

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 979**

51 Int. Cl.:

|                     |           |                  |           |
|---------------------|-----------|------------------|-----------|
| <b>A61F 2/82</b>    | (2013.01) | <b>A61F 2/86</b> | (2013.01) |
| <b>A61K 31/4709</b> | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61L 31/02</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61L 31/06</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61L 31/08</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61L 31/10</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61L 31/12</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61L 31/14</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61L 31/16</b>   | (2006.01) |                  |           |
| <b>A61P 9/10</b>    | (2006.01) |                  |           |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2020** **PCT/JP2020/026688**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.01.2021** **WO21006291**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2020** **E 20837247 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2024** **EP 3998049**

54 Título: **Endoprótesis vascular de elución de fármacos**

30 Prioridad:

**09.07.2019 JP 2019127529**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.11.2024**

73 Titular/es:

**OTSUKA MEDICAL DEVICES CO., LTD. (100.0%)**  
**2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**NAGASAWA, MASAKAZU;**  
**OHNO, HIROSHI y**  
**OHYAMA, TAKAFUMI**

74 Agente/Representante:

**QUIRÓS MARÍN, María**

ES 2 987 979 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

Endoprótesis vascular de elución de fármacos

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una endoprótesis vascular recubierta con cilostazol y a un método para producirla, más específicamente a una endoprótesis vascular que tiene una pluralidad de capas que contienen cilostazol y a un método para producirla.

10

**Antecedentes de la técnica**

En los últimos años, están aumentando las enfermedades arterioescleróticas tales como el infarto de miocardio, la angina de pecho, el accidente cerebrovascular apopléjico, y las enfermedades vasculares periféricas. Como método terapéutico seguro para las enfermedades arterioescleróticas, por ejemplo, se usa ampliamente la angioplastia transluminal percutánea (a continuación en el presente documento denominada simplemente "PTA") tal como angioplastia coronaria transluminal percutánea en una arteria coronaria del corazón, en la que una porción estenosada o una porción ocluida de un vaso sanguíneo se expande quirúrgicamente. En la PTA, un método de tratamiento que se lleva a cabo para una porción estenosada o una porción ocluida de una arteria coronaria se denomina específicamente angioplastia coronaria transluminal percutánea (a continuación en el presente documento denominada simplemente "PTCA").

La PTCA es una técnica en la que se inserta un tubo delgado que tiene un globo unido a su punta (catéter con globo), o una endoprótesis vascular, desde una arteria de un brazo o una región femoral en una porción estenosada de una arteria coronaria del corazón, y el globo en la punta se infla para expandir el vaso sanguíneo estenótico, para recuperar de ese modo el flujo sanguíneo. Mediante esto, el espacio intravascular del sitio de lesión se expande para aumentar la sangre que fluye a través del espacio intravascular. La PTCA se usa no sólo para el tratamiento de enfermedades arterioescleróticas, sino también para, por ejemplo, el tratamiento de estenosis de un vaso sanguíneo de derivación formado en un brazo de un paciente sometido a hemodiálisis.

En general, una porción de vaso sanguíneo sometida a PTCA se daña debido al desprendimiento de células endoteliales, al daño de la lámina elástica, o similares, y esto provoca la proliferación de la íntima como respuesta de curación de la pared del vaso sanguíneo. Como resultado, de aproximadamente el 30 al 40 % de los casos con expansión exitosa de una lesión estenótica mediante PTCA padecen reestenosis.

Se cree que la reestenosis en humanos está provocada, principalmente, por el proceso inflamatorio encontrado como adhesión y/o infiltración de monocitos que se produce de uno a tres días después de la PTCA, y por el proceso de engrosamiento/formación de la íntima por las células de músculo liso, cuya proliferación alcanza su máximo aproximadamente 45 días después. En casos en los que se produce reestenosis, es necesario que la PTCA se lleve a cabo nuevamente. Por tanto, el establecimiento de un método de prevención, y un método de tratamiento, de la reestenosis es una tarea urgente.

En vista de esto, se han realizado intentos intensamente con el fin de reducir la tasa de reestenosis usando un dispositivo médico (endoprótesis vascular) de elución de fármacos que va a colocarse en una luz, teniendo el dispositivo un fármaco antineoplásico, un fármaco inmunosupresor, un fármaco antiinflamatorio o un inhibidor de la proliferación para células de músculo liso soportado sobre una superficie de la endoprótesis vascular o similar, dispositivo que permite la liberación tópica del fármaco durante aproximadamente varios días en el sitio de colocación en la luz.

Los fármacos aplicados a las endoprótesis vasculares de elución de fármacos son habitualmente fármacos limus que pueden actuar como fármaco antineoplásico o fármaco inmunosupresor. Con sus fuertes citotoxicidades, estos fármacos suprimen fuertemente la proliferación de células de músculo liso vasculares, es decir, el engrosamiento de la íntima, que es la causa principal de la reestenosis. Sin embargo, dado que también suprimen fuertemente la regeneración de células endoteliales vasculares, pueden inducir una trombosis retardada en la endoprótesis vascular, que es clínicamente muy problemática.

También se han realizado intentos de usar fármacos distintos de fármacos limus. Los ejemplos de tales fármacos incluyen cilostazol, que no es citotóxico, pero cuya preparación se supone que es difícil debido a su escasa solubilidad en agua. Por ejemplo, el documento de patente 1 propone una endoprótesis vascular de elución de fármacos que comprende una mezcla que contiene un polímero bioabsorbible que tiene un peso molecular de 40.000 a 600.000 y cilostazol, en la que una superficie de un cuerpo de endoprótesis vascular compuesto por un metal o un material polimérico se recubre con la mezcla (véanse, por ejemplo, las reivindicaciones y el párrafo [0015]). El documento de patente 1 también divulga que la endoprótesis vascular permite la elución del fármaco durante el periodo de aparición de reestenosis en el proceso inflamatorio o el proceso de engrosamiento/formación de la íntima después de la colocación de la endoprótesis vascular, en la que el fármaco actúa sobre las células intravasculares para suprimir eficazmente el engrosamiento de la íntima, de modo que puede mejorarse

considerablemente la reestenosis después de la colocación de una endoprótesis vascular, que hasta la fecha se ha producido frecuentemente (véase el párrafo [0028]).

El documento US 2010/280600 A1 se refiere a un dispositivo de administración de fármacos que comprende: un  
armazón intraluminal implantable que tiene una superficie luminal y una superficie abluminal; una pluralidad de  
aberturas en el armazón intraluminal; comprendiendo una primera porción de la pluralidad de aberturas una  
composición de inhibidor de mTOR y una estructura de base configurada para permitir que el inhibidor de mTOR en  
la composición de inhibidor de mTOR eluya sustancialmente en la dirección abluminal; y comprendiendo una  
segunda porción de la pluralidad de aberturas una composición de inhibidor de fosfodiesterasa III y al menos uno de  
una caperuza o una estructura de base configurada para permitir que el inhibidor de fosfodiesterasa III en la  
composición de inhibidor de fosfodiesterasa III eluya sustancialmente en al menos una de la dirección luminal o la  
dirección abluminal.

El documento US 2017/0319362 A1 se refiere a una endoprótesis vascular de elución de fármacos cuyo cuerpo  
principal está fabricado de un metal o un material polimérico, cuya superficie está recubierta con una mezcla que  
incluye cilostazol y un polímero bioabsorbible, en la que el peso molecular del polímero bioabsorbible es de 40.000 a  
600.000.

#### **Documento de la técnica anterior**

#### **Documento de patente**

[Documento de patente 1] WO 2016/067994

#### **Sumario de la invención**

#### **Problemas que va a resolver la invención**

La endoprótesis vascular divulgada en el documento de patente 1 se usa para, por ejemplo, una arteria  
relativamente gruesa tal como una arteria coronaria del corazón, y se requiere para actuar sobre el proceso  
inflamatorio encontrado como adhesión y/o infiltración de monocitos que se produce de uno a tres días después de  
la PTCA. Por tanto, se requiere que la endoprótesis vascular según el documento de patente 1 produzca el efecto  
permitiendo la liberación de cilostazol durante varios días después de la colocación.

Por otro lado, en los últimos años, están atrayendo la atención las enfermedades arteriales periféricas (PAD)  
provocadas por infarto o similar de las arterias periféricas, que son más delgadas. Por ejemplo, hay enfermedades  
en las que se produce arterioesclerosis en los vasos sanguíneos de las piernas para provocar adelgazamiento u  
obstrucción de los vasos sanguíneos, lo que conduce a insuficiencia de flujo sanguíneo a las piernas. Provocan  
síntomas tales como entumecimiento, dolor y sensación de frío al caminar. A medida que progresa la enfermedad, el  
paciente se vuelve incapaz de caminar (claudicación intermitente), o siente dolor en las piernas incluso en reposo.  
Una progresión adicional de la enfermedad puede conducir a úlceras o necrosis de las piernas, y, en casos graves,  
se requiere cirugía para las piernas.

Incluso en casos en los que la PAD meramente muestra síntomas de las extremidades, la arterioesclerosis puede  
afectar no sólo a las extremidades, sino también a los vasos sanguíneos en todo el cuerpo. En casos en los que la  
PAD se deja sin tratar, también puede provocar infarto de miocardio, angina de pecho, infarto cerebral y/o similares.  
Hay disponibles diversos métodos terapéuticos tales como farmacoterapia, terapia física y cirugía para la PAD  
dependiendo de la progresión del estado patológico y del objetivo terapéutico. Al lograr una endoprótesis vascular de  
colocación de fármacos para arterias periféricas, puede proporcionarse un nuevo método terapéutico para el  
tratamiento mínimamente invasivo de la PAD.

Como resultado de estudios, los presentes inventores consideraron que se requiere una endoprótesis vascular que  
permita la presencia de un componente eficaz en un vaso arterial en un estado enfermo, durante un periodo más  
largo (por ejemplo, de 6 a 12 meses) que una endoprótesis vascular de colocación de fármacos para una arteria  
coronaria del corazón (por ejemplo, documento de patente 1).

Un objeto de la presente invención es proporcionar una endoprótesis vascular de colocación de fármacos que  
permite la presencia de un componente eficaz en un vaso sanguíneo en un estado enfermo, durante un periodo más  
largo (por ejemplo, de 6 a 12 meses). Una endoprótesis vascular de colocación de fármacos de este tipo puede  
usarse adecuadamente para el tratamiento de un vaso sanguíneo periférico (por ejemplo, vaso sanguíneo arterial  
periférico), y puede proporcionar un método terapéutico mínimamente invasivo.

#### **Medios para resolver los problemas**

Como resultado de un intenso estudio, los presentes inventores descubrieron que puede obtenerse una  
endoprótesis vascular de colocación de fármacos que comprende: un esqueleto de endoprótesis vascular; y una

capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular; comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol cristalino, comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible, en la que la capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa; el contenido de cilostazol en la primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en la segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular; y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible, en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico), y en la que se produce elución de no más del 5 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas en una prueba sobre la tasa de elución *in vitro*. Los presentes inventores también descubrieron que una endoprótesis vascular de colocación de fármacos de este tipo puede usarse adecuadamente para vasos sanguíneos periféricos, completando de ese modo la presente invención. El alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a métodos de tratamiento se refiere a los productos de la presente invención para su uso en un método de tratamiento.

La presente descripción incluye las siguientes realizaciones.

1. Una endoprótesis vascular que comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular; y

una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular;

comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol (CLZ) cristalino,

comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible,

en la que la capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa; el contenido de cilostazol en la primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en la segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular; y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico), y

en la que se produce elución de no más del 5 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* con un medio de elución, a 37 °C, de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

2. Una endoprótesis vascular que comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular; y

una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular;

comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol (CLZ) cristalino,

comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico),

en la que la capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa; el contenido de cilostazol en la primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en la segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular; y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible, y

en la que se produce elución de no más del 20 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 15 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* a 37 °C con un medio de elución de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

3. Una endoprótesis vascular que comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular;

una primera capa depositada sobre el esqueleto de endoprótesis vascular; y

una segunda capa depositada sobre la primera capa;

comprendiendo cada una de la primera capa y la segunda capa cilostazol y un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico),

comprendiendo el polímero bioabsorbible L-lactida y DL-lactida en una razón en masa de 6:4 a 8:2, y teniendo una viscosidad de 1,8 a 4,5 dl/g,

comprendiendo la primera capa  $470 \pm 47 \mu\text{g}$  de cilostazol y  $313 \pm 31 \mu\text{g}$  del polímero bioabsorbible,

comprendiendo la segunda capa  $30 \pm 3 \mu\text{g}$  de cilostazol y  $270 \pm 27 \mu\text{g}$  del polímero bioabsorbible.

En cada realización divulgada en la descripción, la viscosidad se mide y calcula tal como se define en la reivindicación 3.

### Efectos de la invención

Una endoprótesis vascular de colocación de fármacos de una realización de la presente invención es capaz de permitir la elución de no más del 5 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas en una prueba sobre la tasa de elución *in vitro*. Por tanto, la endoprótesis vascular de colocación de fármacos de la realización de la presente invención es capaz de permitir la elución de cilostazol cristalino durante un periodo más largo, y puede usarse más adecuadamente para vasos sanguíneos periféricos.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra esquemáticamente la forma completa (a) de una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención y una sección transversal (b) de la endoprótesis vascular a lo largo de A-A.

La figura 2 ilustra esquemáticamente una realización de recubrimiento de una endoprótesis vascular con un agente de recubrimiento usando un atomizador ultrasónico.

### Realización para llevar a cabo la invención

Una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular; y

una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular;

comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol cristalino,

comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible,

en la que la capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa; el contenido de cilostazol en la primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en la segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular; y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico), y

en la que se produce elución de no más del 5 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* con un medio de elución, a 37 °C, de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

Una endoprótesis vascular de otra realización de la presente invención comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular; y

una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular;

comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol cristalino,

comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible,

en la que la capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa; el contenido de cilostazol en la primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en la segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular; y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico), y

en la que se produce elución de no más del 20 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 15 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* a 37 °C con un medio de elución de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

Una endoprótesis vascular de todavía otra realización de la presente invención comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular;

una primera capa depositada sobre el esqueleto de endoprótesis vascular; y

una segunda capa depositada sobre la primera capa;

comprendiendo cada una de la primera capa y la segunda capa cilostazol y un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico),

comprendiendo el polímero bioabsorbible L-lactida y DL-lactida en una razón en masa de 6:4 a 8:2, y teniendo una viscosidad de 1,8 a 4,5 dl/g,

comprendiendo la primera capa  $470 \pm 47$  µg de cilostazol y  $313 \pm 31$  µg del polímero bioabsorbible,

comprendiendo la segunda capa  $30 \pm 3$  µg de cilostazol y  $270 \pm 27$  µg del polímero bioabsorbible.

Una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención comprende: un esqueleto de endoprótesis vascular; y una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular.

En una realización de la presente invención, "esqueleto de endoprótesis vascular" significa un esqueleto que forma una endoprótesis vascular, y no está habitualmente limitado siempre que, por ejemplo, se forme como cilindro de malla gruesa que usa un metal o un material polimérico, y siempre que con el mismo pueda obtenerse una endoprótesis vascular deseada de la presente invención.

Los ejemplos del esqueleto de endoprótesis vascular fabricado de un metal incluyen esqueletos de endoprótesis vascular fabricados de níquel, cobalto, cromo, titanio o una aleación apropiada tal como acero inoxidable. El esqueleto de endoprótesis vascular es preferiblemente un esqueleto de endoprótesis vascular fabricado de un metal que comprende una aleación de cobalto-cromo como componente principal.

Una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención comprende una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular. Cada capa de la capa de deposición comprende cilostazol cristalino, y al menos una de la pluralidad de capas comprende un polímero bioabsorbible.

En la presente descripción, "cilostazol" tiene el nombre químico 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il)butoxi]-3,4-dihidrocarboestirilo. El cilostazol tiene acción de inhibición de la agregación plaquetaria, acción de inhibición de fosfodiesterasas (PDE), acción antiulcerosa, acción hipotensora y acción antiinflamatoria, y se sabe que es útil como fármaco antitrombótico, mejorador de la circulación cerebral, antiflogístico, fármaco antiulceroso, fármaco antihipertensor, fármaco antiasmático, inhibidor de fosfodiesterasas, y similares. El cilostazol no está limitado siempre que con el mismo pueda obtenerse una endoprótesis vascular deseada de la presente invención. El cilostazol también incluye sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

El cilostazol es cristalino. Se usa cilostazol que tiene una estructura cristalina en las realizaciones según las reivindicaciones en lugar de no tener estructura cristalina (en lugar de ser amorfo), desde el punto de vista de reducir la tasa de elución.

El polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico). Los ejemplos del polímero bioabsorbible incluyen poli(ácido láctico) que incluye lactida, y su peso molecular ( $M_w$ : peso molecular promedio en peso) puede ser de 40.000 a 700.000. Su viscosidad puede ser de 0,4 a 5,0 dl/g, o puede ser de 0,4 a 4,2 dl/g. Además, el polímero bioabsorbible puede comprender DL-lactida, L-lactida, o similares, y puede comprender glicolida, caprolactona, o similares. Los ejemplos específicos del polímero bioabsorbible incluyen: polímeros que

- contienen DL-lactida que tienen un peso molecular de 10.000 a 1.000.000; polímeros que contienen L-lactida y DL-lactida en una razón en masa de 6:4 a 8:2 y que tienen un peso molecular de 300.000 a 650.000 o una viscosidad de 1,8 a 4,5 dl/g; y polímeros que tienen un peso molecular de 50.000 a 150.000 o que contienen no menos del 90 % en masa de L-lactida y que tienen una viscosidad de 0,6 a 1,4 dl/g (incluyendo poli(ácido L-láctico) que contiene el 100 % en masa de L-lactida). Como polímero bioabsorbible, puede usarse un producto disponible comercialmente. Los ejemplos del producto disponible comercialmente incluyen LR704S (nombre comercial), L206S (nombre comercial) y LR706S (nombre comercial). Los polímeros bioabsorbibles pueden usarse o bien individualmente o bien en combinación.
- 5 El polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa, preferiblemente comprende no menos del 93 % en masa, más preferiblemente comprende el 96 % en masa de poli(ácido láctico). Como el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico), el polímero es capaz de realizar una liberación sostenida, que es un efecto ventajoso.
- 10 La capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa, en la que el contenido de cilostazol en una primera capa, que está más cerca del esqueleto de endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en una segunda capa, que está más lejos del esqueleto de endoprótesis vascular. Como la capa más cerca del esqueleto de endoprótesis vascular tiene un mayor contenido de cilostazol, la capa permite una liberación sostenida durante un periodo largo, que es un efecto ventajoso.
- 15 El contenido de cilostazol en la primera capa es preferiblemente de 300 a 750  $\mu\text{g}$ , más preferiblemente de 350 a 550  $\mu\text{g}$ , todavía más preferiblemente de 440 a 480  $\mu\text{g}$ . Además, la primera capa comprende preferiblemente  $470 \pm 47$   $\mu\text{g}$  de cilostazol.
- 20 El contenido de cilostazol en la segunda capa es preferiblemente de 0 a 100  $\mu\text{g}$ , más preferiblemente de 10 a 80  $\mu\text{g}$ , todavía más preferiblemente de 20 a 60  $\mu\text{g}$ . Además, la segunda capa comprende preferiblemente  $30 \pm 3$   $\mu\text{g}$  de cilostazol.
- 25 El contenido de cilostazol en la primera capa es preferiblemente del 40 al 100 % en masa, más preferiblemente del 50 al 70 % en masa, todavía más preferiblemente del 55 al 65 % en masa.
- 30 El contenido de cilostazol en la segunda capa es preferiblemente del 0 al 50 % en masa, más preferiblemente del 2 al 20 % en masa, todavía más preferiblemente del 5 al 10 % en masa.
- 35 La capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa, en la que el contenido de cilostazol en una primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en una segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular, y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible.
- 40 El contenido del polímero bioabsorbible en la primera capa es preferiblemente de 0 a 500  $\mu\text{g}$ , más preferiblemente de 250 a 350  $\mu\text{g}$ , todavía más preferiblemente de 300 a 320  $\mu\text{g}$ . Además, la primera capa comprende preferiblemente  $313 \pm 31$   $\mu\text{g}$  del polímero bioabsorbible.
- 45 El contenido del polímero bioabsorbible en la segunda capa es preferiblemente de 180 a 540  $\mu\text{g}$ , más preferiblemente de 200 a 300  $\mu\text{g}$ , todavía más preferiblemente de 260 a 285  $\mu\text{g}$ . Además, la segunda capa comprende preferiblemente  $270 \pm 27$   $\mu\text{g}$  del polímero bioabsorbible.
- 50 El contenido del polímero bioabsorbible en la primera capa es preferiblemente del 0 al 60 % en masa, más preferiblemente del 25 al 50 % en masa, todavía más preferiblemente del 35 al 45 % en masa.
- 55 El contenido del polímero bioabsorbible en la segunda capa es preferiblemente de no menos del 70 % en masa, más preferiblemente de no menos del 80 % en masa, todavía más preferiblemente de no menos del 90 % en masa.
- En una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención, se produce elución de no más del 3 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* con un medio de elución, a 37 °C, de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.
- 60 En una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención, preferiblemente se produce elución de no más del 20 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 15 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto; preferiblemente se produce elución de no más del 7 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 8 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto; y preferiblemente se produce elución de no más del 5 % en masa, más preferiblemente no más del 3 % en masa, del cilostazol cristalino en el plazo de 1 día después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto; *in vitro* a 37 °C con un medio de elución de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato
- 65

de sodio.

En una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención, puede producirse elución de, por ejemplo, no menos del 1,0 % en masa del cilostazol cristalino, o no menos del 0,1 % en masa del cilostazol cristalino, en el plazo de 15 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto; puede producirse elución de, por ejemplo, no menos del 0,5 % en masa del cilostazol cristalino, o no menos del 0,05 % en masa del cilostazol cristalino, en el plazo de 8 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto; puede producirse elución de, por ejemplo, no menos del 0,1 % en masa del cilostazol cristalino, o no menos del 0,01 % en masa del cilostazol cristalino, en el plazo de 1 día después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto; *in vitro* a 37 °C con un medio de elución de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

En casos en los que se produzca elución de no más de la razón descrita anteriormente del cilostazol cristalino en el plazo de tiempo descrito anteriormente después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* con un medio de elución, a 37 °C, de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio, el cilostazol puede liberarse durante más de tres meses, de modo que puede permitirse que el cilostazol cristalino esté presente en el cuerpo vivo durante un tiempo muy largo.

Por tanto, una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención puede usarse adecuadamente, por ejemplo, para un vaso sanguíneo periférico, preferiblemente para un vaso sanguíneo arterial periférico.

Además, una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención también puede usarse para, por ejemplo, arterias relativamente gruesas para las que convencionalmente se han usado endoprótesis vasculares, tales como arterias coronarias del corazón y arterias de las extremidades inferiores.

Siempre que pueda obtenerse una endoprótesis vascular deseada de la presente invención, el método de producción de una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención no está limitado.

Una endoprótesis vascular de una realización de la presente invención puede producirse usando, por ejemplo, un método de producción que comprende: (i) proporcionar un esqueleto de endoprótesis vascular; (ii) proporcionar una mezcla que contiene cilostazol; (iii) recubrir el esqueleto de endoprótesis vascular con la mezcla; y repetir (ii) y (iii) (en la que se ajusta el contenido de cilostazol y/o similares).

La mezcla que contiene cilostazol puede contener el polímero bioabsorbible descrito anteriormente, además del cilostazol. La mezcla también puede contener un disolvente tal como un aditivo. Dado que el cilostazol es escasamente soluble, se requiere que el polímero bioabsorbible impida el desprendimiento del recubrimiento y mantenga una alta resistencia mecánica.

La razón de mezclado en masa entre el cilostazol y el polímero bioabsorbible tal como poli(ácido láctico) es preferiblemente de 1:0,5 a 1:1,5. En casos en los que la razón está dentro de este intervalo, puede obtenerse un mejor efecto de engrosamiento de la íntima. En casos en los que la razón de mezclado en masa es de 1:1,1 a 1:1,5, pueden aumentarse adicionalmente la resistencia mecánica del recubrimiento y el efecto de liberación sostenida.

En una realización de la presente invención, el método de recubrimiento del esqueleto de endoprótesis vascular con la mezcla de cilostazol y el polímero bioabsorbible no está limitado siempre que pueda obtenerse una endoprótesis vascular deseada de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse un método de pulverización simple, un método de inmersión, un método de electrodeposición, un método de pulverización ultrasónica, o similar, que se ha usado convencionalmente. Desde el punto de vista del recubrimiento, se prefiere usar un método de pulverización ultrasónica.

Las realizaciones descritas anteriormente pueden combinarse según sea apropiado cuando sea posible.

A continuación se describen con detalle realizaciones de la presente invención con referencia a los dibujos.

La figura 1(a) ilustra esquemáticamente una endoprótesis 1 vascular de elución de fármacos de una realización de la presente invención. La endoprótesis 1 vascular de elución de fármacos tiene una forma cilíndrica que tiene un eje longitudinal, y se forma una luz en el mismo. En la endoprótesis 1 vascular de elución de fármacos, la forma cilíndrica tiene un lado similar a una malla gruesa de manera que puede expandirse lateralmente. Habitualmente, la red puede formarse con un elemento 2 (un hilo de un metal o un material polimérico) que forma el esqueleto de endoprótesis vascular. La endoprótesis 1 vascular de elución de fármacos se inserta habitualmente en una forma no expandida en el cuerpo. Se expande en un sitio de tratamiento en un vaso sanguíneo, y se coloca en el vaso sanguíneo. La expansión puede lograrse mediante un catéter con globo en el vaso sanguíneo. La figura 1(a) ilustra esquemáticamente la red. Siempre que pueda obtenerse una endoprótesis vascular deseada de la presente invención, el patrón de la red no está limitado.

la figura 1(b) ilustra esquemáticamente una sección transversal (sección transversal A-A) de un hilo que forma el



esqueleto de endoprótesis vascular en la figura 1(a).

En una endoprótesis 1 vascular de elución de fármacos de una realización de la presente invención, una capa 3 de deposición se forma sobre el elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. El elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular puede prepararse usando un método arbitrario. Por ejemplo, puede prepararse mediante láser, molienda por descarga eléctrica, grabado químico u otro medio, a partir de un tubo de acero inoxidable hueco o formado. El elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular puede formarse con níquel, cobalto, cromo, titanio o una aleación apropiada de acero inoxidable, etc.

La capa 3 de deposición se forma con al menos dos capas. En la figura 1(b), no se ilustra la pluralidad de capas.

La figura 2 ilustra esquemáticamente un dispositivo 4 de recubrimiento por pulverización ultrasónica para formar la capa 3 de deposición mediante aplicación sobre el elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. Antes de la etapa de recubrimiento, en primer lugar, se somete preferiblemente la superficie del elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular a tratamiento con plasma usando un aparato de tratamiento con plasma (no mostrado). Después de eso, se monta el elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular sobre un mandril, seguido de su unión al dispositivo 4 de recubrimiento por pulverización ultrasónica. En el dispositivo 4 de recubrimiento por pulverización ultrasónica, se transfiere un líquido de recubrimiento mediante una bomba de jeringa a través de una tubería 6, y luego se atomiza y pulveriza mediante una boquilla 5 de pulverización ultrasónica. Durante la pulverización, el elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular se mueve linealmente mientras gira el elemento bajo la boquilla 5 ultrasónica, para permitir la deposición de la capa 3 de deposición sobre el elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. Después de eso, mientras gira y se mueve linealmente el elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular, se seca bajo flujo de gas de nitrógeno, seguido de secado adicional en un desecador a presión reducida. Mediante esto, puede prepararse una endoprótesis 1 vascular de elución de fármacos. Dependiendo del número de capas que van a incluirse en la capa 3 de deposición, se usan líquidos de recubrimiento diferentes para recubrir el elemento de esqueleto de endoprótesis vascular una pluralidad de veces para formar la capa 3 de deposición.

Cada líquido de recubrimiento se proporciona usando una mezcla preparada disolviendo cilostazol y un polímero bioabsorbible en un disolvente en una razón según la capa 3 de deposición que va a formarse. Dado que la capa 3 de deposición incluye una pluralidad de capas, es necesario proporcionar una pluralidad de líquidos de recubrimiento. Como disolvente de recubrimiento, puede usarse un disolvente volátil que tiene un bajo punto de ebullición para permitir su eliminación sencilla después del recubrimiento. Los ejemplos del disolvente volátil incluyen metanol, etanol, trifluoroetanol, hexafluoroisopropanol, alcohol isoamílico, acetato de metilo, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, cloruro de metileno, cloroformo y dicloroetano; y disolventes mixtos que contienen al menos dos de estos.

### Ejemplos

A continuación se describe más concretamente con más detalle la presente invención a modo de ejemplos y ejemplos comparativos. Sin embargo, estos ejemplos son meramente realizaciones de la presente invención, y la presente invención no está limitada por estos ejemplos en absoluto.

Los polímeros usados en los presentes ejemplos se muestran a continuación en la tabla 1. Los polímeros (d), (e) y (f) no son polímeros bioabsorbibles que tengan una composición tal como requieren las reivindicaciones.

[Tabla 1]

| Polímero   | Viscosidad (dl/g) | Peso molecular (Mw: peso molecular promedio en peso) | Composición<br>L: L-lactida<br>DL: DL-lactida<br>G: glicósido<br>C: caprolactina |
|------------|-------------------|--|--|
| (a) L206S  | 0,8 - 1,2         | 102.000  | L = 100  |
| (b) LR704S | 2,0 - 2,8         | >350.000   | L:DL = 70:30   |
| (c) LR706S | 3,3 - 4,2         | >630.000   | L:DL = 70:30   |
| (d) RG755S | 0,50 - 0,70       | 63.000   | DL:G = 75:25   |
| (e) RG858S | 1,3 - 1,7         | 220.000  | DL:G = 85:15   |
| (f) LC703S | 1,3 - 1,8         | 257.000  | L:C = 70:30  |

La viscosidad de cada polímero descrita anteriormente significa la viscosidad limitante  $[\eta]$  (dl/g), que se midió mediante el método de viscosímetro capilar. Se proporcionó una disolución de muestra con una concentración de C

(g/dl), y se usaron los valores medidos del tiempo de flujo de la disolución de muestra (t) y el tiempo de flujo del disolvente (t<sub>0</sub>) para calcular la viscosidad limitante según la siguiente ecuación.

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\ln \frac{t}{t_0}}{c}$$

Se usó un viscosímetro Ubbelohde como aparato, y se usó cloroformo (25 °C) como disolvente.

Además, se determinó el peso molecular promedio en peso (M<sub>w</sub>) usando la ecuación de Mark-Kuhn-Houwink (ecuación de Mark-Houwink-Sakurada).

#### Ejemplo 1

Se usó una aleación de cobalto-cromo como elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. Se disolvió cilostazol (CLZ) en cloruro de metileno para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la aleación de cobalto-cromo de material base, para formar una primera capa compuesta por 440 µg de cilostazol.

Posteriormente, se mezclaron juntos cilostazol y polímero (a) a 1:9 (razón en masa), y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la primera capa, para formar una segunda capa compuesta por 540 µg de polímero (a) y 60 µg de cilostazol, para obtener una endoprótesis vascular del ejemplo 1.

#### Ejemplos 2 y 3

Se produjeron las endoprótesis vasculares de los ejemplos 2 y 3 usando el mismo método que el método descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usó polímero (b) o polímero (c) en lugar del polímero (a).

#### Ejemplos comparativos 1 a 3

Se produjeron las endoprótesis vasculares de los ejemplos comparativos 1 a 3 usando el mismo método que el método descrito en el ejemplo 1, excepto porque se usaron los polímeros (d) a (f) en lugar del polímero (a).

#### Ejemplo 4

Se usó una aleación de cobalto-cromo como elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. Se mezclaron juntos cilostazol y polímero (b) en una razón de 3:2, y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la aleación de cobalto-cromo del elemento de esqueleto de endoprótesis vascular, para formar una primera capa compuesta por 313 µg de polímero (b) y 470 µg de cilostazol.

Posteriormente, se mezclaron juntos cilostazol y polímero (b) en una razón de 1:9 (razón en masa), y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la primera capa, para formar una segunda capa compuesta por 270 µg de polímero (b) y 30 µg de cilostazol, para obtener una endoprótesis vascular del ejemplo 4.

#### Ejemplo 5

Se usó una aleación de cobalto-cromo como elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. Se mezclaron juntos cilostazol y polímero (b) en una razón de 3:2, y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la aleación de cobalto-cromo de material base, para formar una primera capa compuesta por 323 µg de polímero (b) y 485 µg de cilostazol.

Posteriormente, se mezclaron juntos cilostazol y polímero (b) en una razón de 1:19 (razón en masa), y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la primera capa, para formar una segunda capa compuesta por 285 µg de polímero (b) y 15 µg de cilostazol, para obtener una endoprótesis vascular del ejemplo 5.

#### Ejemplo 6

Se usó una aleación de cobalto-cromo como elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. Se mezclaron juntos cilostazol y polímero (b) en una razón de 3:2, y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la aleación de cobalto-

cromo de material base, para formar una primera capa compuesta por 313 µg de polímero (b) y 470 µg de cilostazol.

Posteriormente, se mezclaron juntos cilostazol y polímero (c) en una razón de 1:9 (razón en masa), y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la primera capa, para formar una segunda capa compuesta por 270 µg de polímero (c) y 30 µg de cilostazol, para obtener una endoprótesis vascular del ejemplo 6.

#### Ejemplo 7

Se usó una aleación de cobalto-cromo como elemento 2 de esqueleto de endoprótesis vascular. Se mezclaron juntos cilostazol y polímero (b) en una razón de 3:2, y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la aleación de cobalto-cromo de material base, para formar una primera capa compuesta por 490 µg de polímero (b) y 735 µg de cilostazol.

Posteriormente, se mezclaron juntos cilostazol y polímero (b) en una razón de 1:19 (razón en masa), y se disolvieron en cloruro de metileno, para proporcionar una disolución. Mediante recubrimiento por pulverización ultrasónica, se aplicó esta disolución a la primera capa, para formar una segunda capa compuesta por 285 µg de polímero (b) y 15 µg de cilostazol, para obtener una endoprótesis vascular del ejemplo 7.

#### Ejemplo 8

Usando el mismo método que el método descrito en el ejemplo 4, excepto porque se formó una primera capa compuesta por 180 µg de polímero (b) y 270 µg de cilostazol, se obtuvo una endoprótesis vascular del ejemplo 8.

#### Ejemplo 9

Usando el mismo método que el método descrito en el ejemplo 4, excepto porque se formó una primera capa compuesta por 247 µg de polímero (b) y 370 µg de cilostazol, se obtuvo una endoprótesis vascular del ejemplo 9.

#### Prueba de elución de cilostazol (*in vitro*)

##### 1. Método de prueba de elución de cilostazol

Usando un dispositivo de prueba de elución 400-DS (aparato 7), y usando 10 ml de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio como líquido de prueba, se llevó a cabo una prueba a una temperatura de líquido de prueba de elución de 37 °C con Dip Speed 10.

Se llevó a cabo muestreo 0,5, 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 horas después. Se reemplazó toda la cantidad del líquido de prueba en cada tiempo de recogida.

##### 2. Medición de la tasa de elución de cilostazol (medición por HPLC)

En las siguientes condiciones, se llevó a cabo la medición por HPLC para 10 µl de cada disolución de muestra o una disolución patrón. A partir de los valores de área de pico  $A_T$  y  $A_S$  de cilostazol, se calculó la tasa de elución.

La tasa de elución se calculó usando la siguiente ecuación.

|   |
|---|
| $[Q \text{ hr}(\%)] = M_S \times \frac{\sum_{i=p}^Q A_{Ti}}{A_S} \times \frac{1}{C} \times A$   |
| <p>Q: Tasa de elución (% en masa) para la cantidad indicada de cilostazol a la hora Q<br/> <math>M_S</math>: Cantidad pesada de muestra patrón de cilostazol (mg)<br/> <math>A_T</math>: Área de pico de cilostazol muestreado a la hora i<br/> <math>A_S</math>: Área de pico de disolución patrón<br/> C: Cantidad indicada de cilostazol por endoprótesis vascular (≈cantidad cargada de cilostazol)<br/> A: Constante (0,5)<br/> <math>\sum_{i=p}^Q A_{Ti}</math> : Suma del área de pico de cilostazol desde la hora p hasta la hora Q</p> |

Como cantidad indicada de cilostazol por endoprótesis vascular (C), se usó la cantidad de cilostazol cargado calculada a partir de la masa de recubrimiento.

#### Condiciones de medición

Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda de medición: 254 nm)

Columna: tubo de acero inoxidable de 4,6 mm (diámetro interno) × 150 mm (longitud), empaquetado con gel de sílice modificada con octadecilsililo de 5 µm para la cromatografía de líquidos

5

Temperatura de la columna: temperatura constante cercana a 25 °C

Fase móvil: líquido mixto de agua/acetonitrilo/metanol (10:7:3, v/v/v)

10 Velocidad de flujo: ajustada de manera que el tiempo de retención del cilostazol fuera de aproximadamente 9 minutos

Concentración de cilostazol en tejido arterial después de la implantación en arteria ilíaca de conejo, y cantidad residual de cilostazol en la endoprótesis vascular (*in vivo*)

15

En una arteria ilíaca de conejo, se implantó cada una de las endoprótesis vasculares de los ejemplos y los ejemplos comparativos. La implantación se llevó a cabo de la siguiente manera.

20 En primer lugar, se realiza una incisión en el cuello de un conejo para exponer la arteria carótida derecha, y se coloca un introductor en la misma. Se inserta un hilo guía de catéter con globo desde el introductor, y se mueve hasta la porción distal del sitio de tratamiento de la arteria ilíaca bajo fluoroscopia de rayos X. Después de eso, se inserta un catéter angiográfico a lo largo del hilo guía, y se lleva a cabo angiografía para el sitio de tratamiento de la arteria ilíaca. Después de completar la angiografía del sitio de tratamiento, se inserta un catéter con globo de muestra, a lo largo del hilo guía de catéter con globo, hasta el sitio de tratamiento bajo fluoroscopia de rayos X.

25 Después de confirmar que la endoprótesis vascular de muestra (diámetro convencional: diámetro de endoprótesis vascular de 2,75 mm a una presión de insuflación de 9 atm) está colocada en el sitio de tratamiento de la arteria ilíaca (diámetro de vaso sanguíneo esperado, 2,5 mm), se mantiene el globo en un estado inflado a 14 atm (hiperinsuflación; diámetro de endoprótesis vascular esperado, 3,0 mm; hiperinsuflación del 20 % en masa) usando un insuflador durante 20 segundos cada vez. Después de confirmar la expansión de la endoprótesis vascular, se desinfla el globo y se retira el insuflador, seguido de la extracción del catéter con globo a lo largo del hilo guía de catéter con globo. Se tratan las arterias ilíacas izquierda y derecha mediante el mismo método.

30

Posteriormente, se mueve el catéter angiográfico a lo largo del hilo guía de catéter con globo hasta una posición anterior al sitio de tratamiento, y se lleva a cabo angiografía usando un agente de contraste diluido. Después de tratar las arterias ilíacas izquierda y derecha mediante el mismo método, se extrae el catéter angiográfico. Finalmente, se liga el vaso sanguíneo en el sitio de inserción de vaina, y se suturan la piel y la capa muscular. Mediante el procedimiento anterior, se coloca la endoprótesis vascular en el vaso sanguíneo ilíaco del conejo.

35

Noventa días después de la implantación, se analizaron la concentración de cilostazol y la cantidad de endoprótesis vascular residual en el tejido arterial en el sitio de implantación de cada endoprótesis vascular.

40

Para el pretratamiento, se separó el tejido arterial en el sitio de implantación de cada endoprótesis vascular a partir de la endoprótesis vascular. A partir de cada muestra separada, se obtuvo una capa orgánica mediante extracción líquido-líquido, y luego se secó la capa orgánica para proporcionar una muestra. Se sometió la muestra obtenida a CL/EM/EM usando el método de ionización por electropulverización, para cuantificar el cilostazol. Se calcularon la concentración de cilostazol en el tejido arterial (µg de cilostazol en 1 g del tejido; µg/g de tejido) y la cantidad residual de cilostazol (la razón residual (%) de cilostazol en la endoprótesis vascular).

45

Concentración de cilostazol en tejido arterial después de la implantación en arteria ilíaca de cerdo, y cantidad residual de cilostazol en la endoprótesis vascular (*in vivo*)

50

Se evaluaron la concentración de cilostazol en un tejido arterial después de la implantación en una arteria ilíaca de cerdo y la cantidad residual de cilostazol, usando el mismo método que el método llevado a cabo para el conejo, para analizar la concentración de cilostazol en el tejido arterial (µg de cilostazol en 1 g del tejido; µg/g de tejido) y la cantidad residual de cilostazol (la razón residual (%) de cilostazol en la endoprótesis vascular) en un cerdo.

55

[Tabla 2]

|  | Ejemplo |   |   | Ejemplo comparativo |   |   |
|--|---------|---|---|---------------------|---|---|
|  | 1       | 2 | 3 | 1                   | 2 | 3 |

|                            |   |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------|---|--|--|--|--|--|--|
| Primera capa               | Razón en masa CLZ/polímero<br>CLZ: µg<br>Polímero: µg | CLZ/polímero =100/0<br>CLZ: 440<br>Polímero: 0       | CLZ/polímero =100/0<br>CLZ: 440<br>Polímero: 0       | CLZ/polímero =100/0<br>CLZ: 440<br>Polímero: 0       | CLZ/polímero =100/0<br>CLZ: 440<br>Polímero: 0       | CLZ/polímero =100/0<br>CLZ: 440<br>Polímero: 0       | CLZ/polímero =100/0<br>CLZ: 440<br>Polímero: 0       |
| Segunda capa               | Razón en masa CLZ/polímero<br>CLZ: µg<br>Polímero: µg | CLZ/polímero (a)=1/9<br>CLZ: 60<br>Polímero (a): 540 | CLZ/polímero (b)=1/9<br>CLZ: 60<br>Polímero (b): 540 | CLZ/polímero (c)=1/9<br>CLZ: 60<br>Polímero (c): 540 | CLZ/polímero (d)=1/9<br>CLZ: 60<br>Polímero (d): 540 | CLZ/polímero (e)=1/9<br>CLZ: 60<br>Polímero (e): 540 | CLZ/polímero (f)=1/9<br>CLZ: 60<br>Polímero (f): 540 |
| Total                      | CLZ: µg   | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  | 500  |
| Tasa de elución de CLZ (%) | 24 horas  | 1,7  | 3,2  | 1,1  | 51,7   | 17,3   | 39,6   |

[Tabla 3]

|  |   | Ejemplo  |   |  |   |
|--|---|--|---|--|---|
|  |   | 4  | 5   | 6  | 7   |
| Primera capa   | Razón en masa CLZ/polímero<br>CLZ: µg<br>Polímero: µg | CLZ/polímero (b)=3/2<br>CLZ: 470<br>Polímero: 313    | CLZ/polímero (b)=3/2<br>CLZ: 485<br>Polímero: 323     | CLZ/polímero (b)=3/2<br>CLZ: 470<br>Polímero: 313    | CLZ/polímero (b)=3/2<br>CLZ: 735<br>Polímero: 490     |
| Segunda capa   | Razón en masa CLZ/polímero<br>CLZ: µg<br>Polímero: µg | CLZ/polímero (b)=1/9<br>CLZ: 30<br>Polímero (b): 270 | CLZ/polímero (b)=1/19<br>CLZ: 15<br>Polímero (b): 285 | CLZ/polímero (c)=1/9<br>CLZ: 30<br>Polímero (c): 270 | CLZ/polímero (b)=1/19<br>CLZ: 15<br>Polímero (b): 285 |
| Total  | CLZ: µg   | 500  | 500   | 500  | 750   |
| Razón residual de CLZ en conejo (%)                  | 1 mes después<br>3 meses después                      | 100<br>77  | 96<br>89  | 88<br>99,8   | 100<br>91   |
| Concentración de CLZ en tejido <sup>a</sup> de cerdo | 3 meses después<br>6 meses después<br>9 meses después | 87<br>57<br>11                                       | No medido   | No medido  | No medido   |
| Razón residual de CLZ en cerdo (%)                   | 3 meses después<br>6 meses después<br>9 meses después | 70<br>38<br>2  | No medido   | No medido  | No medido   |
| Tasa de elución de CLZ (%)                           | 24 horas<br>96 horas<br>15 días                       | 1,6<br>4,3<br>13,2                                   | No medido   | No medido  | No medido   |

a: Cilostazol (µg) en 1 g de tejido. Unidad: µg/g de tejido.

5 [Tabla 4]

|              |   | Ejemplo   |   |
|--------------|---|---|---|
|              |   | 8   | 9   |
| Primera capa | Razón en masa CLZ/polímero<br>CLZ: µg<br>Polímero: µg | CLZ/polímero (b)=3/2<br>CLZ: 270<br>Polímero: 180 | CLZ/polímero (b)=3/2<br>CLZ: 370<br>Polímero: 247 |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Segunda capa   | Razón en masa CLZ/polímero<br>CLZ: $\mu\text{g}$<br>Polímero: $\mu\text{g}$ | CLZ/polímero (b)=1/9<br>CLZ: 30<br>Polímero (b): 270 | CLZ/polímero (b)=1/9<br>CLZ: 30<br>Polímero (b): 270 |
| Total  | CLZ: $\mu\text{g}$  | 300  | 400  |
| Concentración de CLZ en tejido <sup>a</sup> de cerdo | 3 meses después<br>6 meses después  | 84<br>46   | 78<br>36   |
| Razón residual de CLZ en cerdo (%)                   | 3 meses después<br>6 meses después  | 66<br>23   | 60<br>14   |
| Tasa de elución de CLZ (%)                           | 24 horas<br>96 horas  | 1,7<br>3,8   | 2,7<br>5,6   |

a: Cilostazol ( $\mu\text{g}$ ) en 1 g de tejido. Unidad:  $\mu\text{g/g}$  de tejido.

Cada una de las endoprótesis vasculares de los ejemplos 1 a 9 comprende un esqueleto de endoprótesis vascular; y una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular; comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol cristalino, comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible, en la que se produce elución de no más del 5 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* con un medio de elución, a 37 °C, de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

Además, cada una de las endoprótesis vasculares de los ejemplos 1 a 9 comprende un esqueleto de endoprótesis vascular; y una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular; comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol cristalino, comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible, en la que se produce elución de no más del 20 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 15 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* con un medio de elución, a 37 °C, de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

Por tanto, las endoprótesis vasculares de los ejemplos 1 a 9 son capaces de realizar una liberación sostenida de cilostazol durante más de tres meses.

Obviamente, la pluralidad de capas aplicables no se limitan a dos capas, y pueden ser no menos de tres capas.

En cambio, en cada una de las endoprótesis vasculares de los ejemplos comparativos 1 a 3, se produce elución de más del 5 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* con un medio de elución, a 37 °C, de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

Por tanto, las endoprótesis vasculares de los ejemplos comparativos 1 a 3 son incapaces de realizar una liberación sostenida de cilostazol durante más de tres meses.

### Aplicabilidad industrial

Una endoprótesis vascular de colocación de fármacos de una realización de la presente invención es capaz de permitir la elución de no más del 5 % en masa de cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas en una prueba sobre la tasa de elución *in vitro*. De manera alternativa o adicional, una endoprótesis vascular de colocación de fármacos de una realización de la presente invención es capaz de permitir la elución de no más del 20 % en masa de cilostazol cristalino en el plazo de 15 días en una prueba sobre la tasa de elución *in vitro*. Por tanto, las endoprótesis vasculares de colocación de fármacos de las realizaciones de la presente invención son capaces de permitir la elución de cilostazol cristalino durante un periodo más largo, y pueden usarse más adecuadamente para vasos sanguíneos periféricos.

### Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica la prioridad según el artículo 4 de la Convención de París basándose en la solicitud de la solicitud n.º 2019-127529 presentada en Japón el 9 de julio de 2019.

### Descripción de los símbolos

1. Endoprótesis vascular

2. Elemento de esqueleto de endoprótesis vascular

3. Capa de deposición

4. Dispositivo de recubrimiento por pulverización ultrasónica

5

5. Boquilla de pulverización ultrasónica

6. Tubería

10

## REIVINDICACIONES

1. Endoprótesis vascular que comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular; y

una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular;

comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol cristalino,

comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible,

en la que la capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa; el contenido de cilostazol en la primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en la segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular; y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico), y

en la que se produce elución de no más del 5 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 24 horas después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* a 37 °C con un medio de elución de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

2. Endoprótesis vascular que comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular; y

una capa de deposición que contiene una pluralidad de capas depositadas sobre el esqueleto de endoprótesis vascular;

comprendiendo cada capa de la capa de deposición cilostazol cristalino,

comprendiendo al menos una de la pluralidad de capas un polímero bioabsorbible,

en la que la capa de deposición tiene al menos una primera capa y una segunda capa; el contenido de cilostazol en la primera capa, que está más cerca de la endoprótesis vascular, es mayor que el contenido de cilostazol en la segunda capa, que está más lejos de la endoprótesis vascular; y ambas capas comprenden un polímero bioabsorbible,

en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico), y

en la que se produce elución de no más del 20 % en masa del cilostazol cristalino en el plazo de 15 días después de que la endoprótesis vascular se ponga en contacto *in vitro* a 37 °C con un medio de elución de una disolución de cloruro de sodio tamponada con fosfato que contiene el 0,25 % en masa de laurilsulfato de sodio.

3. Endoprótesis vascular según la reivindicación 1 ó 2, en la que el polímero bioabsorbible comprende L-lactida y DL-lactida en una razón en masa de 6:4 a 8:2, y tiene una viscosidad de 1,8 a 4,5 dl/g,

en la que la viscosidad descrita anteriormente significa la viscosidad limitante  $[\eta]$  (dl/g) tal como se mide mediante el método de viscosímetro capilar usando un viscosímetro Ubbelohde como aparato y cloroformo (25 °C) como disolvente, en el que se proporciona una disolución de muestra con una concentración de C (g/dl) y se usan los valores medidos del tiempo de flujo de la disolución de muestra (t) y el tiempo de flujo del disolvente (t<sub>0</sub>) para calcular la viscosidad limitante según la siguiente ecuación, y

$$[\eta] = \lim_{C \rightarrow 0} \frac{\ln \frac{t}{t_0}}{C}$$

4. Endoprótesis vascular según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de L-lactida, y tiene una viscosidad de 0,6 a 1,4 dl/g,



en la que la viscosidad se mide y calcula tal como se define en la reivindicación 3.

5. Endoprótesis vascular según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que va a usarse para un vaso sanguíneo periférico.

6. Endoprótesis vascular que comprende:

un esqueleto de endoprótesis vascular;

una primera capa depositada sobre el esqueleto de endoprótesis vascular; y

una segunda capa depositada sobre la primera capa;

comprendiendo cada una de la primera capa y la segunda capa cilostazol y un polímero bioabsorbible,

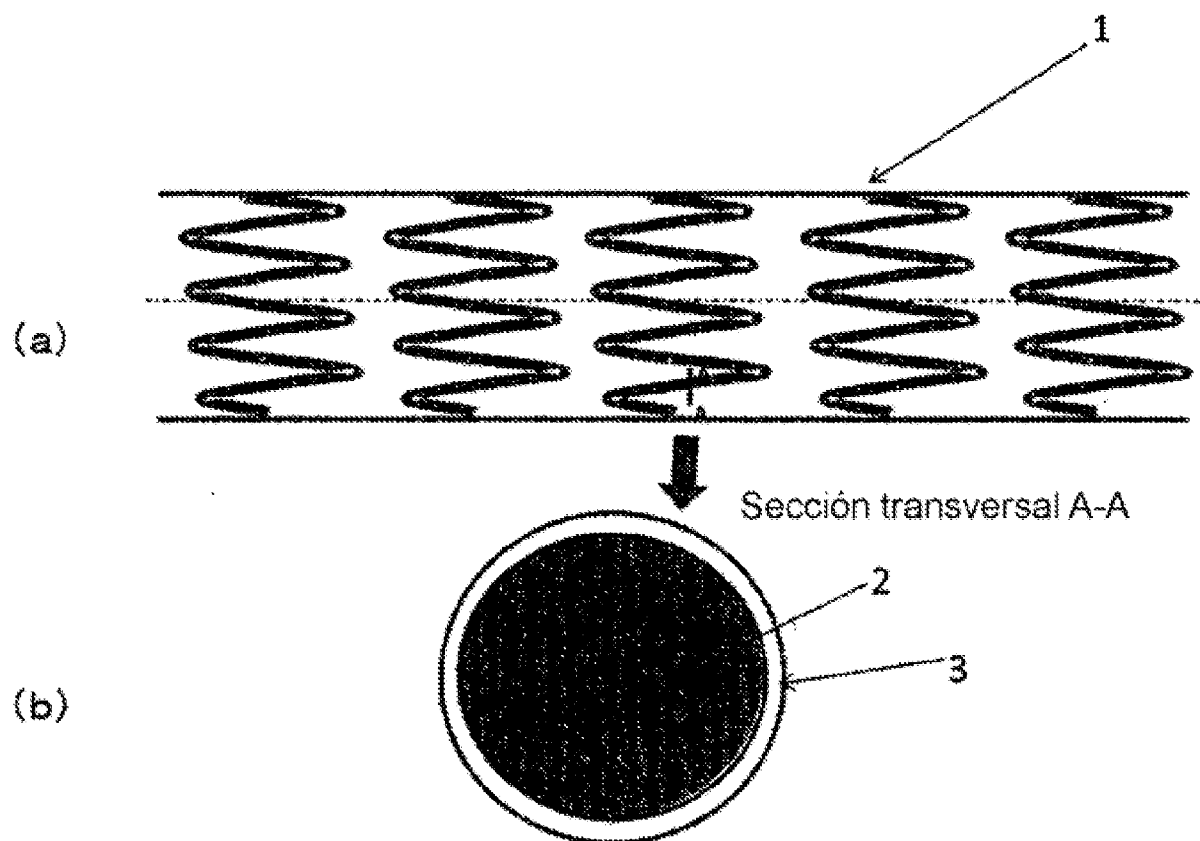
en la que el polímero bioabsorbible comprende no menos del 90 % en masa de poli(ácido láctico),

comprendiendo el polímero bioabsorbible L-lactida y DL-lactida en una razón en masa de 6:4 a 8:2, y teniendo una viscosidad de 1,8 a 4,5 dl/g,

comprendiendo la primera capa  $470 \pm 47$  µg de cilostazol y  $313 \pm 31$  µg del polímero bioabsorbible,

comprendiendo la segunda capa  $30 \pm 3$  µg de cilostazol y  $270 \pm 27$  µg del polímero bioabsorbible, en la que la viscosidad se mide y calcula tal como se define en la reivindicación 3.

[Fig. 1]



[Fig. 2]

