

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 616**

51 Int. Cl.:
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08749462 .1**
96 Fecha de presentación: **15.05.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2144641**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.01.2010**

54 Título: **Prótesis endovascular**

30 Prioridad:
16.05.2007 DE 102007024256

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.10.2012

73 Titular/es:
GELITA AG (100.0%)
UFERSTRASSE 7
69412 EBERBACH, DE

72 Inventor/es:
FLECHSENHAR, KLAUS y
AHLERS, MICHAEL

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 389 616 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

Prótesis endovascular

La presente invención se refiere a una prótesis endovascular, en particular, a una prótesis endovascular coronaria.

5 Las prótesis endovasculares se usan en medicina como implantes para mantener abiertas, y/o después de una oclusión (estenosis) para volver a abrir, estructuras huecas de órganos en el cuerpo. Como regla general, en este caso, una prótesis endovascular tubular pequeña en forma comprimida es introducida en el órgano pertinente y después expandida para soportar las paredes del órgano.

10 Las prótesis endovasculares son de particular importancia para abrir vasos sanguíneos, y aquí en particular en la región de los vasos coronarios (prótesis endovasculares coronarias). La estenosis u oclusión de vasos coronarios como resultado de la deposición de trombos (coágulos sanguíneos), grasas o cal en la sangre sobre las paredes de los vasos es una causa frecuente de suministro de sangre insuficiente a áreas del miocardio y, por lo tanto, de infarto de miocardio. Las prótesis endovasculares usados para prevenir o eliminar dichas estenosis frecuentemente comprenden un pequeño marco de retícula tubular, que se introduce en el vaso pertinente y se expande radialmente por medio de un catéter de balón para ampliar el vaso a un tamaño adecuado.

15 Dichas terapias que implican prótesis endovasculares vasculares, sin embargo, por lo regular dan origen al problema de la llamada restenosis. Por esto se entiende un estrechamiento renovado del vaso como resultado de depósitos en la prótesis endovascular y/o de la hiperplasia de la prótesis endovascular con tejido, siendo esto inducido por una activación de plaquetas sanguíneas y factores de coagulación en el "material extraño" de la prótesis endovascular (como regla general, material de metal o plástico). La restenosis a menudo necesita tratamiento renovado del vaso afectado.

20 Por algún tiempo hasta ahora las prótesis endovasculares revestidas con fármaco (prótesis endovasculares de elución de fármacos, DES) se han usado para evitar o reducir este problema. Estas prótesis endovasculares tienen un revestimiento, del cual son liberadas sustancias activas específicas para inhibir la formación de tejido (por ejemplo, anti-proliferativos, fármacos citostáticos o inmunosupresores). Mediante el uso de dichas prótesis endovasculares el riesgo de restenosis del vaso relevante ha de ser marcadamente reducido (véase M.C. Morice et al., New England Journal of
25 Medicine 2002 (346) 1773-1780).

Las prótesis endovasculares revestidas con fármaco se describen, entre otros, en la solicitud de patente publicada US 2005/0019404 A1.

30 En estudios recientes, sin embargo, se descubrió que para pacientes a los cuales después de estenosis de un vaso coronario se implantó una prótesis endovascular revestida con fármaco, la tasa de mortalidad es mayor que para pacientes que fueron tratados con una prótesis endovascular de metal no revestida. El resultado cuantitativo de este estudio fue que la probabilidad de muerte por infarto cardiaco en el período de entre 6 meses y 3 años después de la implantación de la prótesis endovascular fue el 32 % mayor en el grupo de pacientes mencionado en primer lugar que en el grupo mencionado en último lugar (véase B. Lagerqvist et al., New England Journal of Medicine 2007 (356) 1009-1019).

35 T. Shirota et al. describen una prótesis endovascular metálica, que está revestida de una gelatina fotoreactiva reticulada (Biomaterials 2003 (24) 2295-2302).

El objetivo de la presente invención es proporcionar una prótesis endovascular, con el cual el riesgo de restenosis se reduce sin tener que usar sustancias activas anti-proliferativas.

40 Este objetivo se alcanza de conformidad con la invención mediante un prótesis endovascular del tipo descrito en la introducción, que comprende un soporte de un material dimensionalmente estable, así como una o más capas, que están dispuestas por lo menos en secciones sobre el soporte, de un material a base de gelatina reticulada que es reabsorbible bajo condiciones fisiológicas, en donde la adhesión entre el soporte y la capa y/o entre las capas individuales puede ser suprimida, debido a que (i) el grado de reticulación de la gelatina disminuye dentro de una o
45 varias capas en la dirección del soporte, debido a que (ii) el grado de reticulación medio de la gelatina aumenta en las capas individuales en dirección a la zona colindante al soporte, y/o debido a que una o varias capas contienen gelatina modificada con restos de ácido graso.

Esta supresión de la adhesión promueve una separación de una o más capas de la prótesis endovascular de conformidad con la invención bajo condiciones fisiológicas. Las condiciones fisiológicas, a las cuales la prótesis endovascular de conformidad con la invención es expuesta durante su uso en el cuerpo de un ser humano o un animal,

es decir, en particular las condiciones que prevalecen en la sangre, se puede definir en este caso por las denominadas condiciones fisiológicas estándar y reconstruir *in vitro*. Por condiciones fisiológicas estándar en el contexto de la presente invención se entiende la incubación en regulador de pH PBS (pH 7.2) a 37 °C.

5 Preferiblemente, una o más capas de material reabsorbible son desprendibles individualmente. Por el desprendimiento de una capa en el sentido de la presente invención se entiende una separación bidimensional, al menos por secciones, del material reabsorbible que forma la capa desde la capa subyacente o del soporte. En otras palabras, lo que ocurre es un desprendimiento de secciones o fragmentos de la capa que aún posee una cierta integridad estructural. Este proceso de separación ha de ser considerado distinto a una degradación o reabsorción continua de la capa a un nivel molecular, en la que la capa es sustancialmente absorbida por completo antes de que ocurra un desprendimiento en el sentido
10 descrito.

El efecto ventajoso de la prótesis endovascular de conformidad con la invención se basa en el hecho de que, en virtud de la supresión de la adhesión y la separación de una o más capas del material reabsorbible de la prótesis endovascular, las células, el tejido o los trombos que se han formado sobre la superficie de la prótesis endovascular también son separados de la prótesis endovascular y arrastrados por el torrente sanguíneo desde la región pertinente del vaso. Por lo
15 tanto, este proceso conduce a una limpieza de la prótesis endovascular y una renovación de su superficie, previniendo así o por lo menos retrasando la restenosis sin ninguna necesidad de usar anti-proliferativos o sustancias activas similares.

Para la presente invención, la adhesión inicialmente existente entre la capa y el soporte y/o entre las capas es importante para que por medio de la supresión controlable de la adhesión, la separación de las parte de capa bidimensionales sea posible de una manera controlada en cuanto al tiempo oportuno y predeterminada y la prótesis endovascular presente propiedades definidas hasta el inicio de la separación.
20

La posibilidad de neutralizar la adhesión entre capas individuales que se provee de conformidad con la invención se puede lograr mediante diversas medidas. Primero, se puede disponer capas adhesivas de material que es soluble bajo condiciones fisiológicas entre capas individuales del material reabsorbible. Para dichas capas adhesivas, son concebibles varios materiales, por ejemplo, hidrolizado de colágeno soluble de peso molecular bajo.
25

Los soportes preferidos tienen una superficie cerrada, microscópicamente lisa. Cuando las capas se aplican al soporte, esto evita que el material se deposite en los poros, dando así por resultado una adhesión basada en efectos de unión positiva. Esto se aplica en particular también en el caso del uso de soportes en forma de pequeños marcos de retícula tubulares, que también son particularmente adecuados para la presente invención. En el caso de soportes que tienen una estructura de marco de retícula, se logra la ventaja especial de que durante la separación bidimensional de una capa
30 no se liberan piezas de capa fisiológicamente sobredimensionadas y por lo tanto médicamente peligrosas a la circulación sanguínea.

En el caso de soportes que tienen una estructura de retícula, la finalidad preferida es un revestimiento de las cintas del soporte, que en sección transversal preferiblemente están completamente rodeadas por la capa y/o las capas. Incluso después de revestir las cintas del soporte, los espacios entre las cintas permanecen preferiblemente abiertos.
35

Una expansión de la prótesis endovascular es entonces posible sin amenazar la integridad de la(s) capa(s) en el soporte, es decir, la capa(s) sobre las cintas del soporte.

Además, también se pueden disponer capas de separación entre las capas individuales del material reabsorbible, siendo esto descrito con más detalle más adelante.

40 La supresión de la adhesión entre capas individuales del material reabsorbible (y/o entre los soportes y la capa adyacente) en particular también se puede basar en una degradación por lo menos parcial del material bajo condiciones fisiológicas, en donde por degradación se entiende principalmente aquellos procesos que finalmente conducen también a reabsorción del material. Las propiedades de degradación del material reabsorbible en este caso puede ser intencionalmente influenciado por diversas medidas, por ejemplo, mediante el uso de de gelatinas de diferentes pesos
45 moleculares y/o mediante la mezcla de biopolímeros adicionales al material a base de gelatina.

De conformidad con una modalidad preferida de la invención, la adhesión puede ser suprimida dependiendo del grado de reticulación de la gelatina. Un grado mayor de reticulación de la gelatina conduce a una degradación (y reabsorción) más lenta del material a base de gelatina, por lo que por medio de este parámetro, el comportamiento de separación de las capas individuales se puede ajustar de una manera sencilla.

50 De una manera particularmente preferida, la gelatina es reticulada de tal forma que el grado de reticulación disminuye

- dentro de una o más capas del material reabsorbible en la dirección del soporte. El efecto logrado por un grado inferior de reticulación de la gelatina en el lado de una capa que mira hacia el soporte es que en esta región ocurre una degradación más rápida del material y por lo tanto se suprime la adhesión al soporte (y/o a la capa subyacente), mientras que en el exterior de la capa como resultado del grado más alto de reticulación de la gelatina se mantiene una cierta integridad estructural y se logra la separación bidimensional, por lo menos en secciones, previamente descrita de la capa .
- 5 El material dimensionalmente estable, a partir del cual se forma el soporte, es preferiblemente un material que es inerte bajo condiciones fisiológicas, en particular material de metal y/o plástico. Como soportes es posible usar, en particular, marcos de retícula expansibles particulares o estructuras similares en forma de un tubo o manguera.
- 10 La prótesis endovascular de conformidad con la invención se usa preferiblemente en el área cardiovascular, y aquí en particular para el tratamiento de vasos coronarios (prótesis endovascular coronaria) porque, aquí, la estenosis vascular puede conducir a un infarto cardíaco. La prótesis endovascular, sin embargo, puede usarse igualmente para tratar estenosis en otras áreas del cuerpo.
- 15 El efecto de conformidad con la invención de por lo menos reducir el riesgo de restenosis puede ya lograrse al disponer la capa(s) en secciones sobre el soporte. Sin embargo, se prefiere si por lo menos una capa cubre aproximadamente el 75 % o más, en particular, aproximadamente el 90 % o más de la superficie del soporte. De una manera particularmente preferida, por lo menos una capa cubre sustancialmente toda la superficie del soporte.
- 20 El uso de conformidad con la invención de gelatina como un material de base para la(s) capa(s) de material reabsorbible ofrece la ventaja de que la gelatina es un producto sustancialmente reabsorbible por completo, que es tolerado extremadamente bien por el cuerpo y que se puede fabricar con una pureza y calidad reproducibles.
- 25 Dentro del marco de la presente invención, la gelatina además tiene un efecto particularmente ventajoso en la medida que promueve la angiogénesis, es decir, la regeneración de vasos sanguíneos. Estudios relacionados con esto han mostrado que al introducir cuerpos moldeados que contienen gelatina en el cuerpo de un ser humano o un animal, ocurre un efecto promotor de la angiogénesis local. Esto se aplica no sólo a cuerpos moldeados que son porosos, en donde se observó un crecimiento de vasos capilares en la estructura porosa (véase la solicitud de patente alemana 10 2005 054 937), sino también en particular a cuerpos moldeados que no son porosos, tales como por ejemplo películas, en donde el efecto promotor de angiogénesis se observa en el área que rodea al cuerpo moldeado.
- 30 Se descubrió que la causa de la mortalidad más alta inicialmente mencionada con prótesis endovasculares revestidas con fármaco radica principalmente en un efecto colateral no deseado de las sustancias activas anti-proliferativas usadas en las prótesis endovasculares revestidas, a saber un impedimento de la angiogénesis en el área que rodea al vaso pertinente. En el caso de estenosis, una reacción natural del cuerpo es formar un puente en la oclusión regenerando vasos sanguíneos. Este proceso es inhibido por los anti-proliferativos o similares, de tal modo que en el caso de que ocurra restenosis no hay disponibles vasos sanguíneos laterales y el resultado es un infarto cardíaco (P. Meier et al., Journal of American Cardiology 2007 (49) 15 a 20).
- 35 La posibilidad de prescindir de sustancias activas anti-proliferativas en la prótesis endovascular de conformidad con la invención significa que no sólo se evita un efecto inhibitorio de la angiogénesis sino que, por el contrario, la angiogénesis es estimulada por el material a base de gelatina.
- 40 Por lo tanto la prótesis endovascular de conformidad con la invención, por una parte, reduce o retrasa el riesgo de restenosis como resultado del efecto de auto-limpieza de la superficie de la prótesis endovascular y, por otra parte, promueve simultáneamente la generación de vasos sanguíneos colaterales debido al efecto de promoción de la angiogénesis de la gelatina en el área que rodea al vaso pertinente. Si ocurre restenosis, en particular después de que todas las capas de la prótesis endovascular se han separado, los vasos sanguíneos colaterales están disponibles como un sistema de derivación natural.
- 45 El prescindir de agentes anti-proliferativos además ofrece ventajas adicionales. Por ejemplo, estas sustancias activas no sólo previenen la deposición de tejido, que puede conducir a restenosis, sino también la endotelización de la prótesis endovascular. La endotelización produce alrededor de la prótesis endovascular una capa de tejido conectivo que es compatible con los componentes de la sangre, previniendo así la activación de plaquetas y factores de coagulación de la sangre en el material de la prótesis endovascular, es decir, este proceso contrarresta una trombosis en la región de la prótesis endovascular.
- 50 El material reabsorbible de conformidad con la invención preferiblemente está formado predominantemente por gelatina reticulada. Esto significa que la gelatina representa la fracción más grande comparada con cualesquier otro componente

adicional del material usado.

Tipos particularmente adecuados de gelatina son gelatina de corteza de cerdo, que es preferiblemente de peso molecular alto y tiene un valor de Bloom de aproximadamente 160 a 320 g.

5 A fin de garantizar una biocompatibilidad óptima de la prótesis endovascular de conformidad con la invención, como material de partida preferiblemente se usa una gelatina que tiene un contenido de endotoxina particularmente bajo. Las endotoxinas son productos metabólicos o fragmentos de microorganismos que están presentes en el material animal en bruto. El contenido de endotoxina de la gelatina está indicado en unidades internacionales por gramo (UI/g) y determinado de conformidad con la prueba de LAL, cuyo rendimiento se describe en la cuarta edición de la Farmacopea Europea (Ph. Eur. 4).

10 A fin de mantener el contenido de endotoxina lo más bajo posible, es ventajoso destruir los microorganismos lo más temprano posible en el curso de la producción de gelatina. Además, los estándares de higiene apropiados se deben observar durante el proceso de producción.

15 El contenido de endotoxina de la gelatina por lo tanto puede ser drásticamente reducido por medidas específicas durante el proceso de producción. Estas medidas principalmente incluyen el uso de materiales de partida frescos (por ejemplo, corteza de cerdo) evitando períodos de almacenamiento, limpieza cuidadosa de toda la planta de producción inmediatamente antes de empezar la producción de gelatina y opcionalmente el reemplazo de intercambiadores de iones y sistemas de filtros en la producción en la planta.

20 La gelatina usada dentro del marco de la presente invención preferiblemente tiene un contenido de endotoxina de aproximadamente 1.200 UI/g o menos, muy preferiblemente aún de aproximadamente 200 UI/g o menos. De manera óptima, el contenido de endotoxina es de aproximadamente 50 UI/g o menos, determinado en cada caso de conformidad con la prueba de LAL. Comparado con esto, muchas gelatinas comercialmente disponibles tienen contenidos de endotoxina de más de 20.000 UI/g.

25 Por medio de la reticulación de conformidad con la invención de dicha gelatina soluble, la gelatina es convertida a un material insoluble que sin embargo es reabsorbible bajo condiciones fisiológicas. En este caso, la velocidad de reabsorción y/o degradación del material depende del grado de reticulación de la gelatina y se puede ajustar en un intervalo relativamente amplio, como ya se mencionó antes. En particular, el momento del desprendimiento de las capas individuales se puede preseleccionar por medio del grado respectivo de reticulación de la gelatina.

Los cuerpos moldeados a base de gelatina reticulada, las propiedades de reabsorción y la fabricación de los mismos se describen en la solicitud de patente publicada DE 10 2004 024 635 A1.

30 El reticulación de la gelatina puede ser efectuada tanto por agentes de reticulación químicos como enzimáticos. De los agentes de reticulación químicos, se prefiere un reticulación que usa formaldehído, que simultáneamente efectúa la esterilización.

Un agente de reticulación enzimático es la enzima transglutaminasa.

35 Un procedimiento adecuado para la fabricación de cuerpos moldeados a base de gelatina reticulada es un proceso de reticulación de dos etapas, en el cual en una primera etapa la gelatina es parcialmente reticulada en solución. A partir de la solución de gelatina parcialmente reticulada se fabrica entonces un cuerpo moldeado y se le somete a un segundo paso de reticulación.

El segundo paso de reticulación se puede llevar a cabo en particular por la acción del agente de reticulación en la fase de gas, preferiblemente formaldehído.

40 De conformidad con este procedimiento, la prótesis endovascular de conformidad con la invención se puede fabricar al aplicar una solución parcialmente entrelazado del material a base de gelatina sobre la superficie del soporte, por ejemplo al sumergir el soporte en la solución. Después de secar la solución, se obtiene un soporte que tiene una capa del material reabsorbible, que después es sometido a un segundo paso de reticulación, por ejemplo con formaldehído en la fase gaseosa.

45 Mediante este segundo paso de reticulación se puede conseguir de una manera sencilla el gradiente preferido del grado de reticulación porque el agente de reticulación es capaz de penetrar en la capa sólo desde el exterior de la capa, lo que da lugar a un más alto grado de reticulación en el exterior y un grado más bajo de reticulación en el lado interno dirigido hacia el soporte.

Dentro del marco de la invención, es igualmente concebible prever que no haya una reticulación de la gelatina en la solución sino sólo un único paso de reticulación después de aplicar la capa sobre el soporte.

5 El material reabsorbible preferiblemente contiene uno o más agentes plastificantes. Esto incrementa la flexibilidad del material, que puede ser ventajoso particularmente con respecto a la expansión de la prótesis endovascular después de implantarse. Una flexibilidad adecuada hace posible evitar en gran medida que la al menos una capa sea dañada o sea separada mecánicamente del soporte durante la expansión de la prótesis endovascular.

Agentes plastificantes preferidos por ejemplo son glicerina, oligoglicerinas, oligoglicoles, sorbitol y manitol. El contenido de agente suavizante en el material reabsorbible es preferiblemente de aproximadamente el 12 a aproximadamente el 40 % en peso, muy preferiblemente de aproximadamente el 16 a aproximadamente el 25 % en peso.

10 De conformidad con una modalidad preferida de la invención, una pluralidad de capas del material reabsorbible está dispuesta sobre el soporte. Al proveer una pluralidad de capas, que se desprenden preferiblemente en cada caso individualmente, la superficie de la prótesis endovascular de conformidad con la invención se pueden liberar repetidamente de depósitos y por lo tanto el período, durante el cual el riesgo de restenosis se reduce, puede ampliarse de manera notable. La prótesis endovascular preferiblemente comprende de dos a cinco capas del material reabsorbible.

15 Las prótesis endovasculares de conformidad con la invención que tienen una pluralidad de capas son relativamente fáciles de fabricar al llevar a cabo los pasos del procedimiento anteriormente delineados (aplicación de la solución de gelatina dado el caso parcialmente reticulada, secado y segunda reticulación) varias veces de forma sucesiva.

El grado de reticulación de la gelatina dentro de cada capa preferiblemente disminuye en la dirección del soporte. Esto promueve la supresión de la adhesión para la separación de cada capa individual.

20 Las capas individuales del material reabsorbible se pueden desprender ventajosamente de forma sucesiva desde el exterior hacia el interior. Un desprendimiento sucesivo de este tipo se ve favorecido ya por el hecho de que cada una de las capas situadas en el interior está en cierto grado protegida contra la degradación por las capas situadas por encima. Esto se cumple también aunque todas las capas tengan el mismo grado de reticulación promedio de la gelatina.

25 Sin embargo, se prefiere que el grado de reticulación promedio de cada una de las capas individuales se incremente en la dirección de la capa adyacente al soporte. Por medio de un alto grado de reticulación de las capas internas, la degradación y el desprendimiento de estas capas pueden ser adicionalmente retardados. Además, el comportamiento de separación de las capas individuales se puede adaptar de modo selectivo a los requerimientos respectivos, es decir, en particular a la intensidad esperada de formación de depósitos y/o a la formación de tejido sobre la prótesis endovascular. De manera ideal, el período hasta el desprendimiento de la capa más interna es suficientemente largo para permitir que se generen vasos sanguíneos colaterales, promovidos por el efecto promotor de la angiogénesis del material a base de gelatina, antes de que ocurra este desprendimiento.

30 Los grados de reticulación promedio de las capas individuales se pueden seleccionar por ejemplo de tal manera que la capa más externa se desprenda después de aproximadamente 1 a 2 semanas y la capa más interna adyacente al soporte se desprenda después de 3 a 6 meses. Los períodos especificados se refieren al tiempo al cual la prótesis endovascular de conformidad con la invención está expuesta a condiciones fisiológicas, es decir, en particular cuando está introducida en un vaso sanguíneo.

35 Diferentes grados de reticulación de las capas individuales se pueden realizar en el procedimiento de fabricación anteriormente descrito por medio de diferentes concentraciones de agente de reticulación en la solución de gelatina y/o por medio de diferentes concentraciones o tiempos de reacción del agente de reticulación en el segundo paso de reticulación.

40 El espesor de las capas individuales del material reabsorbible está preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 μm .

45 De conformidad con una modalidad adicional de la invención, una o más capas de separación están dispuestas entre una pluralidad de capas del material reabsorbible y/o en el exterior de la(s) capa(s). Por medio de dichas capas de separación se pueden lograr varios efectos ventajosos.

Por una parte, la adhesión entre una pluralidad de capas puede ser reducida por medio de las capas de separación. Con una degradación progresiva del material a base de gelatina en la capa más externa respectiva, la supresión de la adhesión y la separación de esta capa es acelerada por medio de la capa de separación, permaneciendo la capa de separación misma sobre el el lado exterior de la capa situada por debajo.

Para las capas de separación se usa preferentemente un material reabsorbible . Este material preferiblemente tiene un tiempo de reabsorción más largo que el material a base de gelatina en la por lo menos una capa, por lo que en el momento del desprendimiento de esta capa la capa de separación está aún presente sobre el lado exterior de una capa.

Las capas de separación pueden estar formadas, por ejemplo, por una cera separadora.

- 5 Un efecto adicional que se puede lograr por medio de una capa de separación dispuesta sobre la capa más externa respectiva es que el depósito de las células o tejido sobre la superficie de la prótesis endovascular se reduce en virtud de la capa de separación que tiene un efecto inhibitor de la adhesión con respecto a estos depósitos. Esto además contrarresta el riesgo de restenosis. Si el grado de los depósitos se reduce, se puede seleccionar un momento posterior de desprendimiento de la capa(s) del material reabsorbible también.

- 10 La al menos una capa de separación preferiblemente contiene gelatina modificada. Se ha encontrado que por medio de una modificación química de gelatina se puede lograr un efecto inhibitor de adhesión con respecto a las células.

De conformidad con una modalidad adicional de la invención, se provee que la gelatina modificada esté contenida en una o más capas del material a base de gelatina. De esta manera, se puede lograr un efecto comparable a como en el caso de capas de separación de gelatina modificada.

- 15 Aunque las capas de separación pueden estar formadas hasta en un alto grado o sustancialmente por completo por la gelatina modificada, el posible contenido de la gelatina modificada en las capas está limitado en la medida que se deben evitar efectos adversos sobre la capacidad de reticulación de la gelatina y sobre el comportamiento de degradación.

La gelatina modificada es preferiblemente una gelatina modificada con restos de ácido graso. Un ejemplo de esto es la modificación de gelatina con dodecenilsuccinato.

- 20 La modificación es efectuada aquí en particular en los grupos amino libres de los grupos lisina de la gelatina. Preferiblemente, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 80 % de los grupos lisina de la gelatina modificada son modificados con restos de ácido graso.

Una posibilidad adicional de lograr el efecto inhibitor de adhesión es una modificación aniónica de la gelatina, por ejemplo, la succinación de cadenas laterales.

- 25 Estas y otras ventajas de la invención se describen con detalle a manera de los siguientes ejemplos y con referencia a los dibujos. Los dibujos específicamente muestran:

Figura 1: representación de una prótesis endovascular de conformidad con la invención en un estado comprimido antes de la implantación;

- 30 Figura 2: representación de una prótesis endovascular de conformidad con la invención en un estado expandido después de la implantación;

Figura 3: representación de un detalle de la estructura de una prótesis endovascular de conformidad con la invención;

Figura 4: representación en sección transversal esquemática de las capas de una prótesis endovascular de conformidad con la invención;

- 35 Figuras 5 y 6: gráficas relacionadas con el efecto inhibitor de adhesión de gelatina modificada;

Figura 7: representación fotográfica de la generación de vasos sanguíneos en el tejido subcutáneo de un ratón;

Figuras 8a a 8c: representaciones fotográficas de la generación incrementada de vasos sanguíneos en presencia de varios sustratos promotores de angiogénesis a base de gelatina reticulada; y

- 40 Figura 9: representación fotográfica del comportamiento de separación dependiente del tiempo de dos capas de un material a base de gelatina.

Las figuras 1 y 2 muestran una modalidad de una prótesis endovascular de conformidad con la invención, que se usa en particular como una prótesis endovascular coronaria. La prótesis endovascular comprende un soporte en forma de un marco de retícula tubular pequeño hecho de material de metal o plástico, sobre cuya superficie están dispuestas una pluralidad de capas de un material reabsorbible a base de gelatina reticulada.

La figura 1 muestra una prótesis endovascular en un estado comprimido. La prótesis endovascular en este estado tiene sólo una sección transversal relativamente pequeña y por lo tanto puede ser introducida en una región vascular afectada por estenosis.

5 Después de ser implantada, la prótesis endovascular es ampliada, por ejemplo, por medio de un catéter de balón, es decir, se expande radialmente de modo que el vaso afectado es abierto y soportado por la prótesis endovascular. Este estado expandido de la prótesis endovascular se muestra en la figura 2. Tanto el marco de retícula del soporte como las capas de material reabsorbible son suficientemente flexibles para permitir que ocurra este proceso de expansión.

10 La figura 3 muestra un detalle ampliado de la estructura de marco de la prótesis endovascular de conformidad con la invención. El marco de retícula del soporte está formado por una pluralidad de cintas interconectadas, en donde las capas están dispuestas sobre la superficie de estas cintas. Preferiblemente, en el presente caso una proporción tan grande como sea posible de la superficie total del soporte está cubierta.

La geometría de la estructura de retícula y/o la disposición de las cintas que se muestra en la figura 3 es en el presente caso simplemente a manera de ejemplo. La estructura de retícula sin embargo se debe diseñar de manera que al doblar o deformar las cintas sea posible una expansión de la prótesis endovascular.

15 Una representación esquemática de la sección transversal a través de una cinta 10 del soporte, por ejemplo a lo largo de la línea A-A, se muestra en la figura 4. La cinta, que por ejemplo tiene un diámetro en la región de 100 a 200 μm , está rodeada por tres capas, a saber una capa interna 21 adyacente a la cinta 10, una capa media 22 y una capa externa 23. Como alternativa a esta modalidad, se pueden prever una, dos o más de tres capas.

20 Todas las capas están formadas por un material a base de gelatina reticulada que es reabsorbible bajo condiciones fisiológicas. Para incrementar la flexibilidad de las capas, el material además puede comprender un agente suavizante, por ejemplo, glicerina.

El grado de reticulación de la gelatina preferiblemente disminuye dentro de cada una de las tres capas 21, 22 y 23 en la dirección de la cinta 10 del soporte. Esto significa que por ejemplo la capa externa 23 en su lado interno, es decir, el lado dirigido hacia la capa media 22, presenta un grado menor de reticulación que en su lado externo 20.

25 Este grado de reticulación gradual conduce bajo condiciones fisiológicas a una degradación más rápida del material a base de gelatina en el interior de la capa 23 y por lo tanto, después de un tiempo preseleccionado, a una supresión de la adhesión a la capa 22 y, por lo menos en secciones, a una separación bidimensional de la capa 23 desde la capa 22. Al mismo tiempo, depósitos de células o tejido que se han formado sobre el lado exterior 20 de la capa 23, es decir, sobre la superficie de la prótesis endovascular, son eliminados de la región vascular asociada por el torrente sanguíneo.
30 Después de esta separación, la capa 22 forma la capa exterior, de modo que el procedimiento que se acaba de describir se puede repetir con esta capa.

El grado de reticulación promedio de la gelatina en las capas individuales 21, 22 y 23 preferiblemente se incrementa en la dirección de la cinta 10, es decir, la capa 23 presenta el grado de reticulación promedio más bajo y la capa 21 el más alto.

35 Por ejemplo, el grado de reticulación en las capas individuales se selecciona de tal manera que la capa 23 se desprende aproximadamente a las dos semanas, la capa 22 aproximadamente a las cuatro a ocho semanas y la capa 21 aproximadamente a las tres a seis meses después de la introducción de la prótesis endovascular en el vaso sanguíneo.

Las capas individuales 21, 22 y 23 preferiblemente tienen un espesor en la región de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 μm .

40 Entre las capas individuales 21, 22 y 23 y/o sobre el lado exterior 20 de la capa 23 pueden estar dispuestas capas de separación. Tales capas de separación, por otra parte, aceleran la supresión de la adhesión entre las capas individuales y/o contrarrestan la adhesión de las células y tejido.

45 Las capas de separación y/o las capas 21, 22 y 23 pueden contener en particular gelatina modificada. De esta manera, la adhesión de células con respecto a la gelatina no modificada puede ser reducida, como se demuestra en el siguiente ejemplo 1.

Ejemplo 1: Inhibición de adhesión de células por gelatina modificada

Los grupos amino de los restos lisina en la gelatina pueden ser convertidos a una forma succinada por medio de anhídrido de ácido succínico, con el resultado de que el valor de PK_s del material de gelatina de 8 a 9, como se

encuentra para la gelatina no modificada, es reducido a aproximadamente 4.

Una posible forma adicional de modificar la gelatina es convertir los grupos amino de los restos lisina a grupos dodecenilsuccinilo. El valor de PK_s en este caso es reducido a aproximadamente 5 y al mismo tiempo ocurre una ligera hidrofobización de la gelatina por medio del grupo ácido graso.

- 5 En ambos casos, la adhesión de células con respecto a una gelatina tratada de esta manera disminuye marcadamente, como se muestra en las pruebas descritas más adelante usando el ejemplo de condrocitos de porcino.

El grado de conversión de los grupos lisina de la gelatina modificada es preferiblemente del 30 % o más. En el caso de la gelatina dodecenilsuccinada los grados de conversión del 40 al 50 % son a menudo muy buenos, mientras que en el caso de la gelatina succinada un 80 % a casi conversión total de los grupos lisina produce los mejores resultados.

- 10 Las figuras 5 y 6 muestran resultados de adhesión de células para áreas de prueba de materiales de gelatina, aplicadas con fines de ensayo sobre superficies de vidrio y que se fabricaron a partir de gelatina de corteza de cerdo (PM 119 kDa) y una gelatina succinada aproximadamente al 95 % en los grupos lisina (figura 5) o aproximadamente gelatina dodecil-succinada al 45 % (figura 6), respectivamente, de un tipo idéntico. En cada caso se probaron mezclas de gelatina no modificada con gelatina modificada en las relaciones de 100:0, 80:20, 50:50 y 0:100.

- 15 En las pruebas, en cada caso 20,000 condrocitos de porcino se incubaron en un área de prueba durante 4 horas a 37 °C. El exceso se retiró, la superficie se lavó y las células permanecieron sobre la superficie fijada para análisis posterior bajo un microscopio óptico. Se obtuvieron resultados comparables con condrocitos humanos.

- 20 Los porcentajes indicados en las gráficas representan la proporción de células encontrada en las áreas de prueba de película en comparación con el número usado para incubación, después de que se llevó a cabo el procedimiento anteriormente descrito.

Para ambos tipos de gelatina modificada se obtuvieron efectos de colonización cercanos a cero en el caso del uso exclusivo de gelatina modificada.

- 25 Esta clara inhibición de la adhesión de células por gelatina químicamente modificada se puede usar dentro del marco de la presente invención para reducir el depósito de células y tejido sobre la capa externa respectiva de la prótesis endovascular.

Las capas de separación preferiblemente dispuestas entre las capas individuales en este caso pueden contener una proporción muy alta de gelatina modificada de hasta el 100 %. Ya que después del desprendimiento de la capa situada arriba estas capas de separación forman en cada caso la superficie de la prótesis endovascular, se puede lograr por lo tanto un efecto inhibitorio de adhesión muy fuerte de la prótesis endovascular de conformidad con la invención .

30 **Ejemplo 2: Promoción de la angiogénesis**

El siguiente ejemplo pretende demostrar el efecto promotor de la angiogénesis de materiales a base de gelatina.

Fabricación de películas a partir de un material a base de gelatina

Películas de gelatina que tienen tres grados de reticulación diferentes (películas A, B y C) se fabricaron por medio de un procedimiento de reticulación de dos etapas.

- 35 Para cada uno de los tres lotes, 25 g de gelatina de corteza de cerdo (300 g Bloom), 9 g de una solución de glicerina al 85 % y 66 g de agua destilada se mezclaron y la gelatina se disolvió a una temperatura de 60 °C. Después de desgasificación ultrasónica de las soluciones, para llevar a cabo el primer paso de reticulación se añadió una solución acuosa de formaldehído (2.0 %, a temperatura ambiente), a saber 3.75 g de esta solución al lote A y 6.25 g de la solución a cada uno de los lotes B y C.

- 40 Las mezclas se homogeneizaron y se aplicaron a aproximadamente 60 °C con una rasqueta en un espesor de aproximadamente 250 μ m sobre un soporte de polietileno.

- 45 Después de secar a 30 °C y una humedad atmosférica relativa de 30 % durante aproximadamente un día, las películas se retiraron del soporte de PE y posteriormente se secaron durante aproximadamente 12 horas bajo las mismas condiciones. Para llevar a cabo el segundo paso de reticulación, las películas secas (espesor de aproximadamente 50 μ m) se expusieron en un desecador a la presión de vapor en equilibrio de una solución acuosa de formaldehído al 17 % en peso a temperatura ambiente. En el caso de las películas A y B, el tiempo de exposición al vapor de formaldehído fue

de 2 horas, en el caso de la película C, de 17 horas.

De los cuerpos moldeados así producidos, la película A en total presenta el grado de reticulación más bajo y la película C en total el más alto, con la película B situándose entre las mismas. Esto se refleja en el comportamiento de degradación diferente de las películas, en donde los tiempos de reabsorción en el experimento con animales (véase más adelante) son entre aproximadamente 14 días (película A) y aproximadamente 21 días (película C).

Confirmación del efecto promotor de la angiogénesis en el experimento con animales

El efecto promotor de la angiogénesis de las películas de gelatina A, B y C *in vivo* fue investigado en experimentos con animales. Como animales de prueba, se usaron ratones de 10 semanas de edad de la cepa Balb/C de la compañía Charles River (Sulzfeld) y que tenían un peso corporal de 20 g.

10 Como sustratos, en cada caso se usaron piezas de 5 x 5 mm² de las películas de gelatina anteriormente descritas. En cada caso, dos piezas de película de un grado de reticulación específico se implantaron en los ratones subcutáneamente en la región de la parte posterior del cuello. Para este propósito, los animales fueron anestesiados y el pelo en la parte posterior del cuello se rasuró. Usando pinzas, se levantó una porción de la piel del cuello y se practicó una incisión de aproximadamente 1 cm de largo. A través de esta incisión, se usaron unas tijeras romas para crear una bolsa subcutánea, en la cual se insertaron dos piezas de película usando unas pinzas. La herida se cerró por medio de dos suturas de un solo botón.

Después de 12 días los animales fueron sacrificados se evaluó visualmente y el efecto angiogénico de los sustratos implantados.

20 La figura 7 muestra como control negativo la región correspondiente del tejido subcutáneo de un ratón en el que no se había llevado a cabo la implantación del sustrato promotor de angiogénesis. Sólo se observa una infiltración relativamente ligera con vasos sanguíneos, como es normal para tejido de piel subcutáneo del ratón.

25 Las figuras 8a a 8c muestran fotografías del tejido de piel subcutánea en la región de las piezas de película implantadas A, B y C después de que los ratones correspondientes fueron sacrificados 12 días después de la implantación. La posición de las piezas de película es marcada por cuadros negros (caracteres de referencia A, B o C para la película correspondiente), ya que las películas mismas son difíciles de ver en las fotografías. A manera de experimento, algunas de las películas se tiñeron con azul de Coomassie brillante, como se puede ver en la figura 8a.

30 Las tres imágenes revelan una generación marcadamente incrementada de vasos sanguíneos en el área que rodea las piezas de película implantadas. Tanto el número como el tamaño de los vasos sanguíneos son marcadamente mayores que en el control negativo en la figura 7. Estos resultados prueban que la angiogénesis puede ser localmente estimulada por medio de un material a base de gelatina reticulada que es reabsorbible bajo condiciones fisiológicas.

35 Este efecto promotor de angiogénesis local de materiales a base de gelatina reticulada conduce, en la prótesis endovascular de conformidad con la invención, a un efecto particularmente ventajoso. Las capas de material que contiene gelatina estimulan la generación de vasos sanguíneos colaterales en la región del vaso tratado con la prótesis endovascular, por lo que en el caso de restenosis, por ejemplo después de completarse el desprendimiento de todas las capas, el riesgo de un infarto cardiaco puede ser marcadamente reducido.

Ejemplo 3: Comportamiento de separación dependiente del tiempo de una pluralidad de capas de un material a base de gelatina

A fin de permitir la determinación cualitativa y cuantitativa del comportamiento de separación dependiente del tiempo de una pluralidad de capas de material a base de gelatina reticulada, se llevó a cabo la prueba descrita a continuación.

40 A fin de facilitar la evaluación visual, el soporte usado no fue un marco de retícula de una prótesis endovascular sino un soporte de polietileno plano, sobre el cual dos capas del material reabsorbible se aplicaron sobre un área grande. Materiales reabsorbibles de la misma composición se pueden aplicar dentro del marco de la presente invención sobre la superficie de un soporte de una prótesis endovascular de conformidad con la invención.

45 Para poder ver la diferencia entre las dos capas del material reabsorbible en la prueba, la primera capa se tiñó con un pigmento blanco (dióxido de titanio) y la segunda capa con un colorante rojo para alimentos (rojo vino Candurin). Por la misma razón, se fabricaron capas de un espesor mayor que el espesor preferido dentro del marco de la prótesis endovascular de conformidad con la invención.

Un primer lote de prueba 3-1 se realizó como sigue:

20 g de gelatina de corteza de cerdo (300 g Bloom), 8 g de glicerina, 1 g de dióxido de titanio y 69 g de agua destilada se mezclaron y la gelatina se dejó que se impregnara durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después la gelatina se disolvió calentando la mezcla a 60 °C y la solución se homogeneizó y se desgasificó ultrasónicamente.

5 Esta solución de gelatina se aplicó mediante una rasqueta en un espesor de aproximadamente 550 µm sobre un soporte de polietileno plano a fin de formar la primera capa de material reabsorbible sobre el soporte.

Para llevar a cabo una reticulación de la gelatina, el soporte de polietileno que tenía la primera capa se expuso en el desecador a la presión de vapor de equilibrio de una solución acuosa de formaldehído al 10 % en peso durante 17 horas a temperatura ambiente.

10 Puesto que el vapor de formaldehído es capaz de penetrar en la capa de material reabsorbible sustancialmente sólo del lado opuesto al soporte, mediante este procedimiento se consigue un grado de reticulación de la gelatina que disminuye en la dirección del soporte.

La primera capa del material a base de gelatina después se secó durante la noche a 26 °C y a una humedad atmosférica relativa de 10 %. La capa seca presentó un espesor de aproximadamente 100 µm.

15 El soporte que tenía la primera capa reticulada se enfrió a aproximadamente 4 °C. Para producir una capa de separación, se roció sobre la capa una cera separadora de Boeson y se untó uniformemente usando una tela suave.

La solución de gelatina para la segunda capa de material reabsorbible se preparó de la misma manera que la solución para la primera capa, usándose como materiales de partida 20 g de gelatina, 4 g de glicerina, 73 g de agua destilada y, en lugar de dióxido de titanio, 1 g de rojo vino Candurin.

20 La solución de gelatina resultante se aplicó también en un espesor de aproximadamente 550 µm sobre la primera capa de material reabsorbible provisto de la cera separadora.

La segunda capa fue sometida también a reticulación con vapor de formaldehído, como se describe para la primera capa, sólo con la diferencia de que el tiempo de exposición al agente de reticulación fue sólo de 2 horas en lugar de 17 horas. Consecuentemente, la segunda capa tiene un grado de reticulación promedio menor que la primera capa, en donde el grado de reticulación de la gelatina disminuye dentro de la segunda capa en la dirección del soporte.

25 El secado se efectuó de la manera descrita para la primera capa. Después de secarse, la segunda capa presentó un espesor de aproximadamente 70 µm.

30 El comportamiento de separación dependiente del tiempo de las dos capas de material a base de gelatina bajo condiciones fisiológicas se determinó por incubación en regulador de pH de PBS (pH 7.2) a 37 °C. Por medio de estas condiciones fisiológicas estándar es posible reconstruir las condiciones de tal manera que prevalezcan durante el uso de la prótesis endovascular de conformidad con la invención en el cuerpo.

La figura 9 muestra fotografías del soporte que tiene las dos capas de conformidad con el lote de prueba 3-1 después de 5, 6, 7, 10, 11 y 12 días de incubación en el regulador de pH de PBS.

35 Como se puede ver en las tres fotografías superiores, entre el 5º y el 7º día de incubación se produce la supresión de la adhesión de la segunda capa (exterior) y la separación de esta capa de la primera capa situada por debajo. La segunda capa originalmente teñida de rojo aparece en las tres fotografías superiores de la figura 9 como un área oscura, mientras que la primera capa teñida de blanco es visible como un área marcadamente más clara. Después de 6 días, aproximadamente el 65 % de la segunda capa se ha separado, mientras que la segunda capa está presente sustancialmente sólo en el área inferior derecha del soporte. Después de 7 días de incubación, la segunda capa finalmente ha sido sustancialmente separada por completo. Sobre toda el área del lote de prueba, la primera capa es ahora visible, en donde esta capa está en parte ya hinchada y con ampollas pero aún está sustancialmente intacta.

45 La separación de la primera capa de material a base de gelatina del soporte ocurre sustancialmente entre el 10º y el 12º día de incubación, como se puede ver en las tres fotografías inferiores de la figura 9. En el curso de separación de la primera capa (área blanca) el soporte de polietileno se hace visible como un fondo oscuro. Después de la incubación aproximadamente el 35 %, después de 11 días aproximadamente el 80 % y después de 12 días aproximadamente el 95 % de la primera capa se ha separado del soporte.

El resultado descrito demuestra que con una pluralidad de capas de un material reabsorbible a base de gelatina reticulada es posible, por medio de diferentes grados de reticulación en las capas individuales, lograr el control del comportamiento de separación al efecto de que en cada caso la capa externa se haya separado sustancialmente por

completo antes de que empiece la separación de la capa subyacente. En virtud de este efecto, es posible en el caso de la prótesis endovascular de conformidad con la invención lograr una renovación repetida de la superficie de la prótesis endovascular como resultado de la separación sucesiva de una pluralidad de capas de un material reabsorbible.

5 La prueba también demuestra que al neutralizar la adhesión entre las capas del material a base de gelatina, por lo menos en secciones, ocurre una separación bidimensional de una capa de la capa inferior o del soporte. Esto viene favorecido por un grado de reticulación más bajo de la gelatina en el interior de la capa respectiva.

10 Un segundo lote de prueba 3-2 se llevó a cabo en la misma forma que el lote de prueba 3-1 anteriormente descrito, con la diferencia de que se prescindió de la capa de separación (cera separadora de Boeson) entre las dos capas del material a base de gelatina. En este lote, la primera capa presentaba un espesor de aproximadamente 80 μm y la segunda capa presentaba un espesor de aproximadamente 100 μm .

En el lote de prueba 3-2 también se observó un comportamiento de separación de las dos capas. Sin embargo, en este caso aproximadamente el 20 % de la primera capa se había separado después de 6 días de incubación, aproximadamente el 55 % después de 7 días de incubación y casi el 100 % sólo después de 10 días de incubación.

15 La segunda capa del lote 3-2 aún estaba sustancialmente intacta después de 13 días. Después de 18 días aproximadamente el 20 % y después de 25 días aproximadamente el 70 % de la segunda capa se había separado.

Este resultado demuestra en particular que mediante el uso de capas de separación y con el mismo grado de reticulación de la gelatina se puede acelerar la separación de las distintas capas de la capa situada por debajo de ellas (segunda capa de lote 3-1 en comparación con el lote 3-2). La capa de separación de la primera capa del lote 3-2 se puede atribuir a que tiene un espesor más grande y que es aislado por la capa de separación.

20 Un lote de prueba adicional 3-3, se llevó a cabo de la misma manera que el lote 3-2, con la diferencia que 2 ml de una solución acuosa de formaldehído al 1 % en peso se añadió en cada caso a las soluciones de gelatina para la primera y segunda capas antes de la aplicación mediante una rasqueta. Como resultado de esta reticulación de dos etapas ambas capas de este lote tienen un grado de reticulación promedio más alto en comparación con los lotes 3-1 y 3-2. Esto conduce, una vez más, a un tiempo de separación posterior de la primera capa de este lote, del cual la capa sólo menos de aproximadamente el 5 % se había separado del soporte después de 25 días de incubación. La separación completa
25 ocurrió sólo después de 32 días.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Prótesis endovascular, en particular, prótesis endovascular coronaria, que comprende un soporte de un material dimensionalmente estable, así como una o más capas, que están dispuestas por lo menos en secciones sobre el soporte, de un material a base de gelatina reticulada que es reabsorbible bajo condiciones fisiológicas, pudiendo ser suprimida la adhesión entre el soporte y la capa y/o entre las capas individuales debido a que (i) el grado de reticulación de la gelatina disminuye dentro de una o varias capas en la dirección del soporte, debido a que (ii) el grado de reticulación medio de la gelatina aumenta en las capas individuales en dirección a la capa colindante al soporte, y/o debido a que (iii) una o varias capas contienen gelatina modificada con restos de ácido graso.
- 10 2.- Prótesis endovascular de conformidad con la reivindicación 1, en la que una o más capas del material reabsorbible se pueden desprender de modo individual.
- 3.- Prótesis endovascular de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, en la que capas adhesivas de un material que es soluble bajo condiciones fisiológicas están dispuestas entre capas individuales del material reabsorbible.
- 4.- Prótesis endovascular de conformidad con una de las reivindicaciones anteriores, en la que el material reabsorbible es formado en una porción predominante por gelatina reticulada.
- 15 5.- Prótesis endovascular de conformidad con una de las reivindicaciones anteriores, en la que el material reabsorbible contiene uno o varios plastificantes.
- 6.- Prótesis endovascular de conformidad con una de las reivindicaciones anteriores, en la que la prótesis endovascular comprende varias capas, en especial de dos a cinco capas del material reabsorbible.
- 20 7.- Prótesis endovascular de conformidad con la reivindicación 6, en la que el grado de reticulación de la gelatina disminuye dentro de cada capa en la dirección del soporte.
- 8.- Prótesis endovascular de conformidad con una de las reivindicaciones anteriores, en la que el espesor de las capas es de 5 a aproximadamente 50 μm .
- 9.- Prótesis endovascular de conformidad con una de las reivindicaciones anteriores, en la que una o más capas de separación están dispuestas entre varias capas del material reabsorbible y/o sobre el lado exterior de la(s) capa(s).
- 25 10.- Prótesis endovascular de conformidad con la reivindicación 9, en la que por lo menos una capa de separación presenta un tiempo de reabsorción más largo que la(s) capa(s) del material a base de gelatina.
- 11.- Prótesis endovascular de conformidad con la reivindicación 9 ó 10, en la que por lo menos una capa de separación contiene gelatina modificada.

FIG. 1

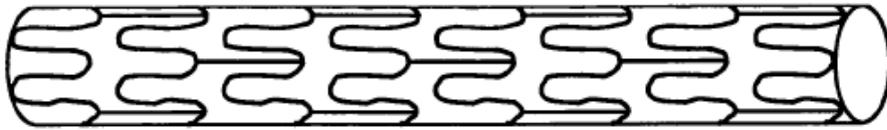


FIG. 2

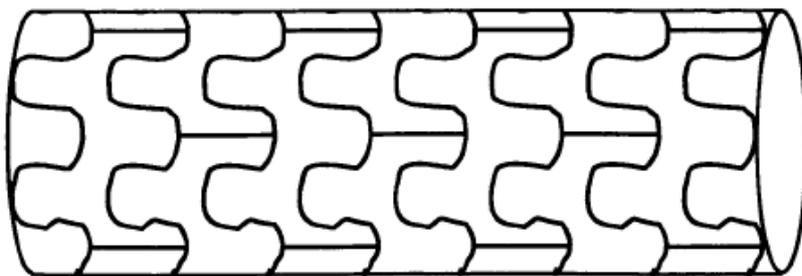


FIG. 3

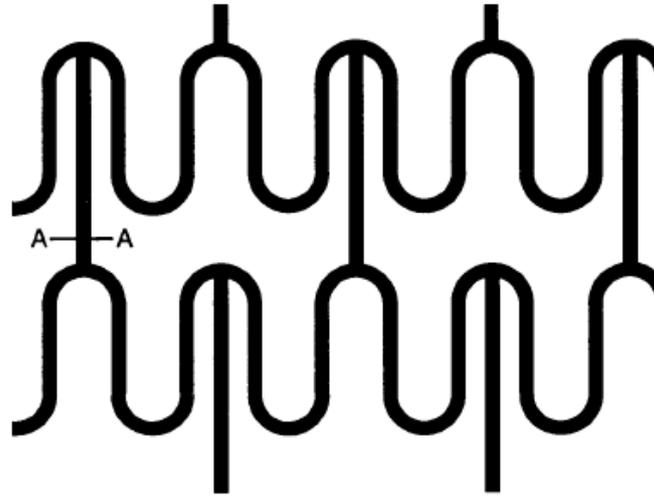
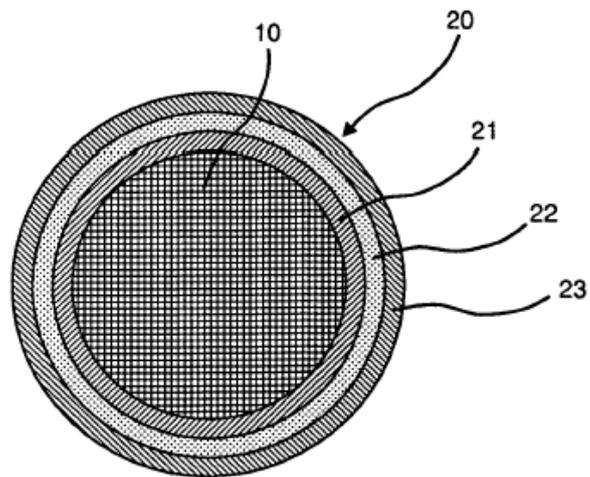


FIG. 4



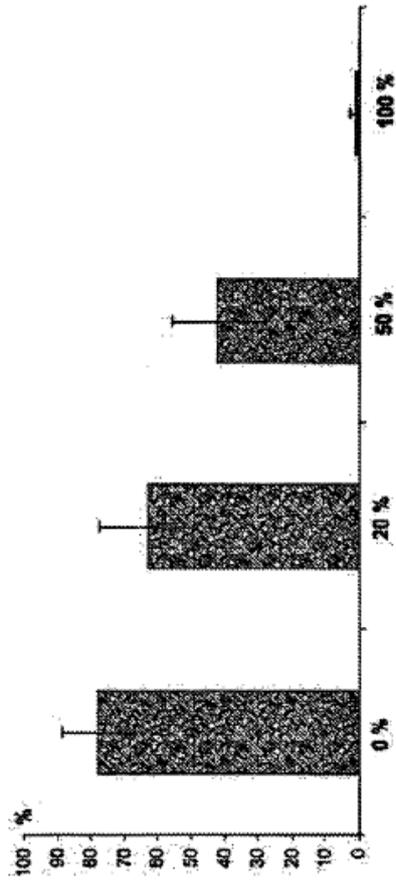


FIG. 5

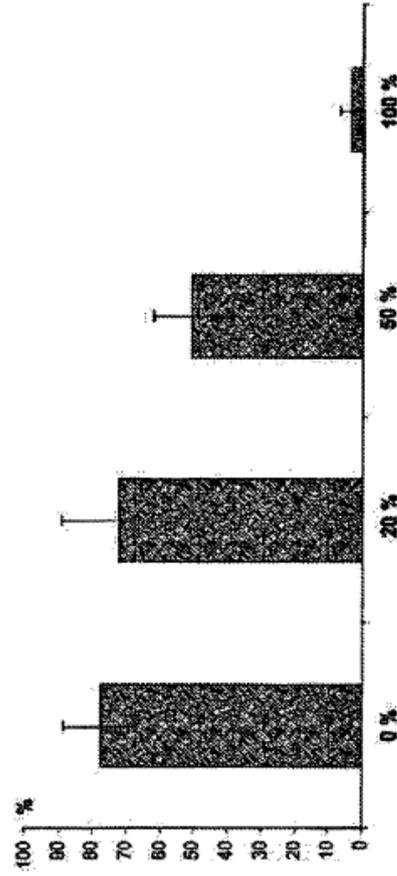


FIG. 6

FIG. 7



FIG. 8a

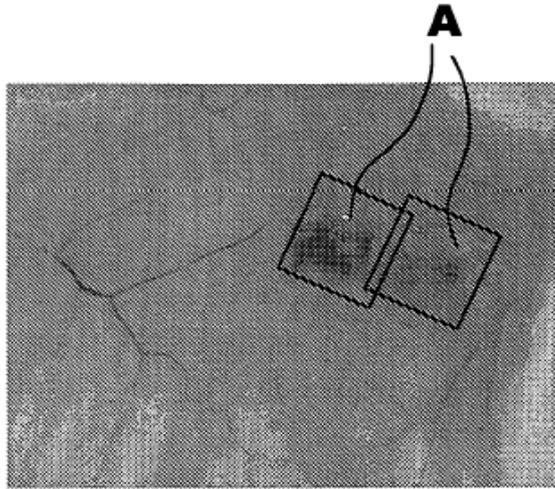


FIG. 8b

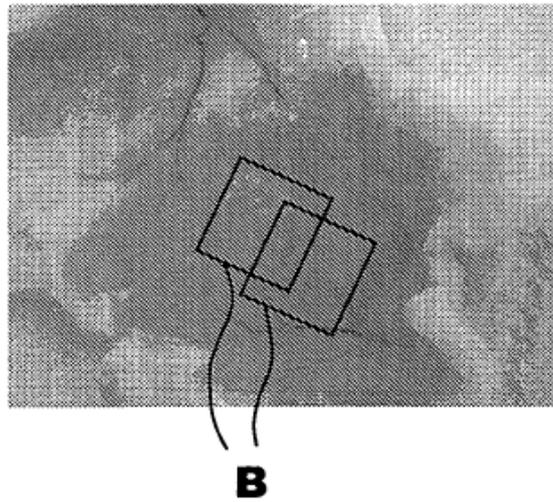


FIG. 8c

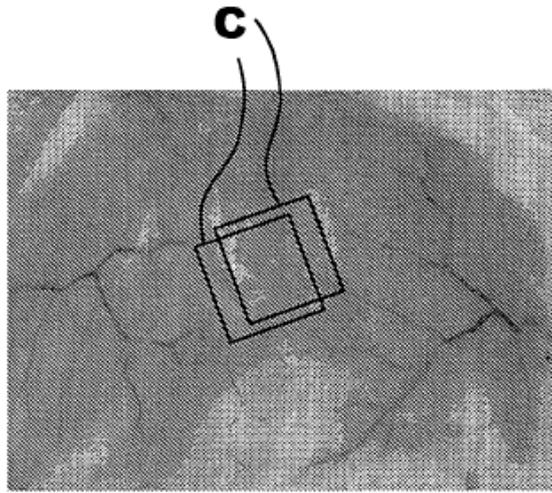


FIG. 9

