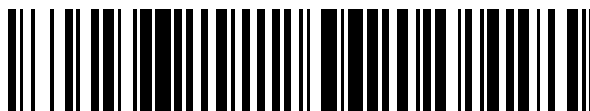


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 932**

51 Int. Cl.:

A61L 31/12 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)
A61L 27/18 (2006.01)
A61L 27/48 (2006.01)
A61L 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2008 E 08773810 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2173399**

54 Título: **Prótesis vascular con trombogenicidad reducida**

30 Prioridad:

09.07.2007 DE 102007033787

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

25.04.2013

73 Titular/es:

**AESULAP AG (100.0%)
Am Aesculap-Platz
78532 TUTTLINGEN/DONAU, DE**

72 Inventor/es:

**LANGANKE, DENNIS y
GOLDMANN, HELMUT**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 401 932 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 vascular con trombogenicidad reducida

5 [0001] La presente invención se refiere a una prótesis vascular con características antitrombógenas mejoradas y un procedimiento para su producción.

10 [0002] Cuando se cierra un vaso arterial periférico, por ejemplo en los muslos o las pantorrillas, se aplica frecuentemente un baipás para evitar el tramo vascular cerrado. Para esto es idóneo sobre todo el material autólogo, particularmente la vena del propio cuerpo, debido a la buena tasa de apertura a largo plazo. Si no hay material venoso disponible, debe recurrirse a un material de baipás aloplástico artificial. Las llamadas prótesis vasculares también se han probado en la práctica clínica. Se fabrican preferentemente de poliéster, particularmente de tereftalato de polietileno (PET) o de politetrafluoretileno expandido (ePTFE). Generalmente las prótesis vasculares textiles se fabrican de poliéster, mientras que el ePTFE es la materia prima para la fabricación de las llamadas
15 prótesis vasculares no textiles.

[0003] Al contrario que con la vena, con las prótesis vasculares puede ser más frecuente y puede ocurrir en menor tiempo que el baipás se cierre. Una causa de este fallo de la prótesis es la llamada discordancia de adhesión. Esto quiere decir, la diferencia en el módulo de elasticidad entre el vaso sanguíneo del destinatario y la prótesis vascular. En el área de unión entre el vaso sanguíneo natural y la prótesis se puede producir una proliferación de células musculares lisas, lo que puede conducir finalmente al cierre del vaso. Otra causa del cierre de la prótesis es la trombogenicidad del material de baipás. Aquí se puede distinguir entre una trombogenicidad estructural y una trombogenicidad material. Las prótesis vasculares textiles sólo son adecuadas para el recambio de vasos con un diámetro < 6 mm debido a su estructura textil y a la alta trombogenicidad estructural. Mejores resultados, e.d. una tasa de apertura mejor, se logran aquí particularmente con prótesis vasculares de ePTFE. En comparación con la vena autóloga, la tasa de apertura de las prótesis vasculares de ePTFE es notablemente más pequeña que la de la vena autóloga, a causa de la trombogenicidad material y de la discordancia de adhesión.
20
25

[0004] El trombo dentro de una prótesis vascular surge especialmente de las interacciones de la sangre con la pared interna la prótesis. Esto produce la activación de factores de coagulación plasmáticos y la adhesión de plaquetas sanguíneas, como por ejemplo trombocitos, en la pared de prótesis, lo que representa el comienzo de un cierre trombótico.
30

[0005] Por eso se trabaja continuamente en el perfeccionamiento del rendimiento de la prótesis con el objetivo de disminuir la discordancia de adhesión y de evitar la formación de trombos. De esta manera también se aplican por ejemplo las prótesis vasculares de poliuretano, que presentan ciertas ventajas frente a las prótesis vasculares de ePTFE en cuanto a la elasticidad y la adhesión. Una prótesis vascular de este tipo surge por ejemplo de la DE 28 06 030 C2.
35

[0006] Otro planteamiento para mejorar las características antitrombógenas de las prótesis vasculares consiste entre otras en hacer la superficie de la pared interna lo más lisa y especialmente cerrada que sea posible, de modo que los componentes sanguíneos no pueden adherirse tan bien a ella.
40

[0007] En la tecnología de las superficies se prueban diferentes recubrimientos para reducir la adherencia de componentes sanguíneos a las superficies. Así, en el documento DE 199 55 341 A1 se describen recubrimientos de polisiloxano adecuados para reducir la adhesión de trombocitos a las superficies de plástico.
45

[0008] En el documento US 2002/0028201 A1 se describe un sistema interactivo, por ejemplo en forma de una prótesis vascular, sobre la base de unas superficies de plástico activas con un conjugado de sustancia y enlace que sirve particularmente para la inmovilización orientada y presentación de sustancias fisiológicas en medios líquidos.
50

[0009] Prótesis vasculares con un revestimiento bioactivo se describen además en el documento US 2001/0044655 A1, en el que el revestimiento comprende un conjugado de un enlace y una molécula bioactiva, como por ejemplo heparina.
55

[0010] La presente invención por lo tanto se plantea la tarea de preparar una prótesis vascular, particularmente para la sustitución de vasos arteriales en sectores de pequeño calibre, con características antitrombógenas mejoradas.

[0011] Esta tarea se resuelve con una prótesis vascular con una pared porosa de polímero sintético, con lo cual en la pared interna de la prótesis se almacenan micropartículas en cuya superficie se encuentran inmovilizados los inhibidores de coagulación de la sangre.
60

[0012] Los inhibidores de coagulación de la sangre se inmovilizan preferiblemente sobre los llamados enlaces (moléculas espaciadoras) sobre la superficie de la micropartícula. Generalmente los enlaces están ligados a las micropartículas de forma no covalente, preferiblemente adsorbente. Los inhibidores de coagulación de la sangre se enlazan preferentemente de forma covalente con los enlaces. El enlace covalente se basa normalmente en una
65

reacción química de condensación entre grupos funcionales, por ejemplo grupos hidroxilo y/o grupos amínicos, del enlace y grupos reactivos adecuados de los inhibidores. A través de la unión con los enlaces, los inhibidores de coagulación de la sangre se encuentran a una cierta distancia de las micropartículas. De esta manera se pueden evitar en gran parte los perjuicios a la actividad de los inhibidores. La inmovilización de los conjugados enlace-inhibidor, descritos en esta sección, sobre la superficie de las micropartículas se basa preferentemente en interacciones adsorbentes, particularmente electrostáticas, entre los enlaces y la superficie de las micropartículas.

[0013] En una forma de ejecución preferente se trata de enlaces de moléculas de polímero, que convenientemente están construidas de forma lineal. Preferentemente se trata de enlaces de oligoalcilenglicoles o polialciliglicoles, particularmente polietilenglicol (PEG).

[0014] Los inhibidores de coagulación de la sangre son preferiblemente inhibidores de serín proteasa, especialmente inhibidores de trombina. La trombina es la enzima central de la coagulación de la sangre plasmática, que descompone el fibrinógeno en fibrina monomérica. Posteriormente esta se polimeriza y se une a los componentes sanguíneos adheridos en la pared vascular interna formando un trombo.

[0015] En una forma de ejecución especialmente preferida, los inhibidores de coagulación de la sangre son inhibidores sintéticos, particularmente inhibidores con una estructura de oligopéptidos o dipéptidos. Preferiblemente se trata de oligopéptidos o dipéptidos, particularmente dipéptidos. En relación a esto se hace referencia al documento DE 101 02 878 A1, cuyo contenido de la revelación se hace completamente a través de referencia al contenido de la presente descripción.

[0016] En otra forma de realización los inhibidores de coagulación de la sangre son inhibidores endógenos, es decir, existentes en el cuerpo humano o animal. Según la invención se toman en consideración especialmente las antitrombinas, particularmente la antitrombina III. Las antitrombinas son los adversarios naturales de la trombina. Además, en los inhibidores se puede tratar de hirudina. La hirudina es un polipéptido que se fija al punto de unión de fibrinógeno de la trombina, con lo cual se inhibe su efecto. Además, los inhibidores pueden ser determinados polisacáridos, particularmente heparina. El polisacárido es, por ejemplo, una heparina con un peso molecular de aprox. 17,000 Dalton.

[0017] Según la invención es posible además, que los inhibidores de coagulación de la sangre sean de naturaleza recombinante. Por ejemplo, la hirudina utilizada en el marco de la presente invención puede ser producida de forma recombinante.

[0018] En otra forma de realización ventajosa, puede haber diferentes inhibidores de coagulación de la sangre inmovilizados sobre la superficie de la micropartícula. Sobre las micropartículas pueden estar inmovilizadas, por ejemplo, tanto antitrombina III como heparina. Esto es especialmente ventajoso, ya que, en presencia de heparina, la antitrombina III se ve reforzada en su actividad y sobre todo acelerada.

[0019] Según otra forma de realización, las partes inmovilizadoras de la micropartícula se saturan completamente con los inhibidores de coagulación de la sangre.

[0020] Las micropartículas pueden estar formadas, además, por un material no reabsorbible. Preferentemente, las micropartículas de la prótesis vascular conforme a la invención son micropartículas poliméricas. En este caso las micropartículas pueden estar formadas por un polímero distinto al de la pared de la prótesis. Un polímero preferente, que se puede utilizar dentro del marco de invención presente, es un acrilato de polialquilo, preferiblemente metacrilato de polialquilo (PAMA), con un resto alquilo, que comprende preferiblemente 1 hasta 6 átomos de carbono.

Las micropartículas pueden estar formadas, por ejemplo, por polimetilmetacrilato (PMMA), polietilmetacrilato (PEMA) o polipropilometacrilato. Otros posibles polímeros a tener en cuenta son acetato de polivinilo, polimetacrilato de ciclohexilo o polimetacrilato de fenilo. Son de especial preferencia las micropartículas de polimetilmetacrilato.

[0021] Las micropartículas se almacenan exclusivamente en el lado interior de la pared de la prótesis, preferiblemente en una capa interna. El lado interior de la pared de la prótesis está cargado preferiblemente con una capa de micropartículas de un grosor de 0,01 hasta 0,2 mm. Las micropartículas pueden estar unidas o especialmente pegadas a la pared de prótesis.

[0022] En una forma de realización adicional, el lado interior de la pared de la prótesis está formado por una capa de micropartículas. La densidad de partículas en la pared de la prótesis es preferiblemente de 0,2 hasta 20% de la superficie de la pared de la prótesis. La proporción de micropartículas en la prótesis vascular de la invención es de 1,5 hasta 30 % en peso, referido al peso total de la prótesis. Las micropartículas pueden tener además un tamaño o un diámetro de 1 hasta 200 μm , preferiblemente de 5 hasta 60 μm .

[0023] En una forma de realización adecuada, la prótesis es una prótesis vascular textil. Preferiblemente, la prótesis vascular de la invención es una prótesis no textil, particularmente una prótesis de fieltro. La pared de la prótesis puede estar formada particularmente de una tela sin tejer de pulverización. En otras palabras, la prótesis vascular puede ser una prótesis de tela sin tejer de pulverización.

5 [0024] En otra forma de realización la pared de la prótesis está formada por un polímero sintético y preferiblemente no reabsorbible. Preferiblemente la pared de la prótesis está formada esencialmente de poliuretano, particularmente de poliuretano no integrado. El poliuretano puede ser un poliuretano alifático, que está formado preferiblemente por dioles alifáticos, macromoleculares y/o de bajo peso molecular, y por diisocianatos alifáticos. Como dioles macromoleculares se tienen en cuenta preferiblemente los policarbonatos, particularmente 1,6- policarbonato de hexandiol. Los dioles de bajo peso molecular son particularmente 2,2,4- trimetil hexandiol, 2,4,4-Trimethylhexandiol y/o 1,4-Butandiol. Como diisocianatos alifático se toman en consideración preferiblemente los diisocianatos cicloalifático, particularmente 4,4'-Diciclohexilmetano diisocianat o 1,4-Diisocianato de ciclohexil. Según la invención además es posible que el poliuretano este formado por diferentes dioles y/o diisocianatos. En cuanto a otros detalles y características de los poliuretanos se remite a DE 36 43 465 A1, DE 33 18 730 A1, DE 41 07 284 A1 así como al informe de polímeros "Biocompatible polyurethanes for medical techniques" del instituto de investigación del Enka AG en Obernberg, cuyos contenidos de la revelación se realizan completamente en referencia al contenido de la presente invención.

15 [0025] El poliuretano puede tener un peso molecular de 5,000 hasta 50,000 Dalton, particularmente de 20,000 hasta 40,000 Dalton.

20 [0026] En otra forma de realización, el lado interior de la pared de la prótesis está formada por un polímero distinto al del resto de la pared de la prótesis vascular de la invención. Así, por ejemplo, el lado interior de la pared de la prótesis puede ser de poliuretano y el lado externo de la pared de la prótesis puede ser de poliéster, particularmente de tereftalato de polietileno (PET). Preferiblemente en la ultima forma de realización nombrada, el poliéster se presenta en forma de red tejida.

25 [0027] El espesor de pared de la prótesis vascular es preferiblemente de entre 0,1 y 1,0 mm, especialmente de entre 0,2 y 0,6 mm. En principio la prótesis vascular puede tener un diámetro interior de entre 2 y 40 mm. La prótesis presenta preferentemente un diámetro interior de entre 2 y 12 mm, especialmente de entre 2 y 10 mm. Las prótesis vasculares con un diámetro interior de este tipos se utilizan preferentemente para el reemplazo de vasos de pequeño calibre. La fuerza de desgarro radial de la prótesis es preferiblemente de 2 hasta 4 N/mm. El alargamiento a la rotura puede ser particularmente de 400 a 600%.

30 [0028] La prótesis vascular según la invención posee ventajosamente una porosidad de 1 a 200 ml aire/cm²/min, particularmente de 15 a 50 ml aire/cm²/min, con una diferencia de presión de 1,2 kPas.

35 [0029] La prótesis vascular puede presentarse además en forma esterilizada. Para la esterilización de la prótesis vascular convenientemente embalada resulta idónea especialmente la radiación de electrones. La duración de exposición de la prótesis se encuentra preferiblemente en un intervalo de segundos. Normalmente una irradiación es suficiente para obtener una prótesis esterilizada. Sin embargo, en principio, también es posible una irradiación múltiple. La dosis de radiación es preferentemente de aprox. 25 kGray.

40 [0030] La presente invención se refiere además a un procedimiento para la producción de la prótesis vascular según la invención, con el cual las micropartículas se integran a la pared de la prótesis durante su fabricación y una vez completada la pared de la prótesis, las micropartículas se cargan con los inhibidores de coagulación de la sangre.

45 [0031] Primero se aplica, preferentemente pulverizada, una dispersión polimérica que contiene las micropartículas sobre el núcleo del molde, particularmente giratorio, para formar una capa porosa que constituye el lado interior de la pared de la prótesis. Para ello es preferible la utilización de una solución polimérica que contenga las micropartículas dispersas. A continuación se forma la restante pared de la prótesis con tela sin tejer de pulverización que no contiene micropartículas.

50 [0032] Como agentes de dispersión adecuados se toman en consideración especial los disolventes orgánicos, preferentemente los disolventes halogenados. Los disolventes preferidos, que se pueden usar dentro del marco de la presente invención, son los disolventes clorurados, por ejemplo, cloroformo y/o diclorometano.

55 [0033] Como núcleo del molde se usa convenientemente un núcleo de rotación simétrica, especialmente uno cilíndrico. El núcleo del molde puede presentar además al menos una curvatura. Así se puede formar, por ejemplo, un núcleo del molde con forma de U. Como núcleo del molde se utiliza particularmente una barra o un rodillo. El mismo núcleo del molde puede ser de metal o de plástico, como por ejemplo de PTFE o de polietilenos. Normalmente se utiliza un núcleo de acero. El núcleo del molde puede presentar un diámetro de 2 a 40 mm. En vista de la fabricación de prótesis vasculares de pequeño calibre, el núcleo del molde utilizado presenta típicamente un diámetro de 2 a 20 mm, especialmente de 4 a 12 mm. Además, antes de la fabricación de la prótesis vascular, se puede revestir el núcleo del molde con una lámina o un tubo flexible, por ejemplo, un tubo flexible de látex. De esta manera es más fácil separar la prótesis vascular del núcleo del molde.

65 [0034] La aplicación de la dispersión de micropartículas, es decir, de la dispersión polimérica que contiene las micropartículas, sobre el núcleo del molde se realiza convenientemente con ayuda de un dispositivo rociador o pulverizador. La aplicación se realiza preferentemente mediante al menos un pistola de pulverización o un aerosol.

Según la invención se puede prever en particular que para la fabricación del lado interior de la pared de prótesis se realicen entre 10 y 30 ciclos de aplicación, concretamente aprox. 20 ciclos de aplicación. La dispersión se puede pulverizar en dirección al núcleo del molde, por ejemplo mediante presión o aire comprimido, en particular de aprox. 0,5 bar. En relación a otros detalles y características de la técnica de pulverización se remite por completo al documento DE 28 57 925 C2 así como al documento DE 31 31 071 A1, cuyos contenidos de la revelación se hacen mediante referencia al contenido de la presente descripción.

[0035] Ajustando el ángulo entre el núcleo del molde y el dispositivo de aplicación se puede ajustar la orientación de las fibras en la pared de la prótesis, por lo tanto se elige en particular un ángulo entre 45 ° y 60 °.

[0036] La aplicación de la dispersión polimérica se realiza preferiblemente a una distancia del núcleo del molde que permita la formación de fibras del material de polímeros de la dispersión, a medida que recorre el tramo de aplicación (zona de aplicación), para la producción de una estructura de fieltro. La dispersión polimérica puede aplicarse en particular sobre el núcleo del molde desde varias distancias y preferiblemente desde diferentes distancias, de forma que las diferentes distancias vayan preferiblemente en aumento.

[0037] Además se puede agrandar continuamente el tramo de aplicación para la fabricación la pared de la prótesis, de tal forma que se produzca una pared de prótesis que, en una sección transversal, presenta una variación gradual del número de poros y/o del diámetro de los poros, en la que el número de poros y/o el diámetro de los poros preferiblemente vaya aumenando de forma continuada desde el lado interior hasta el lado externo de la pared de la prótesis fabricada.

[0038] Además, la aplicación de la dispersión polimérica, particularmente junto con las micropartículas, se puede realizar a una distancia del núcleo del molde, que impida la formación de fibras del material de polímeros a medida que recorre el tramo de aplicación. De esa manera se puede producir una pared de prótesis lisa y particularmente densa (cerrada), preferiblemente en forma de lámina. Esta forma de realización se aplica preferentemente para la fabricación de la pared interior de una prótesis vascular según la invención que presente una alta densidad de micropartículas en la superficie interior.

[0039] La aplicación de la dispersión de micropartículas o dispersión polimérica se realiza típicamente a una distancia de 10 a 75 cm del núcleo del molde, particularmente de 15 a 50 cm. Para la fabricación de una pared de prótesis lisa y particularmente densa se puede aplicar la dispersión polimérica a una distancia de 1 a 15 cm, especialmente de 4 a 8 cm.

[0040] Para cargar las micropartículas con los inhibidores de coagulación de la sangre se deja fluir a través de la pared de la prótesis de manera ventajosa una dispersión que contiene los inhibidores, preferiblemente una solución que contiene los inhibidores. Es particularmente preferible que la dispersión o solución contenga conjugados enlace-inhibidor.

[0041] Otros detalles y características de la presente invención resultan de la descripción, que se da a continuación, de una forma de ejecución preferente en forma de ejemplo, que de ninguna manera debe limitar la invención.

Ejemplo:

Fabricación de una prótesis vascular de pequeño calibre con un inhibidor de trombina inmovilizado en el lado interior de pared de prótesis

[0042] En un baño por ultrasonido son homogeneizados 4 g de micropartícula de polimetilmetacrilato y 200 ml una solución de poliuretano en cloroformo (10 % en peso poliuretano) durante 15 minutos. La dispersión así obtenida se pulveriza con una presión de 0,6 bar mediante una pistola de pulverización (p.ej. Krautzberger de tipo A-11) sobre una barra de metal giratoria. Para el mantenimiento de la superficie interior revestida con micropartículas son pulverizados aprox. 20 ciclos de pulverización con una distancia de pulverización de aprox. 40 cm. A continuación se cambia la solución de spray. En un tazón de mezcla son introducidos aprox. 1.200 g de poliuretano y 9.000 ml de cloroformo y son mezclados a aprox. 260 r.p.m.. durante 72 horas. La solución obtenida es pulverizada a través de aire comprimido (0,5 bar) con ayuda de la pistola de pulverización mencionada anteriormente. La pistola de pulverización está en un ángulo de aprox. 45 ° respecto a una barra de metal giratoria a 300 r.p.m. El suministro de material a esta pistola se realiza con ayuda una bomba de ruedas dentadas. A través de otras tres fases de pulverización se alcanza una estructura microporosa de la prótesis, pulverizándose respectivamente 30 ciclos de pulverización con distancias diferentes de entre 5 y 24 cm. A través del contenido restante exiguo de cloroformo en las fibras individuales resultan adherencias en los puntos de cruce de las fibras individuales aplicadas sobre la barra de metal. Se forma una estructura de fibra, que forma la microestructura de la prótesis. Después de haber terminado el proceso de pulverización la barra de metal con la prótesis vascular pulverizada encima es sumergida durante aprox. 10 segundos en puro isopropanol, de modo que la prótesis es mojada completamente su totalidad. Después de un tiempo de goteo de 5 minutos es secada de forma giratoria la barra de metal con la prótesis vascular situada encima. Después la prótesis vascular es retirada de la barra de metal y una solución con un conjugado de PEG y un inhibidor de trombina sintético es bombeada a través de la prótesis vascular unilateralmente cerrada durante 150

minutos ampliamente en circuito cerrado a través de la pared de prótesis. El conjugado de PEG e inhibidor de trombina entra en este caso en primer lugar en contacto con la capa interna de la pared de prótesis, que contiene las micropartículas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Prótesis vascular con una pared porosa de polímero sintético, **caracterizada por el hecho de que** se almacenan en la pared micropartículas, sobre cuyas superficies se inmovilizan inhibidores de coagulación de la sangre, almacenándose las micropartículas exclusivamente en el lado interno de la pared de prótesis y la proporción de micropartículas en la prótesis es de 1,5 hasta 30 % en peso.
- 10 2. Prótesis vascular según la reivindicación 1, **caracterizada por el hecho de que** se inmovilizan los inhibidores de coagulación de la sangre por medio de enlaces sobre las superficies de micropartículas, tratándose en el caso de los enlaces preferiblemente de polialquilenglicoles, particularmente polietilenglicol (PEG).
- 15 3. Prótesis vascular según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por el hecho de que** los inhibidores de coagulación de la sangre son inhibidores endógenos, particularmente antitrombina III y/o hirudina.
- 20 4. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** se forman las micropartículas de polialquilacrilato, particularmente polimetilmetacrilato.
- 25 5. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** se almacenan las micropartículas exclusivamente en una capa interna de la pared de prótesis, cargándose con las micropartículas preferiblemente el lado interior de la pared de prótesis con un grosor de capa de 0,01 hasta 0,2 mm.
- 30 6. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** se forma el lado interior de la pared de prótesis a partir de una capa de micropartículas.
- 35 7. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** las micropartículas tienen un tamaño de 1 hasta 200 µm, preferiblemente 5 hasta 60 µm.
- 40 8. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la prótesis es una prótesis vascular textil, preferiblemente una prótesis no tejida.
- 45 9. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** la pared de prótesis se forma de una tela sin tejer de pulverización.
10. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** se forma la pared de prótesis esencialmente de poliuretano, particularmente poliuretano no reticulado.
11. Prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por el hecho de que** se forma el lado interior de la pared de prótesis de otro polímero distinto de la pared restante.
12. Procedimiento para la fabricación la prótesis vascular según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado por el hecho de que** las micropartículas se integran durante la fabricación de la pared de prótesis en ésta y las micropartículas una vez completada la pared de prótesis se cargan con los inhibidores de coagulación de la sangre, donde en primer lugar una dispersión polimérica que contiene las micropartículas se aplica, preferiblemente se pulveriza sobre un núcleo de forma particularmente giratorio formando una capa porosa, que forma el lado interior de la pared de prótesis, y luego se forma la pared de prótesis restante como tela sin tejer de pulverización que no contiene micropartículas.