

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 865**

51 Int. Cl.:

B05D 3/08 (2006.01)

B05D 1/08 (2006.01)

B05D 5/00 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2007 E 07763398 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 1986791**

54 Título: **Sistema de administración de fármacos y procedimiento de fabricación del mismo**

30 Prioridad:

07.02.2006 US 349483

17.10.2006 US 550069

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

23.02.2016

73 Titular/es:

EXOGENESIS CORPORATION (100.0%)

20 Fortune Drive

Billerica, MA 01821, US

72 Inventor/es:

BLINN, STEPHEN M. y

SVRLUGA, RICHARD C.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 560 865 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de administración de fármacos y procedimiento de fabricación del mismo.

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a sistemas de administración de fármacos tales como, por ejemplo, productos sanitarios implantables en un mamífero (por ejemplo, stents coronarios, prótesis, etc.), y más específicamente a un procedimiento y un sistema para aplicar y adherir fármacos a la superficie de los productos sanitarios y para el control de las características superficiales de tales sistemas de administración de fármacos tales como, por ejemplo, la tasa de liberación del fármaco y biorreactividad, utilizando la tecnología de haz de iones de clúster de gas de una manera que permite la liberación eficaz de los fármacos desde la superficie a lo largo del tiempo.

15 Antecedentes de la invención

Un stent coronario es un producto sanitario implantable que se utiliza en combinación con la angioplastia con balón. La angioplastia con balón es un procedimiento que se utiliza para el tratamiento de la aterosclerosis coronaria. La angioplastia con balón comprime la placa construida contra las paredes de la arteria bloqueada mediante el inflado de un globo en la punta de un catéter insertado en la arteria durante el procedimiento de angioplastia. Por desgracia, la respuesta del cuerpo a este procedimiento a menudo incluye la trombosis o la coagulación de la sangre y la formación de tejido cicatricial u otras reacciones tisulares inducidas por trauma en el lugar de tratamiento. Las estadísticas muestran que la reestenosis o el re-estrechamiento de la arteria por tejido cicatricial después de la angioplastia con balón se produce en hasta un 35 por ciento de los pacientes tratados en un plazo de seis meses después de estos procedimientos, dando lugar a complicaciones graves en muchos pacientes.

Para reducir la reestenosis, a menudo los cardiólogos colocan pequeños dispositivos tubulares de varias formas, tales como malla de alambre, metal extensible y polímeros biodegradables y no degradables llamados stent coronario en el lugar de la obstrucción durante la angioplastia con balón. El objetivo es tener el stent como un armazón estructural para mantener la arteria coronaria abierta después de la eliminación del balón.

Sin embargo, también existen complicaciones graves asociadas con el uso de los stents coronarios. Las complicaciones reestenóticas coronarias asociadas con los stents se producen en entre un 16 y un 22 por ciento de todos los casos en un plazo de seis meses después de la inserción del stent y se cree que se deben a muchos factores que actúan solos o combinados. Estas complicaciones podrían reducirse mediante diversos tipos de fármacos introducidos localmente en el lugar de la implantación del stent. Debido a los sustanciales costes financieros asociados con el tratamiento de las complicaciones de la reestenosis, tales como cateterismo, restenting, cuidados intensivos, etc., una reducción en las tasas de reestenosis podría ahorrar dinero y reducir el sufrimiento del paciente.

Numerosos estudios sugieren que los actuales diseños populares de stents coronarios son funcionalmente equivalentes. Aunque el uso de stents coronarios es cada vez mayor, los beneficios de su uso siguen siendo controvertidos en ciertas situaciones clínicas o indicaciones debido a sus posibles complicaciones. Es muy frecuente que durante el proceso de expansión del stent, se produzcan daños en el revestimiento endotelial del vaso sanguíneo que provoquen una respuesta de curación que vuelva a ocluir la arteria. Para ayudar a combatir ese fenómeno, se están introduciendo en el mercado stents recubiertos de fármacos para ayudar a controlar el crecimiento celular anormal asociado con esta respuesta de curación. Estos medicamentos se mezclan típicamente con un polímero líquido y se aplican a la superficie del stent. Cuando se implanta, el fármaco se eluye fuera del polímero con el tiempo, liberando el fármaco en el tejido circundante. Quedan una serie de problemas asociados con esta tecnología. Debido a que el stent se expande en el lugar enfermo, el material polimérico tiene tendencia a agrietarse y a veces se exfolia de la superficie del stent. Estas escamas de polímero pueden viajar por todo el sistema cardiovascular y provocar daños significativos. Existen ciertas evidencias que sugieren que los propios polímeros provocan una reacción tóxica en el cuerpo. Adicionalmente, debido al espesor del revestimiento necesario para llevar la cantidad requerida de medicina, los stents pueden llegar a ser algo rígidos haciendo difícil su expansión. En otros stents de la técnica anterior, la malla de alambre del propio stent se impregna con uno o más fármacos a través de procesos tales como la carga de alta presión, la pulverización y la inmersión. Sin embargo, la

carga, la pulverización y la inmersión no adhieren de forma satisfactoria el fármaco a la superficie del stent y, por lo tanto, en muchos casos, no proporcionan una dosificación óptima de liberación controlada de los fármacos suministrados al tejido circundante. El revestimiento de polímero puede incluir varias capas tales como la capa que contiene el fármaco, así como una capa de encapsulación libre de fármacos, que puede ayudar a reducir la cantidad de liberación de fármaco inicial provocada por la exposición inicial a los líquidos cuando el dispositivo se implanta por primera vez. También se conoce un recubrimiento de base adicional de polímero situado debajo de la capa de cojinete de fármacos. Un ejemplo de esta disposición utilizada en los stents de acero inoxidable incluye una capa base de Paralene C y una mezcla de polímeros/fármacos incluyendo polietileno-acetato de co-vinilo (PEVA) y poli n-butiril metacrilato (PBMA) en una proporción dos a uno, junto con un no-fármaco impregnado en la capa superior de la misma mezcla de PEVA y PBMA. El fármaco que se usa es el sirolimus, un fármaco inmunosupresor relativamente nuevo también conocido como rapamicina. Existen otras combinaciones de polímeros/fármacos de distintos fabricantes.

En vista de este nuevo planteamiento en el suministro de fármacos in situ, es deseable tener un mayor control sobre la tasa de liberación del fármaco desde los dispositivos implantables, así como control sobre otras características de la superficie del medio de suministro de fármacos.

Por consiguiente, un objetivo de esta invención consiste en dar a conocer un medio para aplicar y adherir los fármacos a los productos sanitarios que utilizan la tecnología de haz de iones de clúster de gas.

Un objetivo adicional de esta invención es aplicar los fármacos a los stents médicos mediante haces de iones de clúster de gas para disminuir las complicaciones de la reestenosis y la trombosis.

Un objetivo adicional de esta invención es proporcionar un medio para controlar las características de la superficie de un material liberador de fármacos utilizando la tecnología de haz de iones de clúster de gas.

Un objetivo adicional de esta invención es transformar las superficies de los productos sanitarios en los sistemas de administración de fármacos mediante la aplicación y la adhesión de medicamentos a las superficies con haces de iones de clúster de gas a fin de facilitar la liberación controlada del fármaco desde las superficies.

Un objetivo adicional de esta invención es mejorar las características funcionales conocidas en dichos mecanismos de liberación de fármacos utilizando la tecnología de haz de iones de clúster de gas.

Los objetivos expuestos anteriormente, así como otros objetivos y ventajas de la presente invención se consiguen mediante la invención descrita a continuación en el presente documento.

La presente invención está dirigida al uso de la modificación de la superficie del haz de iones de clúster de gas (GCIB) para implantar, aplicar o adherir varias moléculas de fármacos directamente a o sobre la superficie de un stent u otro producto sanitario, eliminando así la necesidad de un polímero o cualquier otro agente de unión y transformando la superficie del producto sanitario en un sistema de administración de fármacos. Esto evitará el problema de la toxicidad y el daño causado por el transporte de material polimérico exfoliado por todo el cuerpo. A diferencia de los stents de la técnica anterior descrita arriba en la que carga el material del stent en sí, la presente invención proporciona la especificación de Patente de los Estados Unidos nº US-A2002/188324 que describe productos sanitarios implantados o utilizados en mamíferos que resultan menos propensos a desencadenar reacciones adversas por el uso de la modificación de la superficie del haz de iones de clúster de gas (GCIB) y/o la modificación de la superficie del haz de iones de monómero para implantar, aplicar o adherir varias moléculas de fármacos directamente a o sobre la superficie de los productos sanitarios. Esto se logra sin necesidad de un polímero o cualquier otro aglutinante para conservar el medicamento.

Resumen de la invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para producir un sistema de administración de fármacos como se especifica en la reivindicación 1. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un sistema de administración de fármacos como se especifica en la reivindicación 10, capaz de adherir durante el tiempo de liberación una dosis óptima del fármaco o fármacos.

La aplicación del fármaco se logra mediante el uso de la tecnología GCIB. La aplicación del fármaco se lleva a cabo por varios procedimientos: La superficie del producto sanitario, que puede estar compuesto, por ejemplo, de un polímero, un metal o cualquier otro material, se procesa primero opcionalmente utilizando un GCIB que eliminará cualquier sustancia contaminante y capa de óxido de la superficie dejándola eléctricamente activa y creando enlaces colgantes. A continuación, el fármaco deseado se depositará sobre la superficie activa y se unirá con el enlace colgante.

Un segundo procedimiento para producir un sistema de administración de fármacos consiste en depositar una capa de una o más sustancias de fármacos sobre al menos una región de la superficie de un producto sanitario (que puede haber sido pre-procesado o no con un GCIB) en forma líquida, en polvo o en otra forma, quizás a través de la sublimación del fármaco y, a continuación, impactando la capa de fármaco depositada en un GCIB enérgico con el fin de formar una capa de fármaco adherido. La dosis de GCIB crea una matriz carbonizada de fármacos como por ejemplo una pluralidad de intersticios a través de la cual se difundirá o eluirá el fármaco no carbonizado con el tiempo. Si la capa de fármaco depositado es adecuadamente fina, algunos grupos de GCIB pueden penetrar a través de la capa de fármaco depositado y llegar a la superficie del producto sanitario, de tal manera que la capa de fármaco adherido puede incluir una parte de las moléculas de fármaco depositadas implantadas sub-superficie en forma de enlace mecánico. Si la capa de fármaco depositada tiene un espesor por encima de un umbral de espesor (para una dosis particular de GCIB), sin embargo, la matriz de fármaco carbonizado no se "coserá" a la superficie del producto sanitario. Más bien, se formará la matriz carbonizada sobre el volumen móvil restante y no carbonizado del fármaco depositado. En una realización de stent, por ejemplo, se formará una matriz de fármaco carbonizado con forma de anillo concéntricamente alrededor de una capa de fármaco depositado no carbonizado que, a su vez, estará dispuesta alrededor del stent en la superficie de este, con poca o ninguna porción de la matriz carbonizada directamente cosida a la superficie del stent.

En las formas de realización de múltiples capas de la invención, las capas posteriores de fármacos pueden estar constituidas por sustancias farmacológicas idénticas, similares o distintas. Además, se pueden emplear técnicas de deposición de fármacos idénticos, similares o distintos a las utilizadas para depositar capas anteriores. También se pueden emplear las variaciones controladas en las características de GCIB y la dosificación suministrada a las distintas capas (y entre las regiones espacialmente distintas de una sola capa). Las dosis GCIB sustancialmente similares administradas a sustancias farmacológicas sustancialmente similares darán lugar a perfiles de elución de fármacos similares, mientras que las distintas dosis pueden alcanzar distintos perfiles de elución entre capas distintas. La selección juiciosa de las sustancias del fármaco y el control sobre la técnica de deposición y dosificación de GCIB permite la formación de un sistema de administración de fármacos formado por múltiples capas de fármaco adheridas teniendo cada una de ellas perfiles de elución del fármaco similares o diferentes que, en las realizaciones preferidas de la invención, cooperan para lograr al menos un perfil de elución de fármacos en general. Por ejemplo, se pueden diseñar perfiles de elución de las capas individuales de tal manera que, mientras un fármaco se difunde desde la capa más externa del fármaco adherido, se repone mediante un fármaco que se eluye desde las capas inferiores adheridas.

Se pueden emplear varias técnicas para depositar las sustancias del fármaco sobre la superficie del producto sanitario, o una o más regiones distintas espacialmente los mismos. Si el fármaco va a ser depositado en forma líquida, se pueden utilizar técnicas tales como la inmersión, la pulverización, la deposición en fase de vapor y la atomización ultrasónica. Alternativamente, si el fármaco se encuentra en polvo, se puede depositar electrostáticamente sobre la superficie del producto sanitario o por sublimación, y luego se puede irradiar el GCIB de la misma manera descrita anteriormente.

Cualquiera de los procedimientos descritos puede incluir opcionalmente una etapa de irradiación antes de la deposición del fármaco para obtener una superficie más lisa, que ayudará a reducir el grosor no uniforme en la capa del fármaco adherido.

La aplicación de medicamentos a través de la modificación de la superficie de GCIB tal como se describe anteriormente reducirá las complicaciones, dando lugar a auténticos ahorros de costes y a una mejora en la calidad de vida del paciente y a superar los problemas anteriores de la trombosis y la restenosis. Los agentes terapéuticos preferentes para la administración en sistemas de suministro de fármacos de la presente invención incluyen anti-

coagulantes, antibióticos, agentes inmunosupresores, vasodilatadores, anti-prolíficos, sustancias antitrombóticas, sustancias anti-plaquetarias, agentes para reducir el colesterol, medicamentos anti-tumorales y combinaciones de los mismos.

5 En una realización, un sistema de administración de fármacos, comprende un miembro que incluye una combinación de una sustancia farmacológica y un polímero u otro material, y una capa de encapsulación formada en una superficie externa del miembro por irradiación del haz de iones de clúster de gas de la superficie externa del miembro, cuya capa de encapsulación está adaptada para determinar una tasa de liberación del fármaco desde el miembro.

10

La capa de encapsulación puede incluir una pluralidad de aberturas situadas en una superficie externa de la capa de encapsulación y adaptadas para permitir cantidades de la sustancia farmacológica que se libera desde el miembro a una tasa determinada por la capa de encapsulación. La capa de encapsulación puede incluir una matriz carbonizada o densificada. La capa de encapsulación puede estar adaptada para mejorar una medida de la biocompatibilidad del

15

El miembro puede estar situado sobre una superficie de un producto sanitario. La sustancia de fármaco se puede seleccionar de entre el grupo que consiste en anti-coagulantes, antibióticos, sustancias anti-tumorales, agentes inmunosupresores, vasodilatadores, anti-prolíficos, sustancias anti-trombóticas, sustancias anti-plaquetarias,

20

Un producto sanitario puede incluir el sistema de administración de fármacos descrito anteriormente.

En otra realización, un sistema de suministro de fármaco comprende una mezcla cohesiva que incluye una

25

combinación de una sustancia farmacológica y un polímero u otro material, y una matriz carbonizada o densificada formada sobre una superficie externa de la mezcla cohesiva, cuya matriz carbonizada o densificada está adaptada para determinar una tasa de liberación de la sustancia farmacológica a partir de la mezcla cohesiva.

En aún otra realización, un procedimiento para producir un sistema de administración de fármacos, comprende las

30

etapas de proporcionar un miembro que incluye una combinación de una sustancia farmacológica y un polímero u otro material, y la irradiación de una superficie externa del miembro con un haz de iones de clúster de gas para determinar una tasa de liberación de la sustancia farmacológica del miembro.

La etapa de proporcionar un miembro puede incluir formar una mezcla cohesiva de la sustancia farmacológica y el

35

polímero u otro material sobre una superficie de un producto sanitario. La etapa de irradiación puede incluir la formación de una capa de encapsulación en al menos una superficie externa del miembro, cuya capa de encapsulación está adaptada para controlar la liberación de la sustancia farmacológica desde el miembro. La capa de encapsulación puede incluir una pluralidad de aberturas en una superficie externa de la capa de encapsulación para permitir liberar partes de la sustancia farmacológica desde el miembro a una tasa determinada por la capa de

40

encapsulación. La capa de encapsulación puede incluir una matriz carbonizada o densificada.

La etapa de suministro de un miembro puede incluir las etapas de suministro de un elemento polimérico y adhesión de una sustancia farmacológica a una superficie externa del elemento polimérico. La etapa de suministro de un

45

elemento polimérico puede incluir la etapa de irradiación de la superficie externa del elemento polimérico con un haz de iones de clúster de gas antes de la etapa de adhesión. La etapa de irradiación puede adaptarse a la menor reactividad química in situ de la superficie externa de la mezcla cohesiva. La sustancia de fármaco se puede seleccionar entre el grupo que consiste en anti-coagulantes, antibióticos, sustancias anti-tumorales, agentes inmunosupresores, vasodilatadores, anti-prolíficos, sustancias anti-trombóticas, sustancias anti-plaquetarias,

50

agentes para reducir el colesterol y combinaciones de los mismos.

55

Breve descripción de los dibujos

Para una mejor comprensión de la presente invención, junto con otros objetos adicionales de la misma, se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La figura 1 es una vista esquemática de un sistema de procesamiento de haz de iones de clúster de gas utilizado para practicar el procedimiento de la presente invención;

La figura 2 es una vista en despiece ordenado de una parte del sistema de procesamiento de haz de iones de clúster de gas de la figura 1, que muestra el portapiezas;

La figura 3 es una imagen de microscopio de fuerza atómica que muestra la superficie de un stent coronario antes de la transformación de GCIB;

10 La figura 4 es una imagen de microscopio de fuerza atómica que muestra la superficie de un stent coronario después de la transformación de GCIB;

Las figuras 5A-5H son ilustraciones de una región de la superficie de un producto sanitario en diversas etapas de la formación del sistema de administración de fármacos de acuerdo con una realización de la presente invención;

15 Las figuras 6A-6B son ilustraciones de realizaciones alternativas de la estructura de administración de fármacos de acuerdo con la presente invención;

La figura 7A es un gráfico que muestra la tasa de liberación de la fluorescencia con el tiempo;

20 La figura 7B es un gráfico que muestra la tasa de liberación acumulativa de fluorescencia con el tiempo;

La figura 8 es un gráfico que muestra resultados comparativos de las pruebas de la tasa de elución del fármaco para un stent recubierto de fármaco convencional y un stent procesado de acuerdo con la presente invención.

25 La figura 9 es una sección transversal de un sistema de administración de fármacos antes del procesamiento de acuerdo con otra realización de la presente invención; y

30 La figura 10 es una sección transversal del sistema de administración de fármacos de la figura. 9 mostrada durante el procesamiento del haz de iones de clúster de gas realizado de acuerdo con la presente invención;

Descripción detallada de los dibujos

35 Los haces de iones energéticos, átomos o moléculas con carga eléctrica acelerados a través de altas tensiones en el vacío, se utilizan ampliamente para formar uniones semiconductoras del dispositivo, para suavizar las superficies por pulverización catódica y para mejorar las propiedades de las películas delgadas de semiconductores. En la presente invención, estos mismos haces de iones energéticos se utilizan para aplicar y adherir fármacos a una superficie y para afectar a las características de la superficie de los productos sanitarios de elución de fármacos, tales como, por ejemplo, stents coronarios, convirtiendo de este modo la superficie en un sistema de administración de fármacos con propiedades mejoradas de administración de fármacos y compatibilidad biológica.

45 En la realización preferida de la presente invención, se utiliza el procesamiento de GCIB (haz de iones de clúster de gas). Los iones de clúster de gas se forman a partir de un gran número de átomos o moléculas con uniones débiles que comparten cargas eléctricas comunes y se aceleran juntos a través de altas tensiones para tener energías totales altas. Los iones de clúster se desintegran con el impacto y la energía total del clúster se comparte entre los átomos constituyentes. Debido a este intercambio de energía, los átomos son individualmente mucho menos energéticos que el caso de los iones convencionales o los iones no agrupados juntos y, como resultado, los átomos penetran a profundidades mucho más cortas. Los efectos de la pulverización catódica de la superficie son unos órdenes de magnitud más fuerte que los efectos producidos por los iones convencionales correspondientes,

50 haciendo así posible importantes efectos de superficie de microescala que no son posibles de otra forma.

El concepto de procesamiento de GCIB sólo ha surgido en la última década. El uso de un GCIB para el grabado en seco, la limpieza y el suavizado de materiales se conoce en la técnica y ha sido descrito, por ejemplo, por Deguchi, et al. en la patente de EE.UU. n° 5.814.194, "Substrate Surface Treatment Method", 1998. Dado que se pueden

55 formar clústeres ionizados que contienen del orden de miles de átomos o moléculas de gas y acelerar a energías

modestas del orden de unos pocos miles de electronvoltios, los átomos o moléculas individuales en los clústeres pueden tener sólo una energía media del orden de unos pocos electronvoltios. Se sabe a partir de las explicaciones de Yamada en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos nº 5.459.326, que tales átomos individuales no son lo suficientemente enérgicos como para penetrar significativamente una superficie para causar el daño subsuperficial residual típicamente asociado con el pulido de plasma. Sin embargo, los propios clústeres son suficientemente enérgicos (algunos miles de electronvoltios) como para grabar, alisar o limpiar eficazmente superficies duras.

Debido a que las energías de los átomos individuales dentro de un grupo de iones de gas son muy pequeñas, típicamente de unos pocos eV, los átomos penetran sólo a través de unas pocas capas atómicas, a lo sumo, de una superficie objetivo durante el impacto. Esta penetración superficial de los átomos que impactan significa que la totalidad de la energía transportada por todo el ión de clúster se disipa, en consecuencia, en un volumen muy pequeño en la capa superficial superior durante un período del orden de 10^{-12} segundos (es decir, un picosegundo). Esto es diferente del caso de la implantación de iones que normalmente se hace con iones de monómeros convencionales y donde la intención es penetrar en el material, a veces varios miles de angstroms, para producir cambios en las propiedades superficiales del material. Debido a la alta energía total del ion de clúster y al volumen de interacción extremadamente pequeño, la densidad de energía depositada en el lugar del impacto es mucho mayor que en el caso de bombardeo por iones de monómeros convencionales.

Ahora se hace referencia a la figura 1 de los dibujos, que muestra el procesador de GCIB (100) de esta invención utilizado para la aplicación o adhesión de fármacos a la superficie de un producto sanitario tal como, por ejemplo, un stent coronario (10). Aunque no se limita a los componentes específicos descritos en esta invención, el procesador (100) está formado por un recipiente de vacío (102) que se divide en tres cámaras comunicantes, una cámara fuente (104), una cámara de ionización/aceleración (106) y una cámara de procesamiento (108) que incluye en su interior un portapiezas (150) de diseño único capaz de posicionar el producto sanitario para el bombardeo de GCIB uniforme y la aplicación del fármaco mediante un haz de iones de clúster de gas.

Durante el procedimiento de procesamiento de esta invención, las tres cámaras se evacúan a presiones de funcionamiento adecuadas mediante los sistemas de bombeo de vacío (146a), (146b) y (146c), respectivamente. Un gas fuente condensable (112) (por ejemplo argón o N_2) almacenado en un cilindro (111) se deja entrar a presión a través de la válvula dosificadora de gas (113) y el tubo de alimentación de gas (114) en la cámara de estancamiento (116) y se expulsa al vacío de presión sustancialmente inferior a través de una boquilla de la forma adecuada (110), dando lugar a un chorro de gas supersónico (118). La refrigeración que resulta de la expansión en el chorro, hace que una parte del chorro de gas (118) se condense en clusters, consistiendo cada uno de ellos en varios o varios miles de átomos o moléculas débilmente ligadas. Una abertura skimmer de gas (120) separa parcialmente las moléculas de gas que no se han condensado en un chorro de clúster desde el chorro de clúster con el fin de minimizar la presión en las regiones aguas abajo donde tales presiones más altas serían perjudiciales (por ejemplo, el ionizador (122), los electrodos de alta tensión (126) y cámara de procesamiento (108)). Los gases fuente condensables adecuados (112) incluyen, pero no se limitan necesariamente argón, nitrógeno, dióxido de carbono y oxígeno.

Después de que el chorro de gas supersónico (118) que contiene clusters de gas se haya formado, los clusters se ionizan en un ionizador (122). El ionizador (122) es típicamente un ionizador de impacto de electrones que produce termo-electrones de uno o más filamentos incandescentes (124) y acelera y dirige los electrones haciendo que choquen con los clusters de gas en el chorro de gas (118), donde el chorro pasa a través del ionizador (122). El impacto de los electrones expulsa electrones de los clusters, haciendo que una parte de estos se ionice positivamente. Un conjunto de electrodos (126) de alta tensión adecuadamente sesgado extrae los iones del clúster desde el ionizador (122), formando un haz, a continuación, acelera los iones del clúster a la energía deseada (típicamente de 1 keV a varias decenas de keV) y los enfoca para formar un GCIB (128) con una trayectoria inicial (154). La fuente de alimentación del filamento (136) proporciona la tensión V_F para calentar el filamento del ionizador (124). La fuente de alimentación del ánodo (134) proporciona la tensión V_A para acelerar los termoelectrones emitidos desde filamento (124) para hacer que bombardeen el clúster que contiene el chorro de gas (118) para producir iones. La fuente de alimentación de extracción (138) proporciona las tensiones V_E para polarizar un electrodo de alta tensión para extraer los iones de la región de ionización del ionizador (122) y para formar un GCIB (128). La fuente de alimentación del acelerador (140) proporciona la tensión V_{Acc} para polarizar un electrodo de alta tensión con respecto al ionizador (122) por lo que da lugar a una energía total de aceleración de GCIB igual a V_{Acc}

electronvoltios (eV). Se pueden proporcionar una o más fuentes de alimentación de la lente ((142) y (144), por ejemplo) para polarizar los electrodos de alta tensión con potenciales (V_{L1} y V_{L2} por ejemplo) para enfocar el GCIB (128).

- 5 Un producto sanitario, como un stent coronario (10), para ser procesado por el procesador de GCIB (100) se coloca sobre un portapiezas (150) y se dispone en la trayectoria del GCIB (128) para la irradiación. La presente invención se puede utilizar con productos sanitarios compuestos por una variedad de materiales, tales como metal, cerámica, polímero o combinaciones de los mismos. Para que el stent sea procesado de manera uniforme utilizando el GCIB, el portapiezas (150) está diseñado de la forma expuesta a continuación para manipular el stent (10) de una manera
10 específica.

Haciendo ahora referencia a la figura 2 de los dibujos, las superficies del producto sanitario que no son planas, tales como las de los stents, deben permanecer orientadas con una tolerancia específica del ángulo con respecto a la incidencia del haz normal para obtener un efecto de suma importancia para las superficies del stent utilizando el
15 GCIB. Esto requiere un dispositivo de soporte o un portapiezas (150) con la capacidad de estar totalmente articulado para orientar todas las superficies no planas del stent (10) para ser modificadas dentro de esa tolerancia específica del ángulo a un nivel de exposición constante para la optimización y uniformidad del proceso. Cualquier stent (10) que contenga superficies que puedan ser expuestas al haz de procesamiento a ángulos de más de +/- 15 grados de incidencia normal pueden requerir manipulación. Más específicamente, al aplicar el GCIB a un stent coronario (10),
20 el portapiezas (150) se gira y se articula mediante un mecanismo (152) situado en el extremo del procesador (100) de GCIB. El mecanismo de articulación/rotación (152) permite preferiblemente 360 grados de rotación del dispositivo alrededor del eje longitudinal (154) y una articulación suficiente del dispositivo sobre un eje (156) perpendicular al eje (154) para mantener la superficie del stent dentro de +/-15 grados de incidencia del haz normal.

25 Haciendo referencia de nuevo a la figura 1, bajo ciertas condiciones, dependiendo del tamaño del stent coronario (10), puede ser deseable un sistema de exploración para producir una suavidad uniforme. Aunque no es necesario para el procesamiento del GCIB, se pueden utilizar dos pares de placas de escaneo electrostáticas orientadas ortogonalmente (130) y (132) para producir una trama u otro patrón de exploración sobre un área extendida de procesamiento. Cuando se realiza tal exploración de haz, un generador de exploración (156) proporciona tensiones
30 de la señal de exploración del eje X y del eje Y a los pares de placas de escaneo (130) y (132) a través de los pares de plomo (158) y (160) respectivamente. Las tensiones de la señal de exploración son ondas comúnmente triangulares de diferentes frecuencias que hacen que el GCIB (128) se convierta en un GCIB escaneado (148), que explora toda la superficie del stent (10). Se describen medios adicionales para orientar, articular y/o girar dispositivos tales como stents y productos ortopédicos en las Patentes de Estados Unidos nº 6.491.800 para Kirkpatrick, et al.,
35 6.676.989 para Kirkpatrick, et al., y 6.863.786 para Blinn, et al., y los contenidos de cada una se incorporan aquí como referencia.

40 Cuando no se desea la exploración del haz a través de una región extendida, el procesamiento se limita generalmente a una región que se define por el diámetro del haz. El diámetro del haz en la superficie del stent se puede configurar mediante la selección de las tensiones (V_{L1} y/o V_{L2}) de una o más fuentes de alimentación de las lentes (se muestra, por ejemplo (142) y (144)) para proporcionar el diámetro del haz deseado en el portapiezas.

En una etapa de procesamiento relacionada con la presente invención, la superficie de un producto sanitario se irradia con un GCIB antes de la deposición de cualquier sustancia en la superficie del mismo. Esto eliminará todos
45 los contaminantes y capas de óxido de la superficie del stent haciendo que la superficie sea eléctricamente activa y capaz de atraer y unir moléculas de fármaco y de polímero que, a continuación, se introducen en la superficie. Uno o más tipos de fármacos se depositan sobre la superficie a través de la deposición en fase de vapor o mediante la introducción de una forma líquida del fármaco sobre la superficie. En algunos casos, la forma líquida del fármaco está en solución con un disolvente volátil que requiere por lo tanto el disolvente a evaporar. Como las uniones
50 mecánicas formadas se rompen con el tiempo, el fármaco se libera lentamente en el lugar de implantación del dispositivo.

Los estudios han sugerido que una amplia variedad de fármacos puede ser útil en el lugar de contacto entre el producto sanitario y el medio ambiente in vivo. Por ejemplo, fármacos tales como anti-coagulantes, anti-prolíficos,
55 antibióticos, agentes inmunosupresores, vasodilatadores, sustancias anti-trombóticas, sustancias anti-plaquetarias y

agentes para reducir el colesterol pueden reducir los casos de reestenosis cuando se difunden en la pared del vaso sanguíneo después de la inserción del stent.

En otro paso del procesamiento, se utiliza el procesamiento del GCIB para impactar sobre una capa de fármaco depositado (y la superficie del producto sanitario si la capa de fármaco depositado es lo suficientemente delgada como para permitir la penetración de los clusters de gas en la superficie) con clusters energéticos que de este modo se implantan y forman una unión mecánica entre la superficie y las moléculas de fármaco depositadas; o para implantar las moléculas de fármaco de la medicina electrostáticamente recubierta o sublimada en forma de polvo en la superficie del stent de la misma manera descrita anteriormente. La energía de impacto de los clusters de gas hace que una parte de las moléculas de fármaco depositado formen una matriz de fármaco carbonizado. Mientras se forma la matriz de carbono, las moléculas de fármaco restantes (no carbonizadas) se incrustan dentro de los intersticios de la matriz, y/o se encapsulan entre la matriz de carbono y la superficie del producto sanitario. Con el tiempo, estas moléculas de fármacos se difunden a través de la matriz y se liberan en el lugar de contacto entre el stent y la pared de los vasos sanguíneos proporcionando así de forma contigua la medicación en el lugar.

Las imágenes del microscopio de fuerza atómica (AFM) según se muestra en las figuras 3 y 4 demuestran que es posible afectar drásticamente a la superficie del producto sanitario utilizando el procesamiento con haces de iones de clúster de gas. La figura 3 muestra una superficie del stent antes del tratamiento del GCIB con micro rugosidad de la superficie bruta en un borde de la riostra. La rugosidad de la superficie mide un R_a de 113 angstroms y un R_{RMS} de 148 angstroms. Estas irregularidades ponen de relieve la condición de la superficie a nivel celular donde comienza la trombosis. La figura 4 muestra la superficie del stent después del procesamiento del GCIB donde se ha eliminado la micro-rugosidad de la superficie sin ningún cambio físico o estructural medible para la integridad del propio stent. La rugosidad de la superficie después del GCIB mide un R_a de 19 angstroms y un R_{RMS} de 25 angstroms. De esta manera, el procesamiento del GCIB también proporciona la ventaja añadida de alisar la superficie del producto sanitario. Las superficies no lisas pueden atrapar fibrinógenos, plaquetas y otras materias que siguen promoviendo la estenosis.

Haciendo referencia a las figuras 5A-5F, ahora se describirá un procedimiento para producir un sistema de administración de fármacos. La figura 5A ilustra una zona de la superficie (12) de un producto sanitario tal como, por ejemplo, el stent (10), que se ha colocado en una cámara de vacío de manera que se puede irradiar con los clusters de gas (15) de un GCIB, como ocurriría en una etapa de procesamiento de alisado opcional. La figura 6A ilustra una estructura de administración de fármacos ejemplar de acuerdo con una realización de la presente invención. Tenga en cuenta que la estructura de administración de fármacos puede cubrir la totalidad o menos de la totalidad de la superficie externa del stent (10). En este último caso, la zona de la superficie (12) representa una de las pluralidades de zonas de la superficie espacialmente distintas (12)-(14) del stent (10) sobre la cual se forma el sistema de administración del fármaco. Cada una de las zonas de la superficie distintas (12)-(14) pueden eluir el mismo tipo de fármaco u otro similar, o tipos de fármacos completamente distintos. Para facilitar la comprensión, la descripción que sigue se centra únicamente en la formación de la estructura de administración de fármacos en la zona de la superficie (12).

La figura 5B ilustra la zona de la superficie (12) como si fuera relativamente lisa, después de una etapa opcional de preparación de la superficie mediante la irradiación del GCIB. Según se describió anteriormente, dicho tratamiento elimina los contaminantes y activa eléctricamente la zona de la superficie (12). La figura 5C muestra una capa de fármaco (16), que se puede depositar por cualquiera de las técnicas descritas anteriormente, y que preferiblemente se ha depositado para tener un espesor sustancialmente uniforme en la proximidad de la zona (12). Aquí se utiliza una "capa de fármaco depositada" para referirse a una capa de fármaco contigua depositada sobre la totalidad de la superficie del producto sanitario, tal como la capa de fármaco depositada (16), o alternativamente se puede utilizar en sentido colectivo para referirse a numerosos depósitos espacialmente distintos de la misma o de diferentes agentes terapéuticos en la superficie (12). En cualquier caso, la capa de fármaco depositado se irradia con un GCIB para formar una capa de fármaco adherido en la superficie del dispositivo desde la que se liberará una parte del agente depositado a lo largo del tiempo al tejido adyacente del producto sanitario de un paciente.

Tal y como se usa el término en el presente documento, una "capa de fármaco adherido" se refiere de forma conjunta a la capa irradiada después del GCIB que está formada al menos por una parte de la sustancia farmacológica depositada no carbonizada y al menos una matriz carbonizada a través del cual la sustancia

farmacológica depositada se libera según la tasa esperada. En las realizaciones descritas a continuación, un sistema de administración de fármacos compuesto por múltiples capas de fármacos adheridas se puede formar posteriormente mediante capas adicionales de depósitos repetidos de una sustancia farmacológica seleccionada sobre una capa adherida precedente e irradiar la capa de fármaco depositado adicional con el GCIB. La selección de los tipos de sustancias farmacológicas, el procedimiento para depositar el fármaco (incluyendo la sublimación) sobre la superficie del producto sanitario y el control de la dosificación del GCIB permite la formación precisa de capas de fármaco adheridas de tal manera que se puede lograr la tasa deseada de liberación del fármaco o el perfil de elución en un sistema de múltiples capas. Posteriormente las capas de fármacos adheridas tendrán muy pocos o ningún enlace directo entre la matriz carbonizada asociada a la capa posterior y la superficie del producto sanitario. Más bien, tales capas se adherirán a las capas de la matriz de fármacos precedente. Y en ciertas realizaciones, la matriz de fármaco carbonizado de incluso la primera capa no se unirá ni coserá a la superficie del stent.

La figura 5D ilustra la etapa de irradiación de la primera capa de fármaco depositado (16) con los clusters de gas (18) de GCIB. Esto da como resultado la formación de una primera capa de fármaco adherido (18), que está formada por dos componentes primarios, según se muestra en la figura 5E. La primera capa de fármaco adherido (18) y las capas de fármaco adherido formadas posteriormente, incluyen una matriz de fármaco carbonizado (20) que tiene una pluralidad de intersticios (22) en los que se dispone el resto del fármaco depositado que no se carboniza mediante el GCIB. La capa de fármaco (18) se adhiere a la zona de la superficie (12) y una parte del fármaco no carbonizado se liberará según la tasa esperada (caracterizada como un perfil de elución) a partir de la capa de fármaco adherido (18) por difusión a través de los intersticios (22) de la matriz del fármaco carbonizado (20). Una serie de intersticios (22) están interconectados, y una sección de los mismos está abierta en cada superficie de la matriz del fármaco (20) con el fin de permitir que el fármaco no carbonizado se eluya con el tiempo a partir de un número sustancial de intersticios (22) de la matriz del fármaco (20).

Las figuras 5F-5H ilustran cómo se pueden repetir la fase de procesamiento de irradiación de GCIB y la deposición de fármacos, en general, para lograr estructuras de administración de fármacos multicapa que tengan una carga de fármaco variable y extremadamente precisa. En particular, la figura 5F ilustra una segunda capa de fármaco (24) depositada sobre la primera capa de fármaco adherida (18) utilizando el mismo procedimiento de deposición u otro alternativo. La segunda capa de fármaco (24) se irradia entonces (figura 5G) con clusters de gas de GCIB (26) que proporcionan una dosificación sustancialmente similar o diferente, dependiendo del perfil de elución deseado. Las dosis de irradiación de GCIB similares liberadas para agentes terapéuticos sustancialmente similares o idénticos darán como resultado perfiles de elución sustancialmente similares entre capas adheridas. La figura 5H ilustra un sistema de administración de fármacos compuesto por una capa de fármaco adherido (28) que está compuesto adicional por la primera capa de fármaco adherido (18) y una segunda capa de fármaco adherido (30). Como son necesarias muchas repeticiones de la deposición del fármaco y los pasos de irradiación de GCIB según sea necesario para lograrlo, se pueden realizar un perfil de elución general o varios perfiles (si se utilizan múltiples agentes terapéuticos). En una realización preferida, la primera capa de fármaco adherido (18) y la segunda capa de fármaco adherido (30) se forman de manera similar para tener perfiles de elución similares, tales que, cuando se libera un fármaco a partir de los intersticios (32) de la capa (30), el fármaco que se eluye desde la capa (18) a la capa (30) repone el fármaco liberado. Sin embargo, las capas de fármacos adheridas (18), (30) no están formadas necesariamente por la misma sustancia farmacológica.

Ahora se describirán varios sistemas de administración de fármacos alternativos de acuerdo con la presente invención, haciendo referencia a las figuras 6A-6B.

Como se señaló anteriormente, múltiples factores, incluyendo el espesor de la capa de fármaco depositado, determinarán si los clusters de gas de GCIB penetrarán una capa de fármaco depositado con el fin de llegar a la superficie sobre la cual se adherirá una nueva capa de fármaco. La figura 6A (y la figura 5E) ilustra un sistema de administración de fármaco (38) que está formado además por las estructuras de fármacos adheridos espacialmente distintas (34)-(36) formadas cuando los clusters de gas de GCIB penetran en una capa de fármaco finamente depositada (por ejemplo, del orden de varias decenas de angstroms, o más). Tenga en cuenta que una sección de las estructuras de fármacos adheridas (34)-(36) se unen (o cosen) a las zonas de la superficie espacialmente distintas asociadas (12)-(14). La formación de cada una de las estructuras de fármacos adheridos (34)-(36) se puede realizar casi de forma simultánea o en rutinas de procesamiento separadas. El agente terapéutico a liberar desde cada una de las estructuras de fármacos adheridos (34)-(36) se deposita en la zona de la superficie espacialmente

distinta asociada (12)-(14) y luego se irradia con GCIB. De nuevo, el fármaco depositado en cada zona de la superficie (12)-(14) no es necesariamente el mismo. La formación de estructuras de fármacos adheridos en menos de toda la superficie del producto sanitario tiene la ventaja de ahorrar costes cuando se va a utilizar un fármaco caro. Además, ciertos medicamentos sólo es necesario administrarlos en determinados lugares, como por ejemplo en un

5 lugar de interacción tisular significativa con un producto sanitario implantado.

La figura 6B ilustra una realización alternativa de un sistema de administración de fármacos, tal como se puede formar cuando el GCIB no penetra en el espesor de una capa de fármaco depositado en la zona de la superficie (12) del producto sanitario (10). En tales realizaciones, una matriz del fármaco carbonizado (22) se forma con intersticios

10 dentro de los cuales se administra una parte del fármaco no carbonizado, y desde los que se libera el fármaco no carbonizado, sin embargo, la matriz de fármaco (22) no se extiende hasta la superficie (12) del producto farmacéutico (10). Más bien, la matriz carbonizada (22) encapsula el resto del fármaco depositado (24) que no se carboniza mediante el GCIB (y no se captura en los intersticios), entre la matriz del fármaco (22) y la superficie (12) del dispositivo (10). Como se señaló anteriormente, la expresión "capa de fármaco adherido" tal y como se usa en

15 este documento se refiere de forma conjunta a la matriz carbonizada (22) y las secciones no carbonizadas del fármaco depositado, ya sean dispuestas en los intersticios o encapsuladas por la matriz del fármaco (22) y la superficie del dispositivo.

Volviendo ahora a las figuras 7A y 7B, se muestran las tasas de elución para una sustancia adherida a una

20 superficie de un stent coronario utilizando el procesamiento del GCIB de acuerdo con una realización de la presente invención. Para demostrar la tasa de liberación de una molécula adherida a la superficie de acuerdo con la presente invención, se irradia la superficie y se deposita un colorante orgánico fluorescente en vapor sobre la superficie recién irradiada mientras esta se mantiene en la cámara de vacío. La tasa de elución de colorante se midió mediante la observación de la fluorescencia del eluido en función del tiempo. En la figura 7A, la tasa de liberación se muestra a

25 lo largo del tiempo. En la figura 7B, la tasa de liberación acumulativa se muestra a lo largo del tiempo.

La figura 8 ilustra los resultados de la comparativa de las pruebas de la tasa de elución realizadas sobre un stent convencional con recubrimiento de fármaco y un stent sobre el que se ha colocado un sistema de administración de fármacos a modo de ejemplo utilizando la irradiación de GCIB de acuerdo con la presente invención. El Paclitaxol

30 fue seleccionado como el fármaco de prueba, que se depositó en el caso del stent procesado sin GCIB, y se depositó para el stent procesado con el GCIB por atomización ultrasónica antes de ser irradiado con un GCIB de argón mientras el stent gira a entre 3 y 5 RPM . El Paclitaxol se dejó eluir desde los stents correspondientes con el tiempo en una solución de seroalbúmina bovina/solución salina tamponada con fosfato al 4%, y se midió el fármaco restante en los stents. Según se muestra, permaneció cargado significativamente más fármaco en el stent con

35 fármaco adherido durante un período prolongado que el stent recubierto con el fármaco convencional.

Haciendo referencia a la figura 9, un sistema de administración de fármacos (110), que incluye un medio que contiene un fármaco (112) y un sustrato opcional o producto sanitario (114), se muestra antes de su procesamiento por el procedimiento de la presente invención. El producto sanitario (114) es solamente representativo y puede

40 adoptar cualquier forma adecuada. El dispositivo (114) puede incluir un producto sanitario implantable, tal como un stent o cualquier otro producto sanitario que puede beneficiarse de un mecanismo de administración de fármacos in situ. Opcionalmente, el uso del sustrato o el dispositivo (114) puede estar limitado a la fabricación del medio que contiene un fármaco (112), donde el sustrato o el dispositivo (114) se retira del medio (112) antes de la implantación. El sustrato o el dispositivo (114) puede estar construido de cualquier material adecuado tal como, por ejemplo, metal,

45 cerámica o un polímero. También se puede tratar la superficie de las secciones del sustrato o el dispositivo (114) usando el GCIB de acuerdo con el procedimiento mencionado anteriormente, antes de la aplicación del medio con el fármaco/polímero (112).

Los fármacos que contienen el medio (112) pueden adoptar cualquier forma adecuada como las diversas

50 disposiciones de polímeros mencionadas anteriormente. El medio (112) puede incluir una sola capa de material que contiene el fármaco, o puede incluir múltiples capas (116), (118) y (120), según se describió anteriormente. Aunque la técnica existente identifica el uso de una capa externa para controlar la liberación inicial del fármaco, el procedimiento de la presente invención se puede usar con esta disposición conocida para realizar un control adicional de las características de la superficie del medio, incluyendo la tasa de liberación del fármaco después de la

55 exposición inicial líquida in situ. El medio con el fármaco (112) se puede aplicar a un dispositivo (114) en cualquier

disposición adecuada de sólo una parte para completar o casi completar el cuerpo envolvente del dispositivo (114).

Un procedimiento de aplicación del medio (112) al dispositivo (114) utiliza una mezcla de polímero del fármaco con un disolvente volátil, que se deposita sobre una superficie del dispositivo (114). El disolvente se evaporó para dejar
5 una mezcla de fármaco/polímero de cohesión en forma de medio (112), que se adjunta al sustrato. Una vez que el disolvente se evapora, el medio con el fármaco (112) puede formar una mezcla o masa cohesiva y por lo tanto proporcionar un sistema de administración de fármaco adecuado, incluso en ausencia del dispositivo (114).

Haciendo referencia a la figura 10, el sistema de administración del fármaco (110) se muestra recibiendo la
10 irradiación con una corriente de haces de iones de clúster de gas (130) de las moléculas de clúster de siendo escaneadas a través de la sección transversal del dispositivo de administración de fármacos (110). Los clusters (132) se rompen tras el impacto con la superficie (134) dando lugar a la implantación superficial de grupos individuales o pequeños de moléculas (136). La mayor parte de las moléculas individuales (136) se paran en los dos primeros niveles moleculares del medio (112) con el resultado de que la mayor parte de una fina capa (138) en la
15 superficie (134) se densifica o carboniza por las moléculas que chocan. El sellado de la superficie (134) no es completo, ya que diversas aberturas (139) permanecen en la superficie (134) cuyas aberturas permiten la elución de los fármacos desde el medio (112). Por lo tanto, es a través de la cantidad de irradiación de GCIB como se determinan las características de la superficie (134). Cuanto mayor sea la cantidad de irradiación, menos y más pequeñas son las aberturas en la superficie (134), retrasando así la liberación de los fármacos desde el medio (112).
20 Además, esta densificación o carbonización de la superficie (134) hace que se calme o selle la superficie (134), lo que puede disminuir la reactividad biológica de la superficie (134) en contacto con el tejido vivo. En el caso de algunos materiales poliméricos que se pueden usar para el medio (112), la densificación o la carbonización puede limitar la liberación de los compuestos orgánicos volátiles por el medio (112) en el tejido vivo circundante. Así, el procedimiento de la presente invención mejora las opciones de materiales que se pueden utilizar para construir el
25 medio (12) y puede reducir los factores de riesgo asociados con esas opciones de materiales.

Los estudios han sugerido que puede ser útil una amplia variedad de fármacos en el lugar de contacto entre el producto sanitario y el medio ambiente in situ. Por ejemplo, fármacos tales como anti-coagulantes, anti-prolíficos, antibióticos, agentes inmunosupresores, vasodilatadores, sustancias anti-trombóticas, sustancias anti-plaquetarias y
30 agentes para reducir el colesterol pueden reducir los casos de reestenosis cuando se difunden en la pared del vaso sanguíneo después de la inserción del stent. Aunque la presente invención se describe en relación a los stents, sus aplicaciones y las reivindicaciones del presente documento no se limitan a stents y puede incluir cualquier contacto con un cuerpo vivo, donde la administración de fármacos puede ser útil.

35 Aunque la invención se ha descrito con respecto a varias realizaciones, debe tenerse en cuenta que esta invención también permite una amplia variedad de otras nuevas realizaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de producción de un sistema de administración de fármacos, que comprende las etapas de:
- 5
- (a) seleccionar una primera sustancia de fármaco;
- (b) depositar la primera sustancia farmacológica sobre al menos una zona de la superficie de un producto sanitario a fin de formar una primera capa de fármaco depositado;
- 10
- (c) formar un primer haz de iones de clúster de gas en una cámara de vacío;
- (d) posicionar al menos una zona de la superficie del producto sanitario en la cámara de vacío para irradiación mediante el primer haz de iones de clúster de gas;
- 15
- (e) irradiar la primera capa de fármaco depositado con el primer haz de iones de clúster de gas con el fin de adherir una capa de fármaco a al menos una zona de la superficie del producto sanitario de tal manera que se permite que una sección de la sustancia farmacológica depositada pueda ser liberada desde la primera capa de fármaco adherido a una primera tasa esperada; en el que la capa de fármaco adherido comprende al menos una matriz carbonizada formada por una sección de la primera capa de fármaco depositado y que incluye una pluralidad de intersticios dentro de la cual está dispuesta una sección no carbonizada de la primera capa de fármaco depositado, estando abierta una pluralidad de los intersticios en una superficie de la matriz carbonizada a fin de permitir la liberación de la sección no carbonizada de la primera capa de fármaco depositado a la tasa esperada; y en el que al menos una capa de fármaco adherido comprende además otra sección no carbonizada de la primera capa de fármaco depositado que se encapsula entre la matriz carbonizada y al menos una zona de la superficie del producto sanitario;
- 20
- (f) seleccionar una sustancia farmacológica adicional;
- (g) depositar la sustancia farmacológica adicional como una capa de fármaco adicional en la capa de fármaco adherida más recientemente;
- 30
- (h) irradiar la capa de fármaco adicional con un haz de iones de clúster de gas adicional con el fin de adherir la capa de fármaco adicional sobre la capa de fármaco adherido más recientemente de tal manera que se permite que una sección de la sustancia farmacológica adicional depositada se libere desde la capa del fármaco adicional adherido a una tasa esperada adicional; y
- 35
- (i) de forma opcional repetir las etapas (f) a (i) hasta formar un número deseado de capas de fármaco adicionales adheridas.
- 40
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, donde el primer haz de clúster de gas y los haces de iones de clúster de gas adicionales proporcionan al menos dos dosis de irradiación diferentes dando lugar a al menos dos perfiles de elución de fármacos diferentes entre la primera capa de fármaco adherido y la/s capa/s de fármaco adicional adherido.
- 45
3. Procedimiento, según la reivindicación 1, donde:
- al menos una zona de la superficie comprende una pluralidad de zonas espacialmente distintas de la superficie del producto sanitario;
- 50
- la primera capa de fármaco depositado está compuesta por una pluralidad de secciones de sustancias de fármacos correspondientes; y
- la etapa de deposición comprende depositar cada sección de la sustancia farmacológica sobre una correspondiente de la pluralidad de regiones espacialmente distintas.
- 55
4. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende además al haz de iones de clúster de gas

irradiando al menos una zona de la superficie del producto sanitario antes de depositar la sustancia farmacológica con el fin de alisar al menos una zona de la superficie.

5. Procedimiento, según la reivindicación 1, donde la etapa de deposición comprende:

5

el depósito de la fase de vapor de la sustancia farmacológica sobre al menos una zona de la superficie; o la pulverización de la sustancia farmacológica sobre al menos una zona de la superficie; o la atomización por ultrasonidos de la sustancia farmacológica sobre al menos una zona de la superficie; o el recubrimiento electrostático de al menos una zona de la superficie con una sustancia farmacológica en forma de polvo; o la sublimación de la sustancia farmacológica sobre al menos una zona de la superficie.

10

6. Procedimiento, según la reivindicación 1, donde la superficie del producto sanitario está compuesto por al menos un material seleccionado de entre polímeros, metales y cerámicas.

15

7. Procedimiento, según la reivindicación 1, donde una o más etapas (a) y/o las etapas (f) comprenden además la selección de la primera sustancia farmacológica y/o las sustancias farmacológicas adicionales del grupo formado por anticoagulantes, antibióticos, sustancias antitumorales, agentes inmunosupresores, vasodilatadores, anti-prolíficos, sustancias anti-trombóticas, sustancias anti-plaquetarias, agentes para reducir el colesterol y combinaciones de los mismos

20

8. Un sistema de administración de fármacos formado por:

un producto sanitario que tiene al menos una zona de superficie;

una primera capa de fármaco adherida a al menos una zona de la superficie, estando formada la primera capa de fármaco por al menos una matriz de fármaco carbonizado de una primera sustancia farmacológica, incluyendo la matriz de fármaco carbonizado una pluralidad de intersticios dentro de la cual está dispuesta una sección no carbonizada de la primera sustancia farmacológica, estando abierta una sección de los intersticios en una superficie de la matriz de fármaco carbonizado a fin de permitir que la sección no carbonizada de la primera sustancia farmacológica se libere de la matriz de fármaco carbonizado a una tasa esperada; en el que la primera capa de fármaco adherido comprende además otra sección no carbonizada de la primera capa de fármaco depositado encapsulado entre la matriz carbonizada y al menos una zona de la superficie del producto sanitario; y

30

al menos una capa de fármacos adicional adherida a la primera capa de fármaco, estando formada la capa de fármaco adherido adicional por al menos una matriz de fármaco carbonizado adicional de una sustancia farmacológica adicional, incluyendo al menos una matriz de fármaco carbonizado adicional una pluralidad de intersticios dentro de la cual está dispuesta una sección no carbonizada de la sustancia farmacológica adicional, estando abierta una sección de los intersticios en una superficie de al menos una matriz de fármaco carbonizado adicional con el fin de permitir que la sección no carbonizada de la sustancia farmacológica adicional se libere desde al menos una matriz de fármaco carbonizado adicional a una tasa esperada y para permitir que la sección no carbonizada de la primera sustancia farmacológica se eluya desde la primera capa de fármaco adherido a al menos una capa de fármaco adherido adicional.

35

40

9. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 8 donde la primera capa de fármaco adherido y al menos una capa de fármaco adherido adicional tienen diferentes perfiles de elución de fármacos.

45

10. El sistema de administración de fármacos de la reivindicación 8, donde la primera sustancia farmacológica y/o la sustancia farmacológica adicional es de un tipo, respectivamente, seleccionado de entre el grupo que consiste en anti-coagulantes, antibióticos, sustancias antitumorales, agentes inmunosupresores, vasodilatadores, anti-prolíficos, sustancias anti-trombóticas, sustancias anti-plaquetarias, agentes para reducir el colesterol y combinaciones de los mismos.

50

FIG.1

(TÉCNICA ANTERIOR)

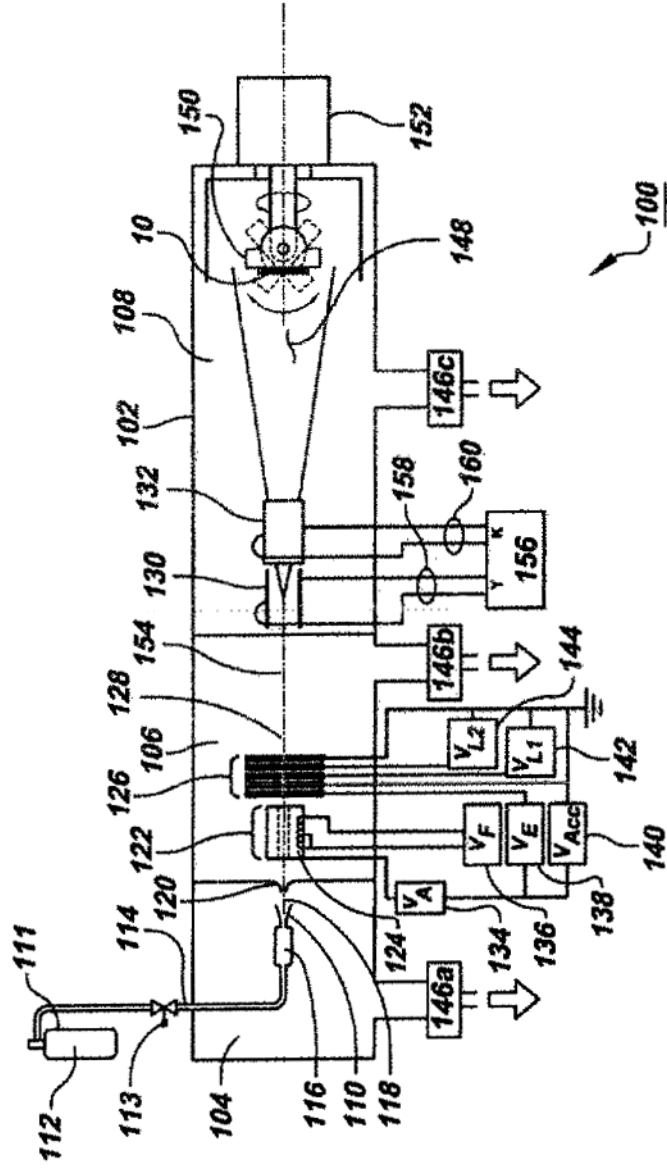


FIG.2

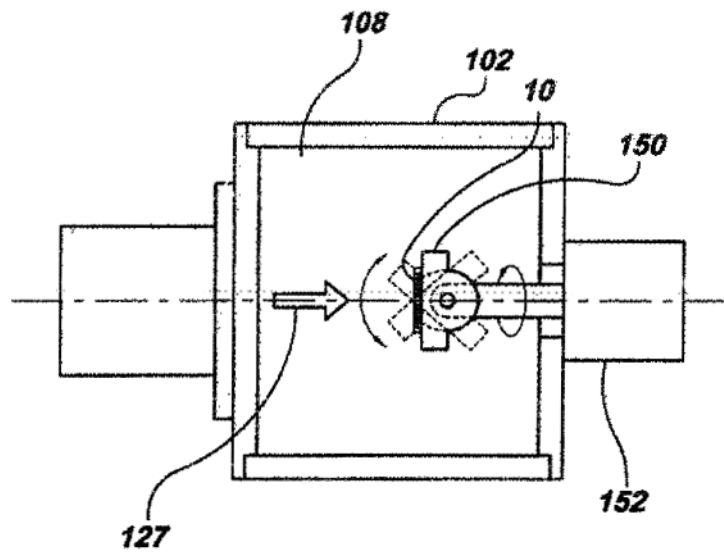
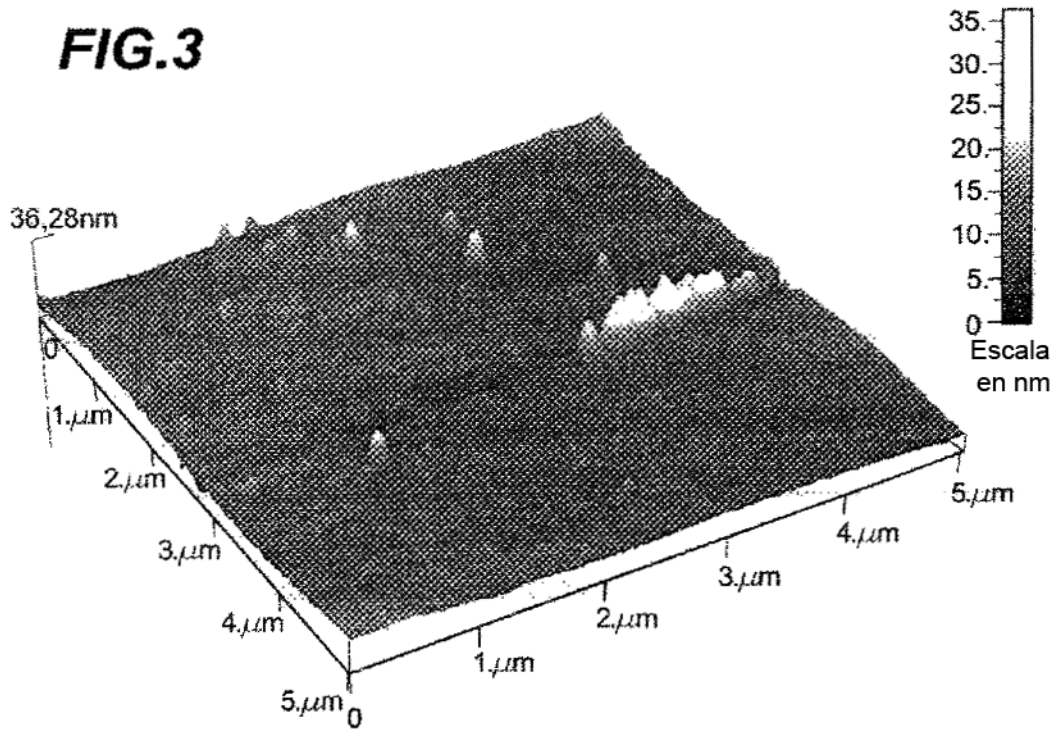


FIG.3



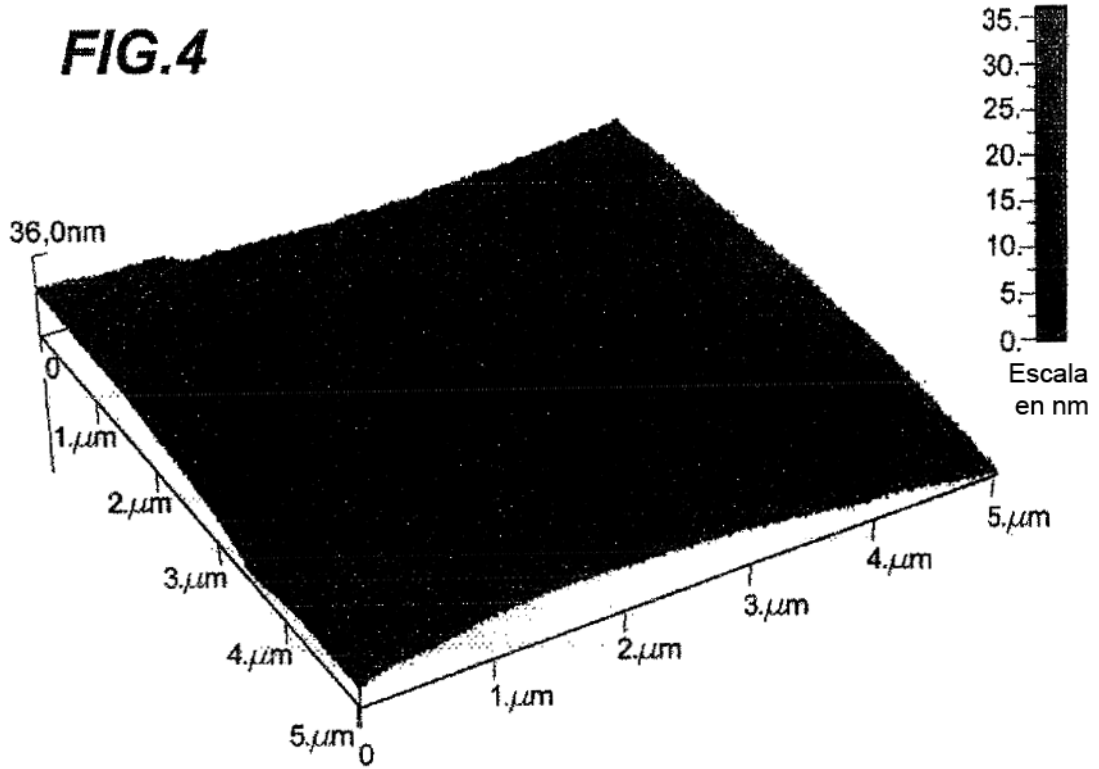


FIG.5A

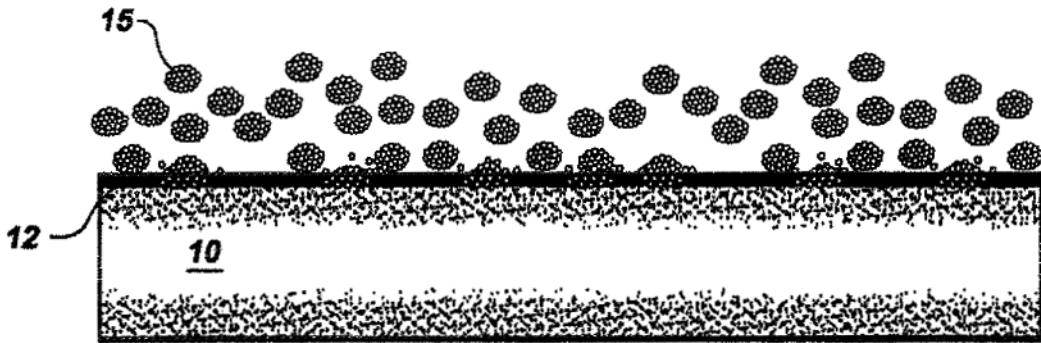


FIG.5B

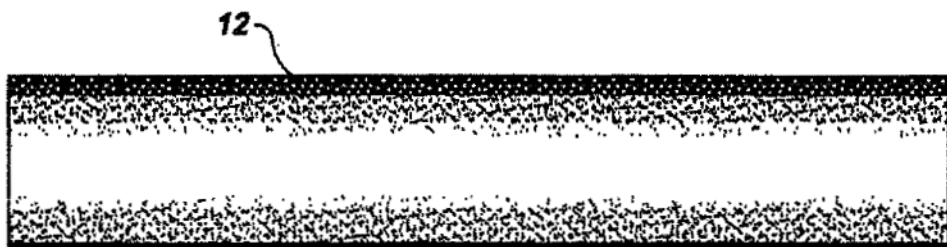


FIG.5C

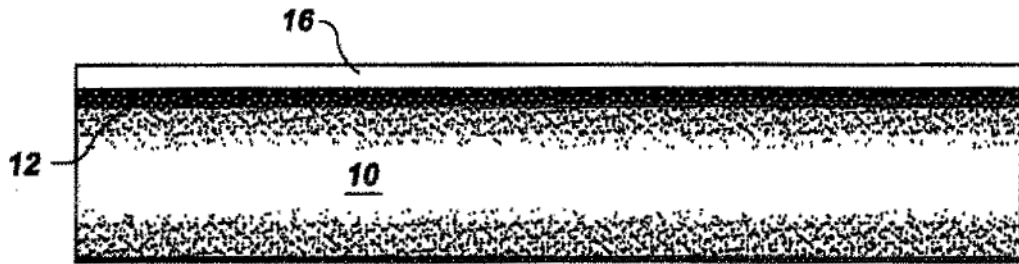


FIG.5D

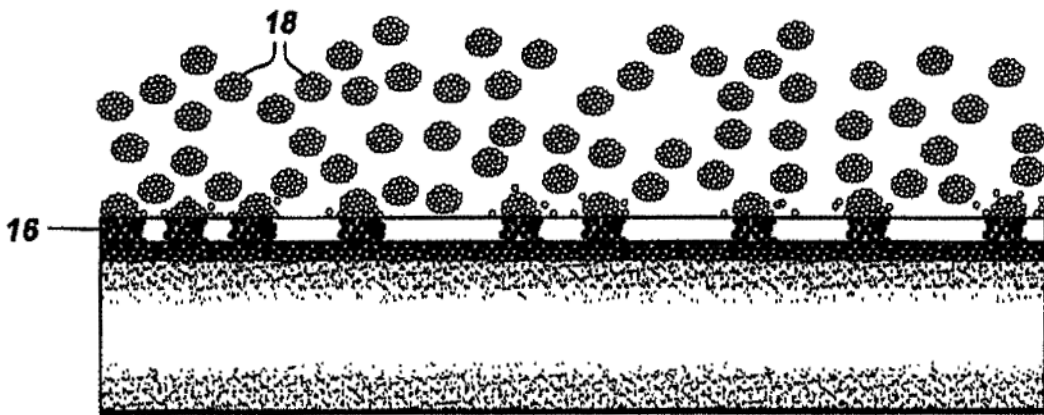


FIG.5E

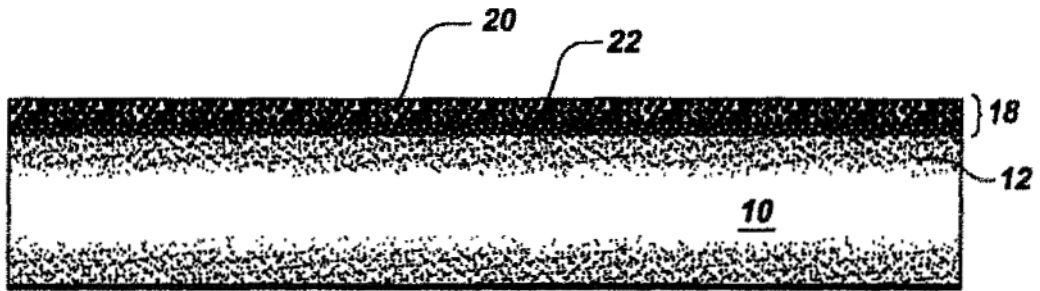


FIG.5F

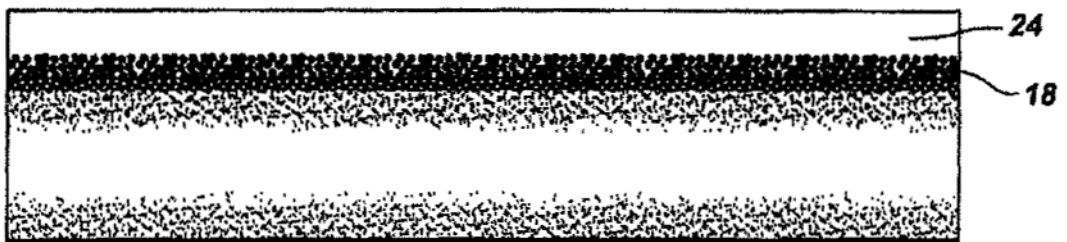


FIG.5G

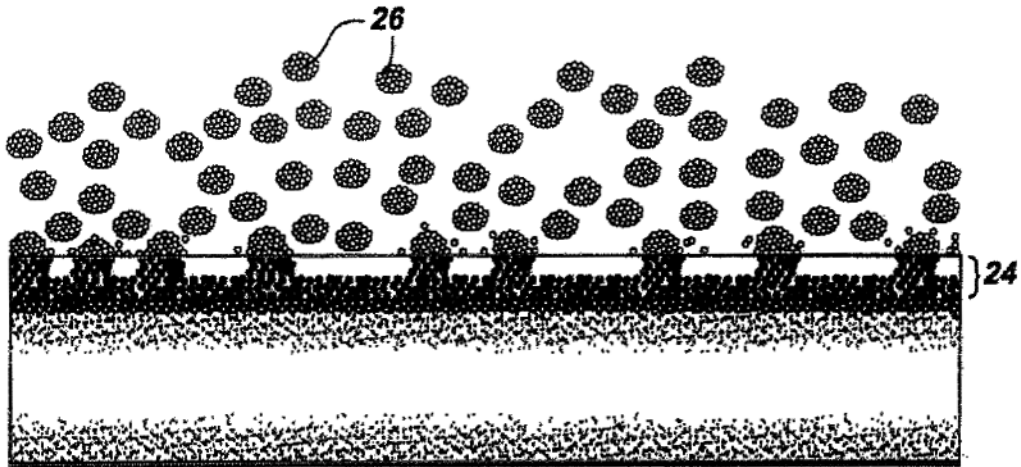


FIG.5H

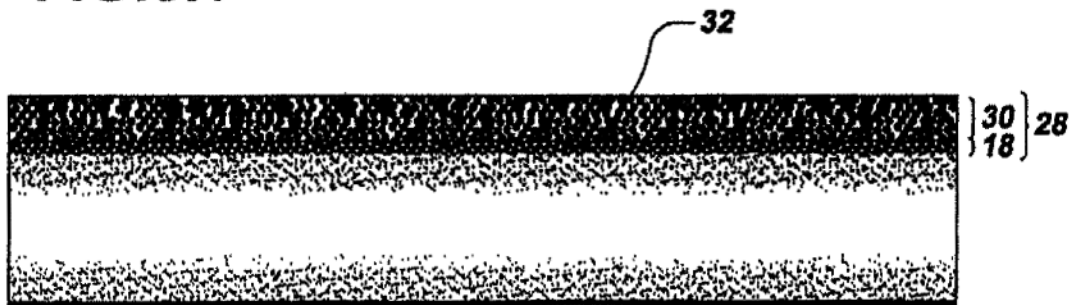


FIG.6A

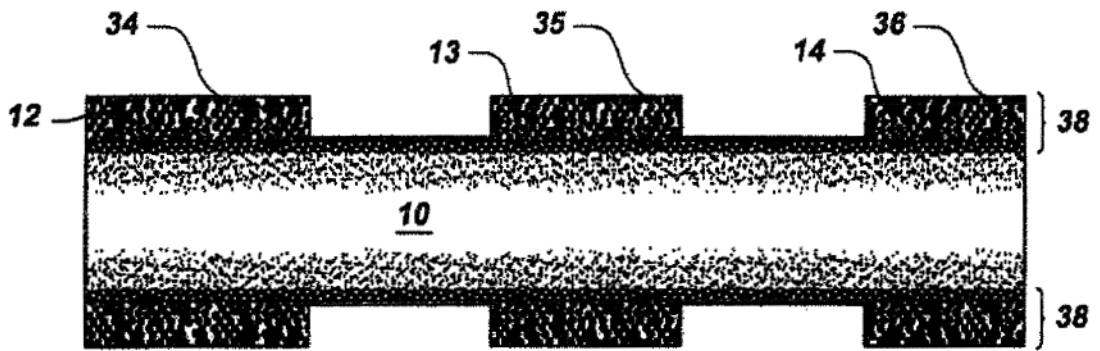


FIG.6B

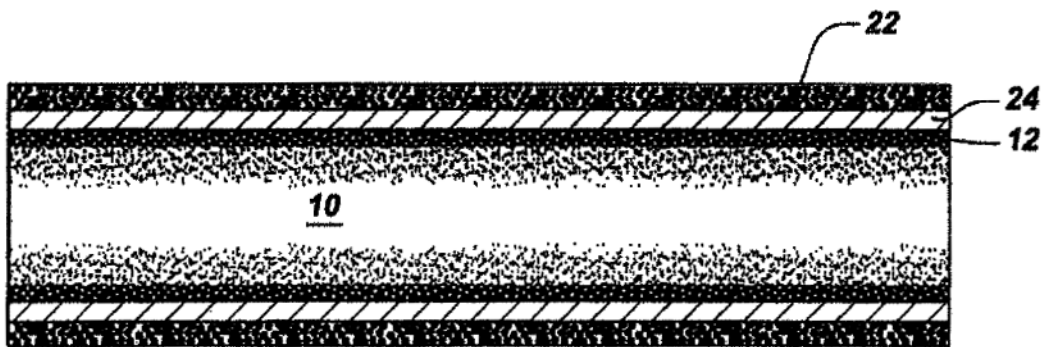


FIG.7A

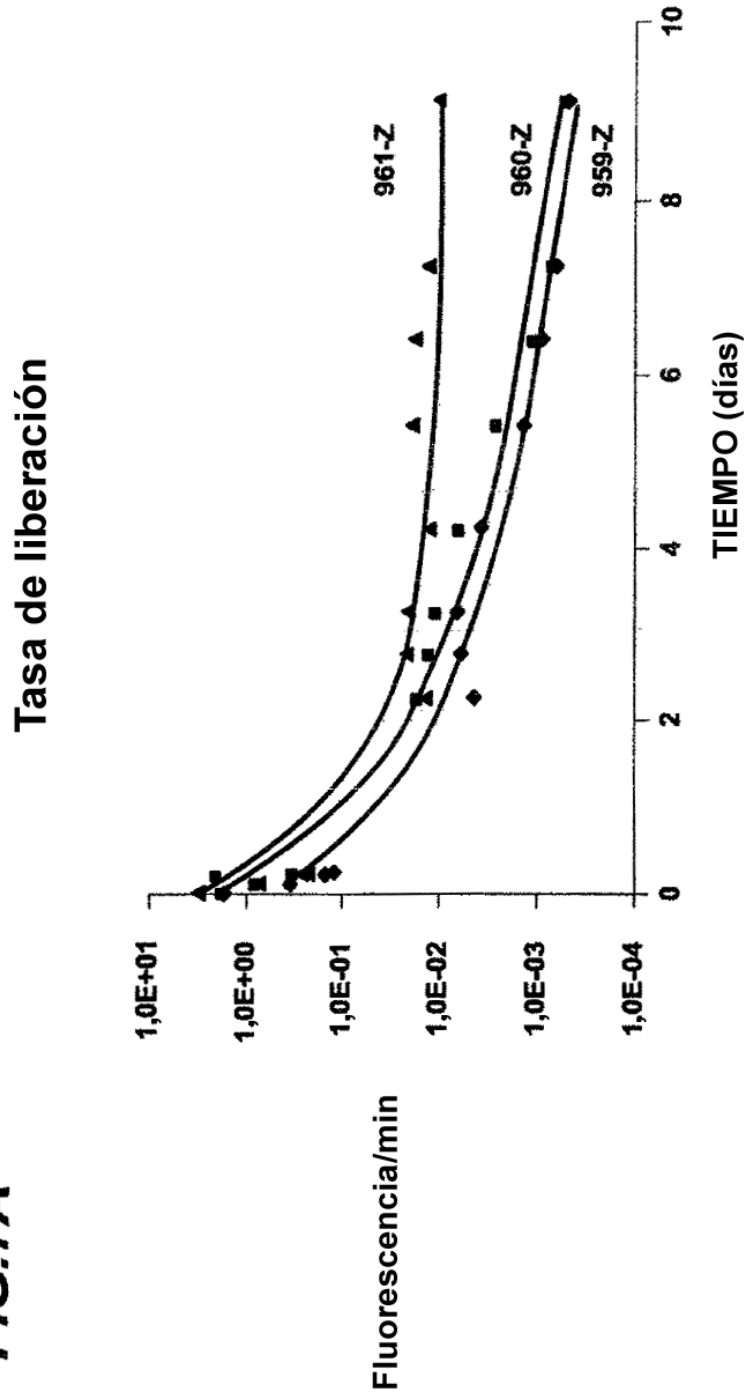


FIG.7B

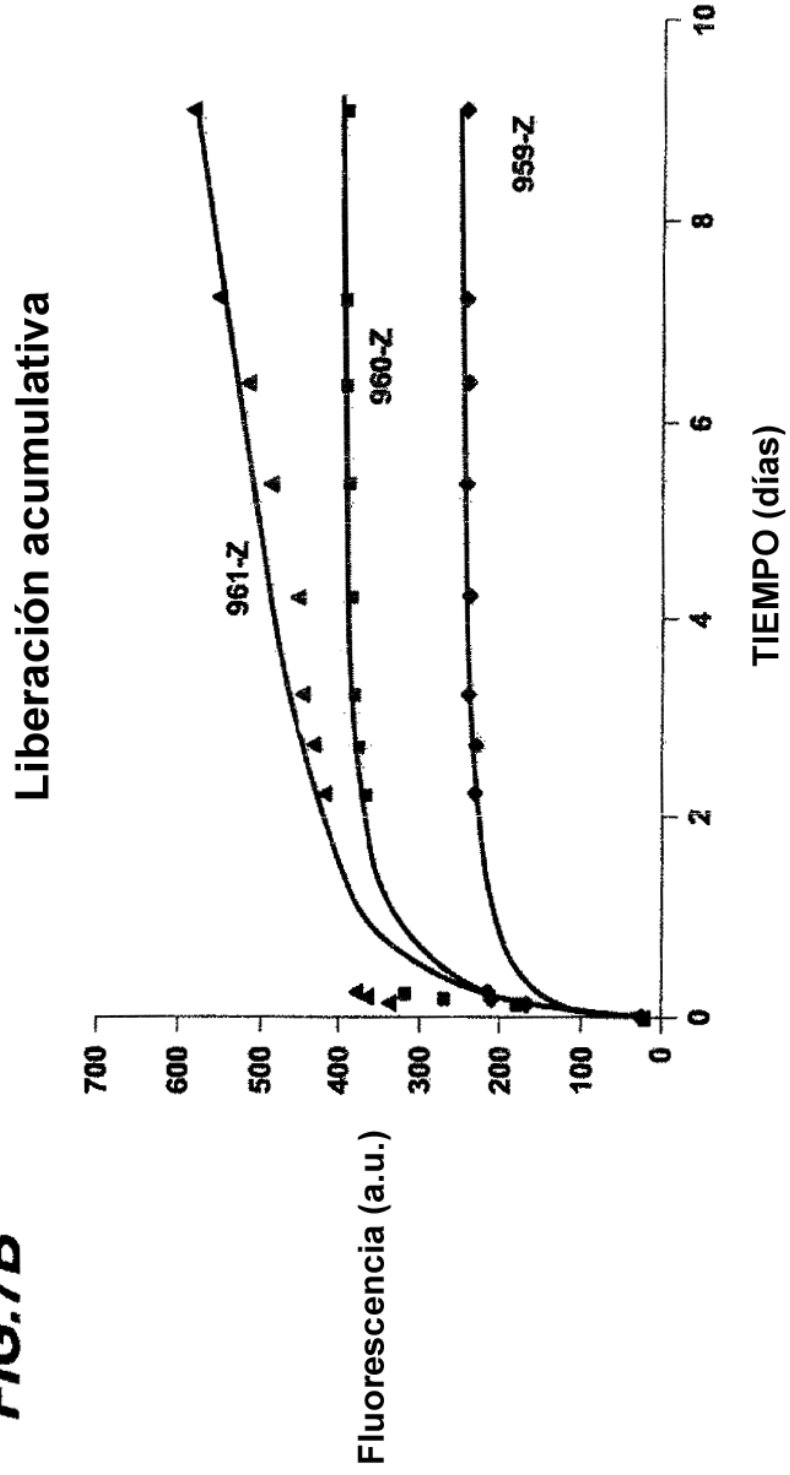
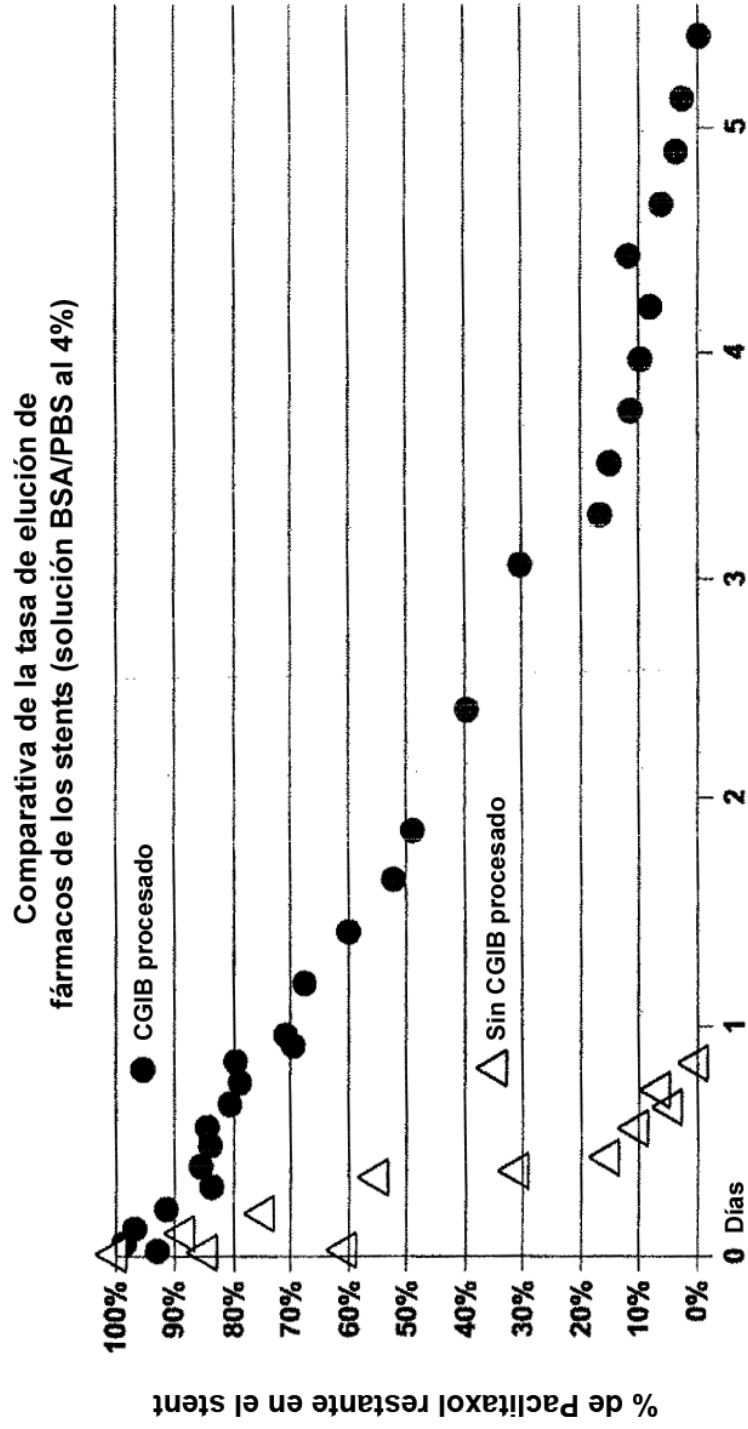


FIG.8



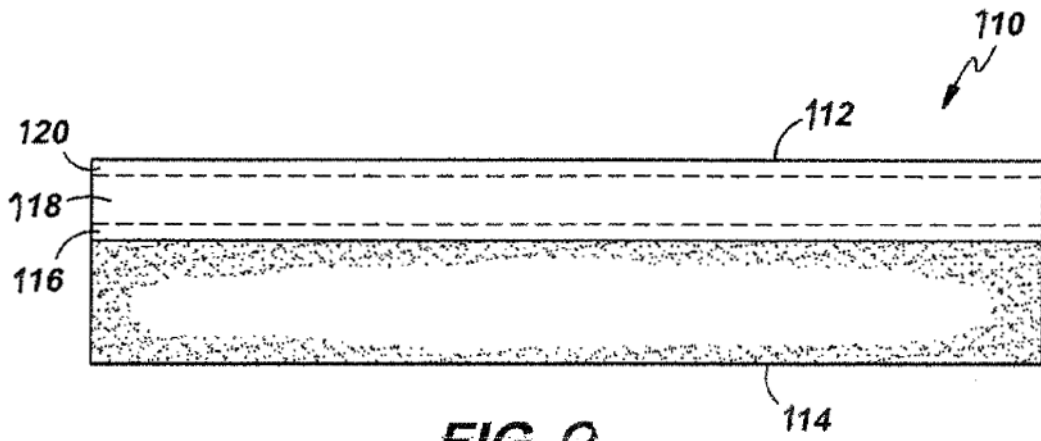


FIG. 9

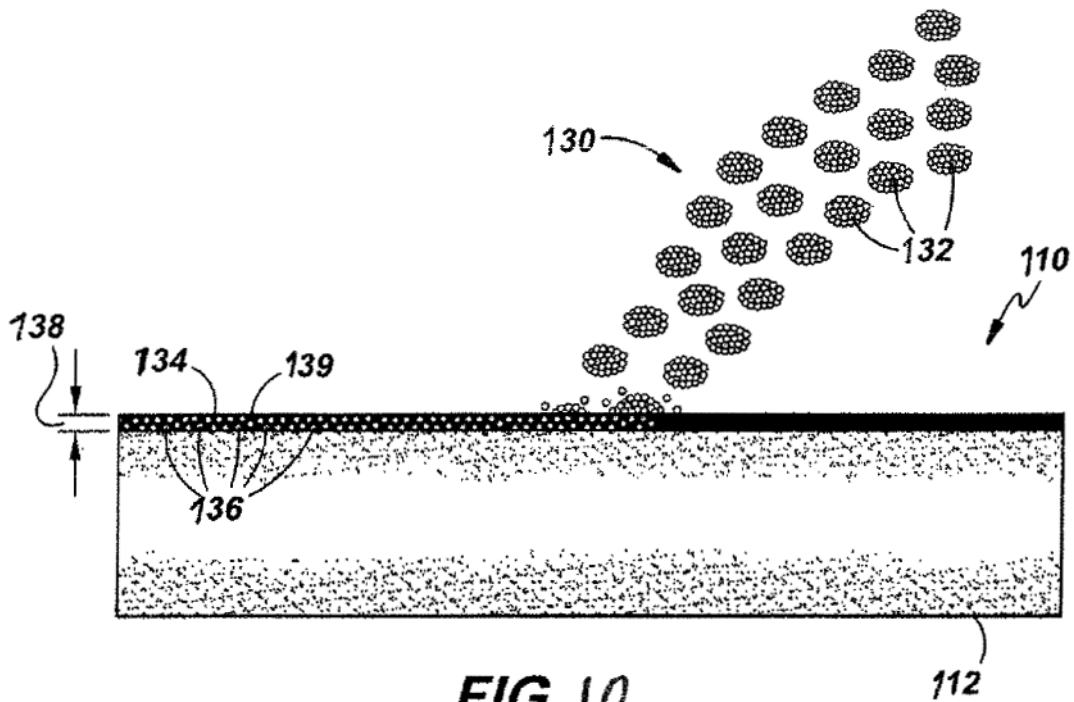


FIG. 10