислот.

13. Имплантируемое устройство по п.1, отличающееся тем, что слой чувствительного материала включает контрастные агенты, позволяющие контролировать количество выпущенного из полимера лекарства методами магнитно-резонансной томографии.

14. Имплантируемое устройство по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что поры позволяют межтканевой жидкости или плазме крови проникать сквозь изолирующий слой и вызывать диффузию активного вещества.

15. Имплантируемое устройство по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой стент, катетер, эндопротез суставов, костный шов, зубной протез, кардиостимулятор, инсулиновый дозатор, силиконовый имплант, нейроимплантат, вживляемую в мозг микросхему (чип-имплантат), кохлеарный протез и зубной имплант.

16. Способ контролируемого высвобождения лекарства, состоящий из следующих этапов: имплантирование устройства по любому из пп.1-15 в тело пациента; воздействие на имплантированное устройство магнитным полем контролируемым способом с высвобождением активного вещества.

17. Способ по п.16, отличающийся тем, что воздействие осуществляется переменным магнитным полем, создаваемым внешним источником с частотой от 1 кГц до 100 кГц.

18. Способ по п.16, отличающийся тем, что воздействие осуществляется магнитным полем от периодически подносимого или убираемого постоянного магнита.