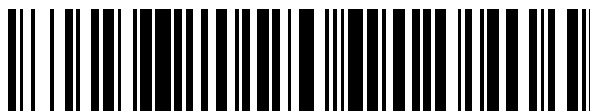


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 621**

51 Int. Cl.:

**C08G 18/08** (2006.01)

**C08G 18/12** (2006.01)

**C08G 18/44** (2006.01)

**C09D 175/04** (2006.01)

**C09D 175/06** (2006.01)

**A61L 29/08** (2006.01)

**A61L 31/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2010 E 10790432 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 2513177**

54 Título: **Poliuretanoúrea para recubrimientos de prótesis endovasculares**

30 Prioridad:

**16.12.2009 EP 09015532**

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

**27.01.2015**

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH  
(100.0%)**

**Creative Campus Monheim, Alfred-Nobel-Str. 10  
40789 Monheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**KÖCHER, JÜRGEN;  
WAMPRECHT, CHRISTIAN;  
ROHM, HENNING;  
SCHMITZ, KLAUS-PETER y  
STERNBERG, KATRIN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 527 621 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

Poliuretano para recubrimientos de prótesis endovasculares

La invención se refiere a una poliuretano, que se puede usar de forma particular para la preparación de recubrimientos de prótesis endovasculares. Un objeto adicional de la invención es un sustrato con un recubrimiento de base de una poliuretano de acuerdo con la invención. Es igualmente objeto de la invención una estructura en capas que comprende al menos una capa que contiene principio activo de una poliuretano de acuerdo con la invención y al menos una capa sin principio activo de una poliuretano de acuerdo con la invención. Finalmente es también objetivo de la invención un procedimiento para el recubrimiento de un sustrato, en el que se aplica sobre el sustrato al menos una capa de una poliuretano de acuerdo con la invención.

En el estado de la técnica se conocen recubrimientos basados en polímero para artículos implantables como prótesis endovasculares. Estos contienen frecuentemente principios activos como paclitaxel o sirolimus, estando previstos los recubrimientos a tal fin, liberando estos principios activos durante un periodo de tiempo prologado, si se implanta la prótesis endovascular en un cuerpo. Mediante la administración de principio activo retardada se debe reducir de forma particular el riesgo de restenosis del vaso tratado.

Se describe una prótesis endovascular de este tipo, por ejemplo, en el documento DE 10 2005 010 998 A1. Aquí se propone un recubrimiento que contiene principio activo de una poliuretano. Se ha demostrado sin embargo que se realiza rápidamente la administración del principio activo desde el recubrimiento de poliuretano. De este modo se liberan al comienzo de la liberación (inmediatamente tras el implante) una gran cantidad de principio activo por tiempo, mientras que al final de la duración de liberación total se liberan concentraciones demasiado bajas del principio activo. Adicionalmente la duración de administración total de principio activo es demasiado corta.

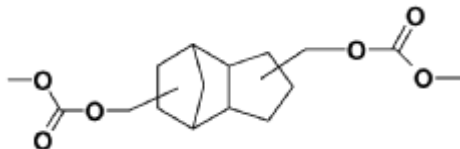
En el documento WO 2009/115264 A1 se da a conocer igualmente una poliuretano que contiene principio activo, que se puede usar para la preparación de recubrimientos en prótesis endovasculares. Estos recubrimientos de poliuretano se caracterizan por una buena biocompatibilidad. Sin embargo las prótesis endovasculares, que están provistas con este recubrimiento, muestran también fundamentalmente la cinética de liberación descrita ya por el documento DE 10 2005 010 998 A1, es decir, se libera de forma particular al comienzo de la liberación una cantidad de demasiado grande de principio activo del recubrimiento.

Recubrimientos de poliuretano que contienen principio activo para prótesis endovasculares se conocen también de las dos solicitudes PCT aún no publicadas con los números de solicitud PCT/EP2009/006101 y PCT/EP2009/006102. Las poliuretano aquí descritas están terminadas respectivamente con una unidad de copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

Los recubrimientos de prótesis endovasculares que contienen principio activo basados en polímeros conocidos en el estado de la técnica liberan el principio activo contenido demasiado rápido y en concentración demasiado alta inicialmente. Esto tiene sobre todo como consecuencia que el principio activo no se encuentre disponible en la concentración necesaria en la duración de administración pretendida ideal de 4 a 12 semanas.

Fue por tanto objetivo de la invención proporcionar una poliuretano que fuese adecuada de forma particular para la preparación de recubrimientos que contienen principio activo para prótesis endovasculares, que liberen el principio activo tras implante con una velocidad de administración uniforme durante un periodo de tiempo de 4 a 12 semanas.

Este objetivo se consigue mediante una poliuretano que presenta las unidades de estructura de fórmula (I)

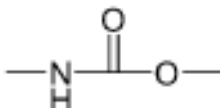


Fórmula (I)

y no está terminada con al menos una unidad de copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

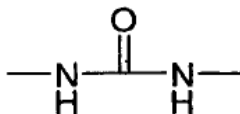
Poliuretano en el sentido de la presente invención son compuestos poliméricos, que presentan

(a) al menos dos unidades de repetición que contienen grupos uretano de la siguiente estructura general



y

(b) al menos una unidad de repetición que contiene grupos urea



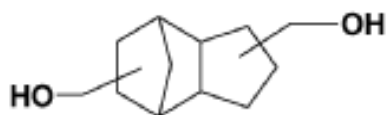
El peso molecular numérico medio de las poliuretanoureas es preferiblemente de 1000 a 200000 g/mol, con especial preferencia de 3000 a 100000 g/mol. A este respecto se mide el peso molecular numérico medio frente a poliestireno como patrón en dimetilacetamida a 30 °C.

Las poliuretanoureas de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante reacción de componentes, que comprenden al menos un componente de policarbonatopoliol a), al menos un componente de poliisocianato b), al menos un componente de diamina y/o aminoalcohol c) y dado el caso otro componente poliol d).

Según una forma de realización preferida de la invención se prevé que la poliuretanourea se base en un componente de policarbonatopoliol, que presente preferiblemente una funcionalidad hidroxilo media de 1,7 a 2,3.

Las poliuretanoureas son preferiblemente esencialmente moléculas lineales, pero también pueden estar ramificadas, lo que sin embargo es menos preferido. Con moléculas esencialmente lineales se prevé en el marco de la presente invención sistemas ligeramente reticulados, pudiendo presentar el componente policarbonatopoliol a) que sirven de base una funcionalidad hidroxilo media preferiblemente de 1,7 a 2,3, con especial preferencia de 1,8 a 2,2, con muy especial preferencia de 1,9 a 2,1.

El componente policarbonatopoliol a) puede comprender policarbonatopoliolos a1), que se pueden obtener mediante reacción de derivados de ácido carbónico con alcoholes difuncionales de fórmula (II)



Fórmula II

Para la preparación del policarbonatopoliol a1) se pueden hacer reaccionar en un reactor a presión a temperatura elevada alcohol TCD DM [3(4),8(9)-bis(hidroximetil)-tríciclo(5.2.1.0/2.6)decano/triciclododecanodimetanol] con carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno. Se prefiere la reacción con carbonato de dimetilo. En el caso de uso de carbonato de dimetilo se separa el producto de escisión metanol en mezcla con carbonato de dimetilo en exceso por destilación.

Los policarbonatopoliolos a1) basados en dioles de fórmula (II) presentan preferiblemente pesos moleculares determinados por el índice de OH de 200 a 10000 g/mol, con especial preferencia de 300 a 8000 g/mol y con muy especial preferencia de 400 a 6000 g/mol.

Adicionalmente el componente policarbonatopoliol a) comprende además de los policarbonatopoliolos a1) otros policarbonatopoliolos a2).

Los policarbonatopoliolos a2) pueden tratarse preferiblemente de compuestos con una funcionalidad hidroxilo media de 1,7 a 2,3 y con el peso molecular determinado por el índice de OH de 400 a 6000 g/mol basado en hexanodiol-1,6, butanodiol-1,4 o sus mezclas.

Además los policarbonatopoliolos a2) presentan preferiblemente pesos moleculares determinados por el peso molecular de 400 a 6000 g/mol, con especial preferencia de 500 a 5000 g/mol, con muy especial preferencia de 600 a 3000 g/mol. Estos se pueden obtener por ejemplo mediante reacción de derivados de ácido carbónico como carbonato de difenilo, carbonato de dimetilo o fosgeno, con polioles, preferiblemente dioles. Como dioles se tienen en cuenta a este respecto, por ejemplo, etilenglicol, 1,2- y 1,3-propanodiol, 1,3- y 1,4-butanodiol, 1,6-hexanodiol, 1,8-octanodiol, neopentilglicol, 1,4-bis(hidroximetil)ciclohexano, 2-metil-1,3-propanodiol, 2,2,4-trimetilpentano-1,3-diol, di-, tri- o tetraetilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicoles, dibutilenglicol, polibutilenglicoles, bisfenol A, tetrabromobisfenol A pero también dioles modificados con lactona.

Los policarbonatopoliolos a2) contienen preferiblemente de 40 a 100 % en peso de hexanodiol, preferiblemente 1,6-hexanodiol y/o derivados de hexanodiol. Estos contienen preferiblemente aquellos derivados que presentan además de grupos OH terminales grupos éter o éster. Estos son, por ejemplo, productos que se pueden obtener mediante reacción de 1 mol de hexanodiol con al menos 1 mol, preferiblemente de 1 a 2 moles de caprolactona o mediante esterificación de hexanodiol consigo mismo dando di- o trihexilenglicol. También se pueden usar polieter-policarbonatodiolos. Los hidroxilpolicarbonatos pueden ser de forma particular esencialmente lineales. Estos se pueden ramificar fácilmente sin embargo dado el caso con la inclusión de componentes polifuncionales, de forma particular polioles de bajo peso molecular. A tal efecto son adecuados, por ejemplo, glicerina, hexanotriol-1,2,6, butanotriol-1,2,4, trimetilolpropano, pentaeritritol, quinitol, manitol, sorbitol, metilglucósido ó 1,3,4,6-dianhidrohexitol.

Se prefieren aquellos policarbonatopoliol a2) basados en hexanodiol-1,6, así como co-dioles de efecto modificante como, por ejemplo, butanodiol-1,4 o también  $\epsilon$ -caprolactona. Otros policarbonatopoliol a2) preferidos son aquellos basados en mezclas de hexanodiol-1,6 y butanodiol-1,4.

- 5 En una forma de realización preferida se usa como componente policarbonatopoliol a) una mezcla de los policarbonatopoliol a1) y aquellos policarbonatopoliol a2) basados en hexanodiol-1,6, butanodiol-1,4 o sus mezclas.

En el caso de mezclas de policarbonatopoliol a1) y a2) la proporción de a1) en la mezcla es preferiblemente al menos 5 % en moles, con especial preferencia al menos 10 % en moles, referido a la cantidad de moles total de policarbonatopoliol.

- 10 Las poliuretanoideas pueden presentar además unidades que se basan en al menos un poliisocianato como componente de estructura b).

- 15 Como poliisocianatos b) se pueden usar todos los isocianatos aromáticos, alifáticos, alifáticos y cicloalifáticos conocidos por el especialista en la técnica de una funcionalidad NCO media  $\geq 1$ , preferiblemente  $\geq 2$  individualmente o en mezclas discrecionales entre sí, siendo irrelevante si estas se preparan según procedimientos con fosgeno o sin fosgeno. Estas pueden presentar también estructuras iminooxadiazindiona, isocianurato, uretdiona, uretano, alofanato, biuret, urea, oxadiazintrona, oxazolindiona, acilurea y/o carbodiimida. Los poliisocianatos se pueden usar entre sí individualmente o en mezclas discrecionales.

Se prefieren usar isocianatos del grupo de representantes alifáticos o cicloalifáticos, presentando estos un esqueleto base de carbono (sin los grupos NCO contenidos) de 3 a 30, preferiblemente de 4 a 20 átomos de carbono.

- 20 Compuestos especialmente preferidos del componente b) corresponden al tipo citado previamente con grupos NCO unidos alifática y/o cicloalifáticamente como, por ejemplo, bis-(isocianatoalquil)éteres, bis- y tris-(isocianatoalquil)bencenos, -toluenos, así como -xilenos, propanodisocianatos, butanodisocianatos, pentanodisocianatos, hexanodisocianatos (por ejemplo, hexametilendiisocianato, HDI), heptanodisocianatos, octanodisocianatos, nonanodisocianatos (por ejemplo, trimetil-HDI (TMDI) por lo general como mezcla de isómeros 2,4,4- y 2,2,4), nonanotrisocianatos (por ejemplo, 4-isocianatometil-1,8-octandiisocianato), decanodisocianatos, decanotrisocianatos, undecanodisocianatos, undecanotrisocianatos, dodecanodisocianatos, dodecanotrisocianatos, 1,3- así como 1,4-bis-(isocianatometil)ciclohexanos ( $H_6XDI$ ), 3-isocianatometil-3,5,5-trimetilciclohexilisocianato (isoforondiisocianato, IPDI), bis-(4-isocianatociclohexil)metano ( $H_{12}MDI$ ) o bis-(isocianatometil)norbornano (NBDI).

- 30 Son compuestos muy especialmente preferidos del componente b) hexametilendiisocianato (HDI), trimetil-HDI (TMDI), 2-metilpentano-1,5-diisocianato (MPDI), isoforondiisocianato (IPDI), 1,3- así como 1,4-bis(isocianatometil)ciclohexano ( $H_6XDI$ ), bis(isocianatometil)-norbornano (NBDI), 3(4)-isocianatometil-1-metilciclohexilisocianato (IMCI) y/o 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano ( $H_{12}MDI$ ) o mezclas de estos isocianatos. Otros ejemplos son derivados de los diisocianatos previos con estructura de uretdiona, isocianurato, uretano, alofanato, biuret, iminooxadiazindiona y/o oxadiazintrona con más de dos grupos NCO.

- 35 La cantidad de poliisocianatos b) en la preparación de poliuretanoideas es preferiblemente de 1,0 a 3,5 mol, con especial preferencia de 1,0 a 3,3 mol y con muy especial preferencia de 1,0 a 3,0 mol, referido respectivamente a la cantidad de compuestos de componente policarbonatopoliol a).

- 40 Las poliuretanoideas pueden presentar unidades que se basa en al menos una diamina o un aminoalcohol como componente de estructura y sirven como alargadores de cadena c).

- 45 Tales alargadores de cadena c) son, por ejemplo, di- o poliaminas así como hidrazidas, por ejemplo, hidracina, etilendiamina, 1,2- y 1,3-diaminopropano, 1,4-diaminobutano, 1,6-diaminohexano, isoforondiamina, mezcla de isómeros de 2,2,4- y 2,4,4- trimetilhexametildiamina, 2-metilpentametildiamina, dietilentriamina, 1,3- y 1,4-xililendiamina, a,a,a',a'-tetrametil-1,3- y -1,4-xililendiamina y 4,4'-diaminodiecilohexilmetano, dimetilendiamina, dihidrazida de ácido adípico, 1,4-bis(aminometil)ciclohexano, 4,4'-diamino-3,3'-dimetildiecilohexil-metano y otros di- y tetraalquil ( $C_1$ - $C_4$ )-diciclo-hexilmetanos, por ejemplo 4,4'-diamino-3,5-dietil-3',5'-diisopropildiecilohexilmetano.

- 50 Como diaminas o aminoalcoholes se tienen en cuenta por lo general diaminas o aminoalcoholes de bajo peso molecular, que contiene hidrógeno activo con distinta reactividad frente a grupos NCO, como compuestos que presentan además de un grupo amino primario también grupos amino secundarios o además de un grupo amino (primario o secundario) también grupos OH. Ejemplos de estos son aminas primarias o secundarias como 3-amino-1-metilaminopropano, 3-amino-1-etilaminopropano, 3-amino-1-ciclohexilaminopropano, 3-amino-1-metilaminobutano, adicionalmente aminoalcoholes, como N-aminoetilanolamina, etanolamina, 3-aminopropanol, neopentanolamina y con especial preferencia dietanolamina.

El componente c) de poliuretanoideas se puede usar en la preparación como alargador de cadena.

La cantidad de componente c) en la preparación de poliuretanoúreas es preferiblemente de 0,1 a 1,5 mol, con especial preferencia de 0,2 a 1,3 mol, de forma particular de 0,3 a 1,2 mol, referido respectivamente a la cantidad de compuestos del componente a).

5 En una forma de realización adicional las poliuretanoúreas comprenden adicionalmente unidades que se basan en al menos un poliol d) adicional como componente de estructura.

Los polioles d) de bajo peso molecular usados para la estructura de poliuretanoúreas provocan por lo general un refuerzo y/o una ramificación de la cadena de polímero. El peso molecular es normalmente de 62 a 500 g/mol, con especial preferencia de 62 a 400 g/mol, de forma particular de 62 a 200 g/mol.

10 Polioles adecuados pueden contener grupos alifáticos, alicíclicos o aromáticos. Son de citar aquí, por ejemplo, los polioles de bajo peso molecular con hasta 20 átomos de carbono por molécula, como por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, 1,2-propanodiol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, 1,3-butilenglicol, ciclohexandiol, 1,4-ciclohexanodimetanol, 1,6-hexanodiol, neopentilglicol, hidroquinondihidroxietiléter, bisfenol A (2,2-bis(4-hidroxifenil)propano), bisfenol A hidrogenado (2,2-bis(4-hidroxiciclohexil)propano), así como trimetilolpropano, glicerina o pentaeritritol y mezclas de estos y dado el caso también polioles de bajo peso molecular adicionales.

15 También se pueden usar esteroides como, por ejemplo, éster de ácido  $\alpha$ -hidroxibutil- $\epsilon$ -hidroxil-caproico, éster de ácido  $\omega$ -hidroxihexil- $\gamma$ -hidroxibutírico, éster ( $\beta$ -hidroxietílico) de ácido adípico o éster bis( $\beta$ -hidroxietílico) de ácido tereftálico.

20 La cantidad de componente d) en la preparación de poliuretanoúreas es preferiblemente de 0,05 a 1,0 mol, con especial preferencia de 0,05 a 0,5 mol, de forma particular de 0,1 a 0,5 mol, referido respectivamente a la cantidad de compuestos de componente policarbonatopolíol a).

La reacción del componente b) que contiene isocianato con los compuestos a), c) y dado el caso d) con funcionalidad hidroxil o amino se realiza normalmente manteniendo un ligero exceso de NCO frente a los compuestos hidroxil o amino reactivos. En el momento final de la reacción permanecen siempre restos de isocianato activo al alcanzar una viscosidad final. Estos restos deben bloquearse sin que tenga lugar una reacción con cadenas de polímero grandes. Una reacción de este tipo conduce a la reticulación tridimensional y gelificación de la mezcla de reacción. Ya no es posible el procesamiento de una solución de este tipo. Normalmente las mezclas de reacción contienen grandes cantidades de alcoholes. Estos alcoholes bloquean en el periodo de varias horas de reposo o agitación de la mezcla de reacción a temperatura ambiente los grupos isocianato que aún quedan.

25

Si se bloquease en la preparación de poliuretanoúreas el contenido en isocianato restante, estos presentan también monómeros como componente de estructura e), que se encuentran respectivamente en los extremos de cadena y la rematan.

30

Estos componentes de estructura e) se derivan por un lado de compuestos reactivos con grupos NCO monofuncionales, como monoaminas, de forma particular de aminas monosecundarias o monoalcoholes. Son de citar aquí por ejemplo etanol, n-butanol, etilenglicol-monobutiléter, 2-etilhexanol, 1-octanol, 1-dodecanol, 1-hexadecanol, metilamina, etilamina, propilamina, butilamina, octilamina, laurilamina, estearilamina, isononiloxipropilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, dibutilamina, n-metilaminopropilamina, dietil(metil)aminopropilamina, morfolina, piperidina y derivados sustituidos adecuados de los mismos.

35

Debido a que los componentes de estructura e) se usan esencialmente en las poliuretanoúreas para reducir el exceso de NCO, la cantidad requerida depende esencialmente de la cantidad del exceso de NCO y no se puede especificar en general.

40

Se prefiere durante la síntesis evitar los componentes de estructura e). El isocianato aún no reaccionado se hace reaccionar a este respecto preferiblemente con los alcoholes disolventes contenidos en muy altas concentraciones dando uretanos terminales.

45 Para la preparación de soluciones de poliuretano de acuerdo con la invención se hace reaccionar los componentes de policarbonatopolíol a), el poliisocianato b) y dado el caso el poliol d) en la masa fundida o en solución entre sí, hasta que todos los grupos hidroxilo se consumen.

La estequiometría usada a este respecto entre los componentes individuales que toman parte en la reacción resulta de las relaciones de cantidad citadas previamente.

50 La reacción se realiza a una temperatura preferiblemente de 60 a 110 °C, con especial preferencia de 75 a 110 °C, de forma particular de 90 a 110 °C, prefiriéndose temperaturas de 110 °C debido a la velocidad de la reacción. Se pueden aplicar igualmente temperaturas mayores, pero se da en el caso individual y en función de los componentes individuales usados se da el riesgo de que aparezcan procesos de degradación y coloreamientos en el polímero que se genera.

55 En el prepolímero de isocianato y todos los componentes que presentan grupos hidroxilo se prefiere la reacción en masa fundida, pero se da el riesgo de que se llegue a viscosidades demasiado altas de las mezclas reaccionadas. En

estos casos se recomienda también incorporar disolventes. Deberían estar contenidos disolventes en la medida de lo posible en no más de aproximadamente 50 % en peso, ya que de otro modo la dilución ralentiza claramente la velocidad de la reacción.

- 5 En la reacción de componentes que presentan grupos isocianato y grupos hidroxilo puede realizarse la reacción en la masa fundida en un periodo de tiempo de 1 hora a 24 horas. Pequeñas adiciones de cantidades de disolvente conducen a un alargamiento encontrándose los periodos de tiempo de reacción en los mismos periodos de tiempo.

- 10 La secuencia de adición o de reacción de los componentes individuales puede oscilar de la secuencia indicada previamente. Esto puede ser de forma particular ventajoso si las propiedades mecánicas de los recubrimientos que se pueden preparar a partir de poliuretano urea deben ser modificadas. Si se hace reaccionar por ejemplo todos los componentes que presentan grupos hidroxilo al mismo tiempo, se genera una mezcla de segmentos duros y blandos. Si se añade por ejemplo el polioli de bajo peso molecular tras el componente policarbonatopolioli, se obtienen bloques definidos, lo que puede conllevar otras propiedades de los recubrimientos resultantes. La presente invención no se ve limitada por tanto a una determinada secuencia de adición o reacción de los componentes individuales.

- 15 Después de estas etapas de reacción se puede añadir más disolvente y diamina de alargamiento de cadena dado el caso disuelta o bien aminoalcohol de alargamiento de cadena disuelto (componente (c)).

- 20 La adición posterior del disolvente se realiza preferiblemente en etapas para no ralentizar la reacción de forma innecesaria, lo que pasaría en una adición completa de la cantidad de disolvente, por ejemplo al comienzo de la reacción. Además con un alto contenido en disolvente al comienzo de la reacción va unida una temperatura relativamente baja, lo que es condicionado por el tipo de disolvente. También esto conduce a una ralentización de la reacción.

Tras alcanzar la viscosidad final se pueden bloquear los restos que aún quedan de NCO mediante una amina alifática monofuncional. Se bloquea preferiblemente los grupos isocianato que aún quedan mediante reacción con los alcoholes contenidos en la mezcla de disolvente.

- 25 Las poliuretano ureas de acuerdo con la invención pueden contener además para el fin de uso pretendido respectivo componentes y aditivos habituales.

Un ejemplo de esto son principios activos farmacológicos y aditivos, que favorecen la liberación de principios activos farmacológicos ("aditivos de elución de fármaco"). Una forma de realización preferida prevé que la poliuretano urea contenga principios activos farmacológicos.

- 30 Principios activos farmacológicos que se pueden usar en recubrimientos en artículos médicos son, por ejemplo, agentes tromboresistentes, agentes antibióticos, agentes antitumor, hormonas de crecimiento, agentes antivirales, agentes antiangiogénicos, agentes angiogénicos, agentes antimitóticos, agentes que inhiben la inflamación, agentes que regulan el ciclo celular, agentes genéticos, hormonas, así como sus homólogos, derivados, fragmentos, sales farmacéuticas y combinaciones de los mismos.

- 35 Ejemplos específicos de principios activos farmacológicos incluyen por tanto agentes tromboresistentes (no trombogénicos) u otros agentes para la supresión de una trombosis aguda, estenosis o restenosis tardía de arterias. Estos son, por ejemplo, heparina, estreptoquinasa, uroquinasa, activadores del plasminogén de tejidos, agentes anti-tromboxano-B<sub>2</sub>; anti-B-tromboglobulina, prostaglandina-E, aspirina, dipiridamol, agentes anti-tromboxano-A<sub>2</sub>, anticuerpos monoclonales murinos 7E3, triazopirimidina, ciprosteno, hirudina, ticlopidina, nicorandilo y similares.

- 40 Se puede usar un factor de crecimiento igualmente como un principio activo farmacológico, para suprimir hiperplasia fibromuscular subíntima en las posiciones de estenosis arterial, o bien se puede usar cualquier otro inhibidor discrecional del crecimiento celular en la posición de estenosis.

- 45 El principio activo farmacológico puede componerse también de un vasodilatador para actuar contra vasoespasmo. A este respecto pueden tratarse, por ejemplo, de un agente antiespasma como papaverina. El principio activo farmacológico puede ser un agente vasoactivo como antagonistas de calcio o agonistas o antagonistas de calcio o agonistas  $\alpha$ - y  $\beta$ -adrenérgicos. Adicionalmente el principio activo farmacológico puede ser un adhesivo biológico como cianoacrilato de calidad medicinal o fibrina.

- 50 El principio activo farmacológico puede ser además un agente antineoplástico como 5-fluorouracilo, preferiblemente con un vehículo de liberación controlada para el agente, por ejemplo, para la aplicación de un agente antineoplástico de liberación controlada duradero en una posición tumoral.

El principio activo farmacológico puede ser un antibiótico, preferiblemente en combinación con un vehículo de liberación controlada para la liberación duradera desde el recubrimiento de un artículo médico en un foco de infección localizado dentro del cuerpo. De forma similar el principio activo farmacológico puede contener esteroides para el fin de la supresión de una inflamación en tejidos localizados o por otros motivos.

Ejemplos específicos de principios activos farmacológicos adecuados comprenden:

(a) heparina, sulfato de heparina, hirudina, ácido hialurónico, sulfato de condroitina, sulfato de dermatán, sulfato de queratán, agentes líticos, incluyendo uroquinasa y estreptoquinas, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados y sales farmacéuticas de los mismos;

5 (b) agentes antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, vacomicinas, aminoglicósidos, quinolonas, polimixinas, eritromicinas; tetraciclinas, cloranfenicoles, clindamicinas, lincomicinas, sulfonamidas, sus homólogos, análogos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos;

10 (c) paclitaxel, docetaxel, inmunosupresores como sirolimus o los derivados de limus relacionados con sirolimus como, por ejemplo, everolimus, biolimus A9, tacrolimus o zotarolimus, agentes alquilantes incluyendo medcloretnamina, cloroambucilo, ciclofosfamida, mefalán e ifosfamida; antimetabolitos incluyendo metotrexato, 6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo y citarabina; alcaloides de plantas incluyendo vinblastina; vicristina y etopósido; antibióticos incluyendo doxorubicina, daunomicina, bleomicina y mitomicina; nitrosurea incluyendo carmustina y lomustina; iones inorgánicos incluyendo cisplatina; modificadores de la reacción biológicos incluyendo interferona; agentes angiostáticos y agentes endostáticos; enzimas incluyendo ácido aspárgico; y hormonas incluyendo tamoxifén y flutamida, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos;

(d) agentes antivirales como amantadina, rimantadina, rabavirina, idoxuridina, vidarabina, trifluridina, aciclovir, ganciclovir, zidovudina, fosfonoformatos, interferonas, sus homólogos, análogos, fragmentos, derivados, sales farmacéuticas y mezclas de los mismos; y

20 (e) agentes antiinflamatorias como, por ejemplo, ibuprofeno, dexametasona o metilprednisolona.

Es objeto de la invención adicionalmente un sustrato con un recubrimiento de base aplicado sobre el mismo de una poliuretanoúrea de acuerdo con la invención.

Preferiblemente se puede aplicar sobre el recubrimiento de base un recubrimiento de cobertura de un poliuretanoúrea de acuerdo con la invención que se diferencia en sus propiedades químicas y/o físicas del recubrimiento de base.

De forma particular el recubrimiento de base puede contener un principio activo farmacológico.

30 El recubrimiento de cobertura puede contener una concentración claramente menor de principio activo que el recubrimiento de base, es decir, por ejemplo, menos del 10 % de la cantidad de principio activo del que está contenido por unidad de volumen en el recubrimiento de base. Se prefiere especialmente que el recubrimiento de cobertura se encuentre libre de principio activo o casi libre de principio activo. Mediante la presencia del recubrimiento de cobertura se ralentiza la administración del principio activo desde el recubrimiento de base.

Una forma de realización especialmente preferida del sustrato de acuerdo con la invención prevé que el recubrimiento de base presente un espesor de capa de 5 a 20  $\mu\text{m}$  y/o el recubrimiento de cobertura presente un espesor de capa de 0,5 a 10  $\mu\text{m}$ .

35 El sustrato puede tratarse de forma particular de un artículo médico.

40 La designación "artículo médico" se entiende en sentido amplio en el marco de la presente invención. Ejemplos adecuados no limitantes para artículos médicos son lentes de contacto; cánulas; catéteres, por ejemplo catéteres urológicos como catéteres de vejiga o catéteres de uréteres; catéteres de vena central; catéteres venosos o catéteres de admisión o expulsión; globos de dilatación; catéteres para la angioplastia y la biopsia; catéteres que se usan para la incorporación de una prótesis endovascular, de un filtro de injerto o de un filtro de cava; catéteres de globo u otros equipos médicos elásticos; equipos de endoscopia; equipos de laringoscopia; equipos traqueales como tubos endotraqueales, equipos para respiración y otros equipos para succión en la tráquea; catéteres de lavado broncoalveolar; catéteres que se usan en la angioplastia coronaria; guías, dispositivos de entrada y similares; injertos de vasos; piezas de marcapasos; implantes cocleares; conductos para implantes en dientes para el aporte de alimentos, conductos de drenaje; y alambres de guía.

45 Adicionalmente se pueden usar las poliuretanoúreas de acuerdo con la invención para la preparación de recubrimientos, por ejemplo, para guantes, prótesis endovasculares y otros implantes; conductos sanguíneos extracorporales; membranas, por ejemplo para la diálisis; filtros de sangre; equipos para la ayuda circulatoria; material de vendaje para la curación de heridas; bolsas de orina y bolsas estomacales. Se incluyen también 50 implantes que contienen un agente médico efectivo, como agentes médicamente efectivos para prótesis endovasculares o para superficies balón o para contraceptivos.

Con muy especial preferencia se trata el artículo médico de un artículo implantable y de forma particular de una prótesis endovascular.

Aún otro objeto de la invención es una estructura en capas que comprende al menos una capa que contiene principio activo de una poliuretanoúrea de acuerdo con la invención y al menos una capa sin principio activo de una poliuretanoúrea de acuerdo con la invención.

- 5 Es igualmente objetivo de la invención un procedimiento para el recubrimiento de un sustrato, en el que se aplica sobre el sustrato al menos una capa de una poliuretanoúrea de acuerdo con la invención.

Preferiblemente se aplica a este respecto sobre el sustrato un recubrimiento de base de una poliuretanoúrea que contiene principio activo y sobre el recubrimiento de base un recubrimiento de cobertura de una poliuretanoúrea sin principio activo.

#### Ejemplos:

- 10 La invención se aclara a continuación de forma detallada en función de los ejemplos.

#### Procedimientos:

La determinación del contenido en NCO de las resinas descritas en los ejemplos y ejemplos comparativos se realizó mediante valoración según la norma DIN EN 11909.

- 15 La determinación del contenido en partículas sólidas se realizó según la norma DIN-EN ISO 3251. A tal efecto se secaron de 1 a 1,5 g de solución de poliuretanoúrea a 50 °C aproximadamente durante 17 h en la estufa de vacío hasta peso constante.

Los datos de cantidades indicados en % se entienden, en tanto no se indique otra cosa, como % en peso y se refieren a la solución de poliuretanoúrea orgánica obtenida.

Los índices de OH se determinaron según la norma DIN 53240.

- 20 Las medidas de viscosidad se llevaron a cabo con el reómetro Physics MCR 51 de la compañía Anton Paar GmbH, Ostfildern, Alemania.

#### Sustancias usadas y abreviaturas:

- |    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | Desmophen C2200              | polycarbonatopoliol, índice de OH 56 mg de KOH/g, peso molecular numérico medio 2000 g/mol (Bayer Material Science AG, Leverkusen, DE)                                                                                                                                                   |
| 25 | Poliéter LB 25:              | poliéter monofuncional basado en óxido de etileno/óxido de propileno peso molecular numérico medio 2250 g/mol, índice de OH 25 mg de KOH/g (Bayer Material Science AG, Leverkusen, DE)                                                                                                   |
|    | Alcohol TCD DM               | 3(4),8(9)-bis(hidroximetil)-tríciclo(5.2.1.0/2.6)decano/triciclododecandimetanol, Celanese Corp., Dallas, EEUU                                                                                                                                                                           |
| 30 | Sirolimus:                   | sirolimus (de <i>Streptomyces hygroscopicus</i> ; CAS: 53123-88-9; Poli Industria Chimica S.p.A; Rozzano, Italia)                                                                                                                                                                        |
|    | Prótesis endovascular usada: | prótesis endovascular CoCr para indicación coronaria de la serie de prótesis endovasculares proKinetik de Biotronik (Berlín, Alemania) sin el recubrimiento de carburo de Si en serie, de 18 mm de longitud con 60 µm de grosor de pared y una superficie total de 76,56 mm <sup>2</sup> |
| 35 |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### Ejemplo 1:

Preparación de un polycarbonatodiol cicloalifático basado en alcohol TCD DM con un peso molecular numérico medio de 1.300 g/mol.

- 40 En un reactor de presión de 16 l con equipo de destilación, agitador y depósito se dispusieron 5436 g de alcohol TCD DM con 1,2 g de acetilacetato de itrio (III) así como 3810 g de carbonato de dimetilo a 80 °C. A continuación se calentó en atmósfera de nitrógeno la mezcla de reacción en 2 h hasta 135 °C y ahí se mantiene con agitación durante 24 h, aumentando la presión hasta 6,3 bar (absolutos). Después se enfrió hasta 60 °C y se aireó. Luego se separó el producto de escisión metanol en la mezcla con carbonato de dimetilo por destilación, aumentando la temperatura por etapas a 150 °C. Se agitó luego otras 4 horas a 150 °C, a continuación hasta 180 °C y luego se agitó otras 4 h a 180 °C. Luego se redujo la temperatura a 90 °C y se condujo una corriente de nitrógeno (5 l/h) por la mezcla de reacción, mientras que se reducía la presión hasta 20 mbar. Luego se aumentó la temperatura en el periodo de 4 h hasta 180 °C y ahí se mantuvo durante 6 h. A este respecto se realizó la separación posterior de metanol en la mezcla con carbonato de dimetilo de la mezcla de reacción.

- 50 Tras aireación y enfriamiento del preparado de reacción hasta temperatura ambiente, se obtuvo un polycarbonatodiol amarillento, sólido con los siguientes datos característicos:

$M_n = 1.290 \text{ g/mol}$ ; índice de OH = 87 mg de KOH/g;

**Ejemplo 2:** (de acuerdo con la invención)

Se hicieron reaccionar 97,8 g de Desmophen C 2200, 63,6 g de policarbonatodiol del ejemplo 1 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano ( $H_{12}$ MDI) a 110 °C durante 4 horas hasta un contenido en NCO constante de 3,3 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 335 g de tolueno y 185 g de iso-propanol. Se añadieron a temperatura ambiente una solución de 12,6 g de isoforondiamina en 92,0 g de 1-metoxipropanol-2. Finalizada la formación del peso molecular y conseguido el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 15 horas a temperatura ambiente, para bloquear el contenido en isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvo 833,8 g de una solución de poliuretano urea al 27,0 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 46400 mPas a 23° C.

**Ejemplo 3:** (comparativo)

Este ejemplo describe la síntesis de un recubrimiento hidrófobo sin adición del policarbonatodiol del ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 195,4 g de Desmophen C 2200 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano ( $H_{12}$ MDI) a 110 °C durante 17 horas hasta un contenido en NCO constante de 2,8 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. Se añadieron a temperatura ambiente una solución de 11,5 g de isoforondiamina en 85,0 g de 1-metoxipropanol-2. Finalizada la formación del peso molecular y conseguido el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 20 horas a temperatura ambiente, para bloquear el contenido en isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvo 889,7 g de una solución de poliuretano urea al 29,3 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 24600 mPas a 23 °C.

**Ejemplo 4:** (comparativo)

Este ejemplo describe la síntesis de un recubrimiento hidrófobo sin adición del policarbonatodiol del ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 195,4 g de Desmophen C 2200, 40,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano ( $H_{12}$ MDI) durante 19 h a 110 °C hasta un contenido en NCO constante de 2,2 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 350 g de tolueno y 200 g de iso-propanol. Se añadieron a temperatura ambiente una solución de 12,0 g de isoforondiamina en 100 g de 1-metoxipropanol-2. Finalizada la formación del peso molecular y conseguido el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 4 horas, para bloquear el contenido en isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvo 945,2 g de una solución de poliuretano urea al 31,6 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 19300 mPas a 23 °C.

**Ejemplo 5:** (comparativo)

Este ejemplo describe la síntesis de un recubrimiento hidrófobo sin adición del policarbonatodiol del ejemplo 1.

Se hicieron reaccionar 97,8 g de Desmophen C 2200, 63,6 g de policarbonatodiol del ejemplo 1, 30,0 g de LB 25 y 47,8 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano ( $H_{12}$ MDI) a 110 °C durante 2 horas hasta un contenido en NCO constante de 2,6 %. Se dejó enfriar y se diluyó con 335 g de tolueno y 185 g de iso-propanol. Se añadieron a temperatura ambiente una solución de 12,0 g de isoforondiamina en 94,0 g de 1-metoxipropanol-2. Finalizada la formación del peso molecular y conseguido el intervalo de viscosidad deseado se agitó otras 15 horas, para bloquear el contenido en isocianato residual con iso-propanol. Se obtuvo 865,2 g de una solución de poliuretano urea al 31,0 % en tolueno/iso-propanol/1-metoxipropanol-2 con una viscosidad de 33300 mPas a 23 °C.

**Ejemplo 6:** (comparativo)

Se hicieron reaccionar 586,2 g de Desmophen C 2200, 21,6 g de butandiol-1,4 y 141,3 g de 4,4'-bis(isocianatociclohexil)metano ( $H_{12}$ MDI) durante 140 min a 150° C. Se vertió la mezcla de reacción caliente en una columna precalentada a 80 °C y se conservó durante 2 h a 90 °C en estufa de secado. Tras enfriamiento se obtiene un producto sólido, que se debe absorber para el recubrimiento de prótesis endovasculares en disolvente. A tal efecto se recogen 30 g del producto sólido obtenido y 70 g de mezcla de tolueno/isopropanol (tolueno al 64 % en peso, isopropanol al 36 % en peso) y se agita durante 4 h a temperatura ambiente. Se obtiene una solución transparente sin componentes no disueltos con una viscosidad de 640 mPas a 23 °C.

**Ejemplo 7:** preparación de la solución de recubrimiento para el recubrimiento de prótesis endovascular

La solución madre de poliuretano del ejemplo 2 con una proporción de polímero de 27,0 % en peso se diluyó con una mezcla de tolueno al 54 % y 2-propanol al 46 % en una relación de 1:80, de modo que se consiguiese una proporción de polímero de ~ 0,34 % en peso. Se incorporaron a la solución diluida 15 % en peso del principio activo (sirolimus o paclitaxel) referido a la masa de polímero como solución metanólica (~5 mg/ml). A tal efecto se pesaron para una solución de recubrimiento 0,5 g de solución madre de poliuretano en un matraz Erlenmeyer y se incorporaron 40 g de la mezcla de tolueno/2-propanol para la dilución con agitación. A continuación se disolvieron 20 mg de paclitaxel o sirolimus en 4 ml de metanol y se añadieron igualmente con agitación.

De igual forma se diluyeron las soluciones madre de poliuretano de los ejemplos 3, 4, 5 y 6 y se adicionó 15 % en peso del principio activo referido a la masa de polímero.

**Ejemplo 8:** procedimiento general para el recubrimiento de prótesis endovascular

a) Sistema de una capa

- 5 Antes del recubrimiento se purificaron las prótesis endovasculares con cloroformo en baño de ultrasonidos. A continuación se observaron las prótesis endovasculares purificadas por microscopio óptico y dado el caso se purificaron de nuevo. La masa de partida de las prótesis endovasculares no recubiertas se determinó con ayuda de un equipo de ultramicropesaje.

- 10 Las prótesis endovasculares se recubrieron con ayuda de un dispositivo de recubrimiento por pulverización. La técnica de recubrimiento se basa en que se atomizaba una solución de recubrimiento según el ejemplo 7 mediante aire a presión en una boquilla con una presión de pulverización de 0,3 a 0,5 bar. El diámetro interior de la boquilla de pulverización usada puede alcanzar de 0,1 a 3 mm. La prótesis endovascular que se va a recubrir se encuentra a este respecto en un soporte, que se posiciona en el chorro de pulverización y la prótesis endovascular gira en torno a su eje longitudinal. La distancia entre la prótesis endovascular y la boquilla puede ser de 10 y 100 nm. El progreso del procedimiento de recubrimiento se determina a este respecto mediante pesada de la prótesis endovascular y la diferencia frente a las masas de partida. Tras completarse el recubrimiento se secan las prótesis endovasculares a 40 °C entre 12 h y 24 h en la estufa de vacío a una presión de aproximadamente 10 mbar.

b) Sistema multicapa

- 20 Una primera capa base se compone de soluciones madre de polímero diluidas descritas en el ejemplo 7 (preparadas a partir de soluciones de poliuretano de los ejemplos 2 a 6), a las que se añadieron las cantidades citadas en el ejemplo 7 de sirolimus. Se recubrieron prótesis endovasculares, como se describen en el párrafo precedente, con estas soluciones de poliuretano que contienen principio activo y se secaron como se indicó. Sobre el recubrimiento de poliuretano que contiene principio activo seco se aplicaron luego en un segundo paso las soluciones de poliuretano diluidas puras del ejemplo 7 sin proporción de sirolimus como capa de cobertura y se secaron igualmente como se indicó. Como capa de cobertura se tomó respectivamente la misma solución de poliuretano, que se usó también como matriz que contiene principio activo.

c) Determinación del espesor de capa

- 30 Se llevaron a cabo mediante microscopio láser confocal (Olympus LEXT OLS 300) medidas en prótesis endovasculares recubiertas de la forma descrita para la determinación del espesor de capa de capas de polímero-principio activo aplicadas. En las masas de recubrimiento de base seleccionadas de 1000 - 1100 µg se encuentra en distintos puntos de medida en una prótesis endovascular espesores de capa de 6 µm a 14 µm. Un espesor de capa con una masa de recubrimiento de 100 µg da un espesor de capa de 1,2 µm a 1,4 µm. Espesores de capa con una masa de recubrimiento de 700 µg dan espesores de capa de 8 µm a 9 µm.

**Ejemplo 9:** procedimiento general para el estudio de liberación de medicamentos

- 35 Las prótesis endovasculares recubiertas según el ejemplo 8 se aplisaron sobre un catéter de globo (catéter de globo de Stentsystem Lektan 3.0/20, Quelle Biotronik, Berlín, Alemania). La prótesis endovascular aplisada se sumergió respectivamente en un vial de vidrio desplazable con una tapa atornillada, en la que se dispusieron 2 ml de una solución de NaCl<sub>[ac]</sub> al 0,9 % aclimatada a 37 °C (contiene también 0,05 % en peso de detergente no iónico Brij 35 así como 3 mg/l de antioxidante BHT (butilhidroxitolueno)), y luego se dilata con ayuda de una bomba manual (Guidant, Boston Scientific) a una presión de 10 bar. El vial de vidrio se cerró y se agitó con un agitador (IKA MS 3 basic) a 37 °C lentamente. Después de un tiempo definido previamente se extrajo la prótesis endovascular del medio de elución y se secó en un paño de celulosa. A continuación se incorporó de nuevo la prótesis endovascular a un vial con 2 ml de medio de elución y se agitó a 37 °C.

- 45 La determinación de la cantidad de principio activo liberada se llevó a cabo con ayuda de un equipo HPLC (Knauer Berlín; detector UV K-2501; bomba de HPLC K-1001; Solvent-Organizer K-1500; muestreador automático 3800 de Smartline; estufa Jet Stream, columna Eurospher-100, C18, 120 x 4 mm). Con un flujo de 1 ml/min se usó para sirolimus una mezcla de agua pura y acetonitrilo (35/65; v/v) como diluyente, por el contrario para paclitaxel se usó una mezcla de acetonitrilo y una solución de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> acuosa (pH = 3,5) (50/50, v/v). El detector UV se ajustó durante la medida a 254 nm de longitud de onda de medida.

50 **Ejemplo 10:** resultado de los estudios de liberación

- 55 Es objetivo de la invención el desarrollo de un recubrimiento de prótesis endovascular, que libera durante varias semanas de forma continua el principio activo sirolimus. A tal efecto se prepararon según los protocolos de los ejemplos 7 a 9 prótesis endovasculares, que contienen además de una capa de poliuretano que contiene el principio activo como recubrimiento de base adicionalmente también cantidades crecientes de capa de cobertura de poliuretano sin principio activo. Las tablas citadas a continuación contienen las tasas de liberación de sirolimus de

recubrimientos de poliuretano que contienen principio activo sin recubrimiento de cobertura sin principio activo así como con masas crecientes en capas de cobertura sin principio activo.

Para cada recubrimiento se muestran dos tablas y gráficos: la liberación de cantidad absoluta de sirolimus así como la liberación como proporción en porcentaje de sirolimus usado. Los valores incluyen las cantidades liberadas acumulativas respecto a cada punto temporal.

5

#### 1. Prótesis endovasculares con recubrimiento de poliuretano del ejemplo 2 (de acuerdo con la invención)

|                         | Recubrimiento de base<br>( $\mu\text{g}$ ) | Sirolimus ( $\mu\text{g}$ ) | Recubrimiento de<br>cobertura ( $\mu\text{g}$ ) |
|-------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|
| Prótesis endovascular 1 | 1058                                       | 158,7                       | 0                                               |
| Prótesis endovascular 2 | 1081                                       | 162,15                      | 108                                             |
| Prótesis endovascular 3 | 1063                                       | 159,45                      | 311                                             |
| Prótesis endovascular 4 | 1113                                       | 166,95                      | 504                                             |
| Prótesis endovascular 5 | 1048                                       | 157,2                       | 714                                             |

| Tiempo<br>(h) | Prótesis<br>endov. 1<br>Suma<br>abs. ( $\mu\text{g}$ ) | Tiempo<br>(h) | Prótesis<br>endov. 2<br>Suma<br>abs. ( $\mu\text{g}$ ) | Tiempo<br>(h) | Prótesis<br>endov. 3<br>Suma<br>abs. ( $\mu\text{g}$ ) | Tiempo<br>(h) | Prótesis<br>endov. 4<br>Suma<br>abs. ( $\mu\text{g}$ ) | Tiempo<br>(h) | Prótesis<br>endov. 5<br>Suma<br>abs. ( $\mu\text{g}$ ) |
|---------------|--------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| 0             | 0                                                      | 0             | 0                                                      | 0             | 0                                                      | 0             | 0                                                      | 0             | 0                                                      |
| 0,33          | 9,836                                                  | 0,33          | 1,836                                                  | 0,33          | 0,704                                                  | 0,33          | 0,204                                                  | 0,33          | 0,152                                                  |
| 0,67          | 14,324                                                 | 0,67          | 2,508                                                  | 0,67          | 1,024                                                  | 0,67          | 0,32                                                   | 0,67          | 0,268                                                  |
| 1             | 17,924                                                 | 1             | 3,036                                                  | 1             | 1,208                                                  | 1             | 0,476                                                  | 1             | 0,372                                                  |
| 1,5           | 22,64                                                  | 1,5           | 3,744                                                  | 1,5           | 1,572                                                  | 1,5           | 0,648                                                  | 1,5           | 0,52                                                   |
| 2             | 26,016                                                 | 2             | 4,644                                                  | 2             | 1,992                                                  | 2             | 0,86                                                   | 2             | 0,664                                                  |
| 3             | 32,132                                                 | 3             | 5,948                                                  | 3             | 2,632                                                  | 3             | 1,184                                                  | 3             | 0,876                                                  |
| 4             | 37,132                                                 | 4             | 7,12                                                   | 4             | 3,248                                                  | 4             | 1,512                                                  | 4             | 1,14                                                   |
| 5             | 41,164                                                 | 5             | 8,252                                                  | 5             | 3,832                                                  | 5             | 1,84                                                   | 5             | 1,388                                                  |
| 6             | 44,652                                                 | 6             | 9,312                                                  | 6             | 4,396                                                  | 6             | 2,196                                                  | 6             | 1,608                                                  |
| 7             | 47,864                                                 | 7             | 10,324                                                 | 7             | 4,98                                                   | 7             | 2,496                                                  | 7             | 1,848                                                  |
| 9             | 53,184                                                 | 9             | 12,18                                                  | 9             | 6,056                                                  | 9             | 3,128                                                  | 9             | 2,32                                                   |
| 11            | 57,876                                                 | 11            | 14,024                                                 | 11            | 7,148                                                  | 11            | 3,756                                                  | 11            | 2,82                                                   |
| 13            | 61,98                                                  | 13            | 15,68                                                  | 13            | 8,104                                                  | 13            | 4,384                                                  | 13            | 3,256                                                  |
| 16            | 66,528                                                 | 16            | 18,204                                                 | 16            | 9,52                                                   | 16            | 5,368                                                  | 16            | 3,904                                                  |
| 19            | 70,744                                                 | 19            | 20,488                                                 | 19            | 10,852                                                 | 19            | 6,32                                                   | 19            | 4,612                                                  |
| 22            | 74,212                                                 | 22            | 22,816                                                 | 22            | 12,304                                                 | 22            | 7,28                                                   | 22            | 5,364                                                  |

# ES 2 527 621 T3

(continuación)

|     |         |     |          |     |        |     |        |     |        |
|-----|---------|-----|----------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| 26  | 78,256  | 27  | 26,288   | 27  | 14,184 | 27  | 8,628  | 27  | 6,376  |
| 32  | 82,144  | 33  | 29,648   | 33  | 16,164 | 33  | 10,124 | 33  | 7,584  |
| 39  | 85,716  | 40  | 33,696   | 40  | 18,624 | 40  | 12,036 | 40  | 8,972  |
| 47  | 89,468  | 46  | 37,124   | 46  | 20,872 | 46  | 13,784 | 46  | 10,336 |
| 54  | 92,248  | 53  | 40,308   | 53  | 23,196 | 53  | 15,492 | 53  | 11,776 |
| 61  | 94,728  | 60  | 43,78    | 60  | 25,516 | 60  | 17,404 | 60  | 13,152 |
| 68  | 97,004  | 67  | 46,62    | 67  | 27,424 | 67  | 18,976 | 67  | 14,356 |
| 75  | 98,972  | 74  | 49,52    | 74  | 29,484 | 74  | 20,36  | 74  | 15,764 |
| 82  | 100,88  | 81  | 52,5     | 81  | 31,56  | 81  | 21,892 | 81  | 17,024 |
| 89  | 102,46  | 89  | 55,416   | 89  | 33,656 | 89  | 23,628 | 89  | 18,368 |
| 95  | 103,8   | 96  | 58,032   | 96  | 35,488 | 96  | 25,02  | 96  | 19,624 |
| 102 | 105,252 | 103 | 60,316   | 103 | 37,232 | 103 | 26,372 | 103 | 20,764 |
| 109 | 106,636 | 110 | 62,72    | 110 | 38,904 | 110 | 27,908 | 110 | 21,992 |
| 116 | 107,724 | 117 | 65,24    | 117 | 40,712 | 117 | 29,292 | 117 | 23,416 |
| 123 | 109,012 | 123 | 67,476   | 123 | 42,456 | 123 | 30,776 | 123 | 24,636 |
| 129 | 110,108 | 130 | 69,84    | 130 | 44,172 | 130 | 32,236 | 130 | 25,92  |
| 136 | 111,12  | 137 | 72,416   | 137 | 46,076 | 137 | 33,876 | 137 | 27,392 |
| 143 | 112,132 | 144 | 75,2     | 144 | 48,24  | 144 | 35,66  | 144 | 29,136 |
| 150 | 112,916 | 151 | 77,74    | 151 | 50,496 | 151 | 37,536 | 151 | 30,708 |
| 157 | 113,716 | 158 | 80,572   | 158 | 52,76  | 158 | 39,524 | 158 | 32,552 |
| 164 | 114,388 | 166 | 83,588   | 166 | 54,908 | 166 | 41,716 | 166 | 34,392 |
| 172 | 115,144 | 174 | 86,092   | 174 | 57,064 | 174 | 43,652 | 174 | 36,192 |
| 179 | 115,836 | 182 | 88,844   | 182 | 59,344 | 182 | 45,652 | 182 | 38,284 |
| 186 | 116,424 | 190 | 91,396   | 190 | 61,548 | 190 | 47,844 | 190 | 40,276 |
| 193 | 116,996 | 198 | 93,296   | 198 | 63,556 | 198 | 49,748 | 198 | 41,972 |
| 200 | 117,58  | 206 | 95,316   | 206 | 65,888 | 206 | 51,756 | 206 | 43,804 |
| 206 | 118,076 | 214 | 97,332   | 214 | 68,016 | 214 | 53,556 | 214 | 45,716 |
| 213 | 118,544 | 222 | 99,208   | 222 | 70,008 | 222 | 55,508 | 222 | 47,508 |
| 220 | 119,084 | 230 | 100,72   | 230 | 71,656 | 230 | 56,964 | 230 | 49,032 |
| 227 | 119,608 | 238 | 102,11 2 | 238 | 73,456 | 238 | 58,608 | 238 | 50,604 |
| 234 | 120,112 | 246 | 103,34 8 | 246 | 75,056 | 246 | 60,064 | 246 | 51,94  |
| 241 | 120,616 | 254 | 104,76 8 | 254 | 77,064 | 254 | 61,8   | 254 | 53,472 |
| 249 | 121,18  | 262 | 106,27 6 | 262 | 78,3   | 262 | 63,384 | 262 | 54,844 |

# ES 2 527 621 T3

(continuación)

|     |         |     |          |     |        |     |        |     |        |
|-----|---------|-----|----------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|
| 257 | 121,608 | 270 | 107,92   | 270 | 79,504 | 270 | 65,028 | 270 | 56,256 |
| 265 | 122,044 | 278 | 109,51 6 | 278 | 80,676 | 278 | 66,764 | 278 | 57,84  |
| 273 | 122,384 |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 281 | 122,676 |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 289 | 122,988 |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 297 | 123,316 |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 305 | 123,536 |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 313 | 123,764 |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 321 | 123,92  |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 329 | 124,12  |     |          |     |        |     |        |     |        |
| 337 | 124,248 |     |          |     |        |     |        |     |        |

| Tiempo (h) | Prótesis endov. 1 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 2 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 3 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 4 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 5 Prop. (% en peso) |
|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|
|            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |
| 0          | 0,00                                | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   |
| 0,33       | 6,20                                | 0,33       | 1,13                                | 0,33       | 0,44                                | 0,33       | 0,12                                | 0,33       | 0,10                                |
| 0,67       | 9,03                                | 0,67       | 1,55                                | 0,67       | 0,64                                | 0,67       | 0,19                                | 0,67       | 0,17                                |
| 1          | 11,29                               | 1          | 1,87                                | 1          | 0,76                                | 1          | 0,29                                | 1          | 0,24                                |
| 1,5        | 14,27                               | 1,5        | 2,31                                | 1,5        | 0,99                                | 1,5        | 0,39                                | 1,5        | 0,33                                |
| 2          | 16,39                               | 2          | 2,86                                | 2          | 1,25                                | 2          | 0,52                                | 2          | 0,42                                |
| 3          | 20,25                               | 3          | 3,67                                | 3          | 1,65                                | 3          | 0,71                                | 3          | 0,56                                |
| 4          | 23,40                               | 4          | 4,39                                | 4          | 2,04                                | 4          | 0,91                                | 4          | 0,73                                |
| 5          | 25,94                               | 5          | 5,09                                | 5          | 2,40                                | 5          | 1,10                                | 5          | 0,88                                |
| 6          | 28,14                               | 6          | 5,74                                | 6          | 2,76                                | 6          | 1,32                                | 6          | 1,02                                |
| 7          | 30,16                               | 7          | 6,37                                | 7          | 3,12                                | 7          | 1,50                                | 7          | 1,18                                |
| 9          | 33,51                               | 9          | 7,51                                | 9          | 3,80                                | 9          | 1,87                                | 9          | 1,48                                |
| 11         | 36,47                               | 11         | 8,65                                | 11         | 4,48                                | 11         | 2,25                                | 11         | 1,79                                |
| 13         | 39,05                               | 13         | 9,67                                | 13         | 5,08                                | 13         | 2,63                                | 13         | 2,07                                |
| 16         | 41,92                               | 16         | 11,23                               | 16         | 5,97                                | 16         | 3,22                                | 16         | 2,48                                |

# ES 2 527 621 T3

(continuación)

|     |       |     |       |     |       |     |       |     |       |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 19  | 44,58 | 19  | 12,64 | 19  | 6,81  | 19  | 3,79  | 19  | 2,93  |
| 22  | 46,76 | 22  | 14,07 | 22  | 7,72  | 22  | 4,36  | 22  | 3,41  |
| 26  | 49,31 | 27  | 16,21 | 27  | 8,90  | 27  | 5,17  | 27  | 4,06  |
| 32  | 51,76 | 33  | 18,28 | 33  | 10,14 | 33  | 6,06  | 33  | 4,82  |
| 39  | 54,01 | 40  | 20,78 | 40  | 11,68 | 40  | 7,21  | 40  | 5,71  |
| 47  | 56,38 | 46  | 22,89 | 46  | 13,09 | 46  | 8,26  | 46  | 6,58  |
| 54  | 58,13 | 53  | 24,86 | 53  | 14,55 | 53  | 9,28  | 53  | 7,49  |
| 61  | 59,69 | 60  | 27,00 | 60  | 16,00 | 60  | 10,42 | 60  | 8,37  |
| 68  | 61,12 | 67  | 28,75 | 67  | 17,20 | 67  | 11,37 | 67  | 9,13  |
| 75  | 62,36 | 74  | 30,54 | 74  | 18,49 | 74  | 12,20 | 74  | 10,03 |
| 82  | 63,57 | 81  | 32,38 | 81  | 19,79 | 81  | 13,11 | 81  | 10,83 |
| 89  | 64,56 | 89  | 34,18 | 89  | 21,11 | 89  | 14,15 | 89  | 11,68 |
| 95  | 65,41 | 96  | 35,79 | 96  | 22,26 | 96  | 14,09 | 96  | 12,48 |
| 102 | 66,32 | 103 | 37,20 | 103 | 23,35 | 103 | 15,80 | 103 | 13,21 |
| 109 | 67,19 | 110 | 38,68 | 110 | 24,40 | 110 | 16,72 | 110 | 13,99 |
| 116 | 67,88 | 117 | 40,23 | 117 | 25,53 | 117 | 17,55 | 117 | 14,90 |
| 123 | 68,69 | 123 | 41,61 | 123 | 26,63 | 123 | 18,43 | 123 | 15,67 |
| 129 | 69,38 | 130 | 43,07 | 130 | 27,70 | 130 | 19,31 | 130 | 16,49 |
| 136 | 70,02 | 137 | 44,66 | 137 | 28,90 | 137 | 20,29 | 137 | 17,42 |
| 143 | 70,66 | 144 | 46,38 | 144 | 30,25 | 144 | 21,36 | 144 | 18,53 |
| 150 | 71,15 | 151 | 47,94 | 151 | 31,67 | 151 | 22,48 | 151 | 19,53 |
| 157 | 71,65 | 158 | 49,69 | 158 | 33,09 | 158 | 23,67 | 158 | 20,71 |
| 164 | 72,08 | 166 | 51,55 | 166 | 34,44 | 166 | 24,99 | 166 | 21,88 |
| 172 | 72,55 | 174 | 53,09 | 174 | 35,79 | 174 | 26,15 | 174 | 23,02 |
| 179 | 72,99 | 182 | 54,79 | 182 | 37,22 | 182 | 27,34 | 182 | 34,35 |
| 186 | 73,36 | 190 | 56,37 | 190 | 38,60 | 190 | 28,66 | 190 | 25,62 |
| 193 | 73,72 | 198 | 57,54 | 198 | 39,86 | 198 | 29,80 | 198 | 26,70 |
| 200 | 74,09 | 206 | 58,78 | 206 | 41,32 | 206 | 31,00 | 206 | 27,87 |
| 206 | 74,40 | 214 | 60,03 | 214 | 42,66 | 214 | 32,08 | 214 | 29,08 |
| 213 | 74,70 | 222 | 61,18 | 222 | 43,91 | 222 | 33,25 | 222 | 30,22 |
| 220 | 75,04 | 230 | 62,12 | 230 | 44,94 | 230 | 34,12 | 230 | 31,19 |
| 227 | 75,37 | 238 | 62,97 | 238 | 46,07 | 238 | 35,11 | 238 | 32,19 |
| 234 | 75,68 | 246 | 63,74 | 246 | 47,07 | 246 | 35,98 | 246 | 33,04 |

(continuación)

|     |       |     |       |     |       |     |       |     |       |
|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 241 | 76,00 | 254 | 64,31 | 254 | 48,33 | 254 | 37,02 | 254 | 34,02 |
| 249 | 76,36 | 262 | 65,54 | 262 | 49,11 | 262 | 37,97 | 262 | 34,89 |
| 257 | 76,63 | 270 | 66,56 | 270 | 49,86 | 270 | 38,95 | 270 | 35,79 |
| 265 | 76,90 | 278 | 67,54 | 278 | 50,60 | 278 | 39,99 | 278 | 36,79 |
| 273 | 77,12 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 281 | 77,30 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 289 | 77,50 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 297 | 77,70 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 305 | 77,84 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 313 | 77,99 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 321 | 78,08 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 329 | 78,21 |     |       |     |       |     |       |     |       |
| 337 | 78,29 |     |       |     |       |     |       |     |       |

2. Prótesis endovascular con recubrimiento de poliuretano del ejemplo 3 (comparativo)

|                         | Recubrimiento de base (µg) | Sirolimus (µg) | Recubrimiento de cobertura (µg) |
|-------------------------|----------------------------|----------------|---------------------------------|
| Prótesis endovascular 1 | 1141                       | 171,15         | 0                               |
| Prótesis endovascular 2 | 1096                       | 164,4          | 127                             |
| Prótesis endovascular 3 | 1091                       | 163,65         | 329                             |
| Prótesis endovascular 4 | 1113                       | 166,95         | 504                             |
| Prótesis endovascular 5 | 1103                       | 165,45         | 704                             |

| Tiempo (h) | Prótesis endov. 1 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 2 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 3 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 4 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 5 Suma abs. (µg) |
|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|
|            |                                  |            |                                  |            |                                  |            |                                  |            |                                  |
| 0,0        | 0                                | 0          | 0                                | 0          | 0                                | 0          | 0                                | 0          | 0                                |
| 0,33       | 15,876                           | 0,33       | 13,388                           | 0,33       | 11,548                           | 0,33       | 10,82                            | 0,33       | 10,432                           |
| 0,67       | 26,62                            | 0,67       | 22,248                           | 0,67       | 19,344                           | 0,67       | 18,868                           | 0,67       | 17,872                           |
| 1          | 34,624                           | 1          | 29,824                           | 1          | 26,856                           | 1          | 26,084                           | 1          | 24,796                           |
| 2          | 44,412                           | 1,5        | 39,252                           | 1,5        | 35,612                           | 1,5        | 34,556                           | 1,5        | 33,196                           |
| 2          | 52,928                           | 2          | 47,984                           | 2          | 43,228                           | 2          | 42,156                           | 2          | 41,112                           |
| 3          | 66,548                           | 3          | 60,228                           | 3          | 54,372                           | 3          | 53,228                           | 3          | 52,032                           |

# ES 2 527 621 T3

(continuación)

|    |         |    |          |    |         |    |         |    |         |
|----|---------|----|----------|----|---------|----|---------|----|---------|
| 4  | 78,356  | 4  | 71,988   | 4  | 64,796  | 4  | 63,868  | 4  | 61,964  |
| 5  | 88,336  | 5  | 81,936   | 5  | 74,188  | 5  | 73,328  | 5  | 71,1    |
| 6  | 96,336  | 6  | 90,844   | 6  | 82,5    | 6  | 81,916  | 6  | 79,116  |
| 7  | 103,124 | 7  | 98,348   | 7  | 90,348  | 7  | 89,748  | 7  | 86,616  |
| 9  | 111,092 | 9  | 106,58 8 | 9  | 99,056  | 9  | 98,784  | 9  | 95,28   |
| 11 | 116,756 | 11 | 112,28 8 | 11 | 105,356 | 11 | 105,848 | 11 | 102,52  |
| 13 | 120,684 | 13 | 116,13 6 | 13 | 109,812 | 13 | 111,044 | 13 | 107,992 |
| 16 | 124,204 | 16 | 118,8    | 16 | 115,004 | 16 | 114,948 | 16 | 112,004 |
| 19 | 126,816 | 19 | 121,396  | 19 | 117,224 | 19 | 116,668 | 19 | 116,068 |
| 22 | 128,784 | 22 | 122,536  | 22 | 120,196 | 22 | 118,208 | 22 | 118,096 |
| 26 | 130,452 | 26 | 123,388  | 26 | 122,82  | 26 | 119,492 | 26 | 119,524 |
| 32 | 131,876 | 32 | 123,884  | 32 | 124,696 | 32 | 120,312 | 32 | 120,52  |
| 39 | 132,96  | 39 | 124,268  | 39 | 126,136 | 39 | 120,872 | 39 | 121,176 |
| 46 | 133,58  | 46 | 124,468  | 46 | 127,136 | 46 | 121,212 | 46 | 121,608 |
| 53 | 133,924 | 52 | 124,624  | 52 | 127,8   | 52 | 121,432 | 52 | 121,892 |
| 60 | 134,088 | 59 | 124,696  | 59 | 128,352 | 59 | 121,6   | 59 | 122,088 |
| 67 | 134,204 | 66 | 124,744  | 66 | 128,72  | 66 | 121,736 | 66 | 122,24  |
| 74 | 134,284 | 73 | 124,772  | 73 | 128,984 | 73 | 121,804 | 73 | 122,316 |
| 81 | 134,34  | 80 | 124,772  | 80 | 129,176 | 80 | 121,892 | 80 | 122,384 |

| Tiempo (h) | Prótesis endov. 1 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 2 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 3 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 4 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 5 Prop. (% en peso) |
|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|
|            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |
| 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   |
| 0,33       | 9,28                                | 0,33       | 8,14                                | 0,33       | 7,06                                | 0,33       | 6,48                                | 0,33       | 6,31                                |
| 0,67       | 15,55                               | 0,67       | 13,53                               | 0,67       | 11,82                               | 0,67       | 11,30                               | 0,67       | 10,80                               |
| 1          | 20,23                               | 1          | 18,14                               | 1          | 16,41                               | 1          | 15,62                               | 1          | 14,99                               |
| 2          | 25,95                               | 2          | 23,88                               | 2          | 21,76                               | 2          | 20,70                               | 2          | 20,06                               |
| 2          | 30,92                               | 2          | 29,19                               | 2          | 26,41                               | 2          | 25,25                               | 2          | 24,85                               |
| 3          | 38,88                               | 3          | 36,64                               | 3          | 33,22                               | 3          | 31,88                               | 3          | 31,45                               |
| 4          | 45,78                               | 4          | 43,79                               | 4          | 39,59                               | 4          | 38,26                               | 4          | 37,45                               |

(continuación)

|    |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|
| 5  | 51,61 | 5  | 49,84 | 5  | 45,33 | 5  | 43,92 | 5  | 42,97 |
| 6  | 56,29 | 6  | 55,26 | 6  | 50,41 | 6  | 49,07 | 6  | 47,82 |
| 7  | 60,25 | 7  | 59,82 | 7  | 55,21 | 7  | 53,76 | 7  | 52,35 |
| 9  | 64,91 | 9  | 64,83 | 9  | 60,53 | 9  | 59,17 | 9  | 57,59 |
| 11 | 68,22 | 11 | 68,30 | 11 | 64,38 | 11 | 63,40 | 11 | 61,96 |
| 13 | 70,51 | 13 | 70,64 | 13 | 67,10 | 13 | 66,51 | 13 | 65,27 |
| 16 | 72,57 | 16 | 72,26 | 16 | 70,27 | 16 | 68,85 | 16 | 67,70 |
| 19 | 74,10 | 19 | 73,84 | 19 | 71,63 | 19 | 69,88 | 19 | 70,15 |
| 22 | 75,25 | 22 | 74,54 | 22 | 73,45 | 22 | 70,80 | 22 | 71,38 |
| 26 | 76,22 | 26 | 75,05 | 26 | 75,05 | 26 | 71,57 | 26 | 72,24 |
| 32 | 77,05 | 32 | 75,36 | 32 | 76,20 | 32 | 72,06 | 32 | 72,84 |
| 39 | 77,69 | 39 | 75,59 | 39 | 77,08 | 39 | 72,40 | 39 | 73,24 |
| 46 | 78,05 | 46 | 75,71 | 46 | 77,69 | 46 | 72,60 | 46 | 73,50 |
| 53 | 78,25 | 52 | 75,81 | 52 | 78,09 | 52 | 72,74 | 52 | 73,67 |
| 60 | 78,35 | 59 | 75,85 | 59 | 78,43 | 59 | 72,84 | 59 | 73,79 |
| 67 | 78,41 | 66 | 75,88 | 66 | 78,66 | 66 | 72,92 | 66 | 73,88 |
| 74 | 78,46 | 73 | 75,90 | 73 | 78,82 | 73 | 72,96 | 73 | 73,93 |
| 81 | 78,49 | 80 | 75,90 | 80 | 78,93 | 80 | 73,01 | 80 | 73,97 |

3. Prótesis endovascular con recubrimiento de **poliuretano** del **ejemplo 4 (comparativo)**

|                         | Recubrimiento de base (µg) | Sirolimus (µg) | Recubrimiento de cobertura (µg) |
|-------------------------|----------------------------|----------------|---------------------------------|
| Prótesis endovascular 1 | 1162                       | 174,3          | 0                               |
| Prótesis endovascular 2 | 1114                       | 167,1          | 108                             |
| Prótesis endovascular 3 | 1139                       | 170,85         | 322                             |
| Prótesis endovascular 4 | 1112                       | 166,8          | 520                             |
| Prótesis endovascular 5 | 1109                       | 166,35         | 723                             |

| Tiempo (h) | Prótesis endov. 1<br>Suma abs. µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 2<br>Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 3<br>Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 4<br>Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 5<br>Suma abs. (µg) |
|------------|------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|
|            |                                    |            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |
| 0          | 0                                  | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   |
| 0,33       | 22,156                             | 0,33       | 14,376                              | 0,33       | 12,476                              | 0,33       | 10,74                               | 0,33       | 9,352                               |

# ES 2 527 621 T3

(continuación)

|      |         |      |         |      |         |      |         |      |         |
|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|
| 0,67 | 32,9    | 0,67 | 24,152  | 0,67 | 21,212  | 0,67 | 17,612  | 0,67 | 15,956  |
| 1    | 44,528  | 1    | 32,756  | 1    | 29,192  | 1    | 24,176  | 1    | 21,54   |
| 1,5  | 59,508  | 1,5  | 43,06   | 1,5  | 38,288  | 1,5  | 32,004  | 1,5  | 28,3    |
| 2    | 71,688  | 2    | 52,88   | 2    | 47,228  | 2    | 39,756  | 2    | 34,968  |
| 3    | 87,868  | 3    | 65,664  | 3    | 59,028  | 3    | 50,448  | 3    | 44,032  |
| 4    | 100,376 | 4    | 75,876  | 4    | 69,124  | 4    | 59,776  | 4    | 52,188  |
| 5    | 109,432 | 5    | 84,2    | 5    | 77,776  | 5    | 68,244  | 5    | 60,076  |
| 6    | 116,072 | 6    | 90,14   | 6    | 84,74   | 6    | 75,12   | 6    | 66,388  |
| 7    | 121,048 | 7    | 94,872  | 7    | 90,616  | 7    | 81,064  | 7    | 71,98   |
| 9    | 125,836 | 9    | 99,176  | 9    | 96,28   | 9    | 87,412  | 9    | 78,356  |
| 11   | 129,5   | 11   | 102,072 | 11   | 100,608 | 11   | 92,076  | 11   | 83,912  |
| 13   | 132,48  | 13   | 105,092 | 13   | 102,632 | 13   | 95,848  | 13   | 88,084  |
| 16   | 135,4   | 15   | 107,336 | 15   | 104,008 | 15   | 98,66   | 15   | 91,48   |
| 19   | 137,808 | 17   | 108,948 | 17   | 104,944 | 17   | 100,876 | 17   | 94,116  |
| 22   | 139,712 | 20   | 110,316 | 20   | 105,608 | 20   | 105,548 | 20   | 99,024  |
| 26   | 141,336 | 24   | 111,196 | 24   | 106,048 | 24   | 106,992 | 24   | 101,064 |
| 32   | 142,544 | 30   | 111,82  | 30   | 106,336 | 30   | 107,96  | 30   | 102,612 |
| 39   | 143,332 | 37   | 112,228 | 37   | 106,496 | 37   | 108,64  | 37   | 103,768 |
| 46   | 143,856 | 44   | 112,448 | 44   | 106,644 | 44   | 109,1   | 44   | 104,556 |
| 53   | 144,092 | 50   | 112,652 | 50   | 106,728 | 50   | 109,404 | 50   | 105,048 |
| 60   | 144,252 | 57   | 112,796 | 57   | 106,772 | 57   | 109,596 | 57   | 105,396 |
| 67   | 144,372 | 64   | 112,872 | 64   | 106,808 | 64   | 109,716 | 64   | 105,636 |
| 74   | 144,44  | 71   | 112,944 | 71   | 106,852 | 71   | 109,828 | 71   | 105,832 |
| 81   | 144,46  | 78   | 112,964 | 78   | 106,876 | 78   | 109,868 | 78   | 105,972 |

| Tiempo (h) | Prótesis endov. 1 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 2 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 3 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 4 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 5 Prop. (% en peso) |
|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|
|            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |
| 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   |
| 0,33       | 12,71                               | 0,33       | 8,60                                | 0,33       | 7,30                                | 0,33       | 6,44                                | 0,33       | 5,62                                |
| 0,67       | 18,88                               | 0,67       | 14,45                               | 0,67       | 12,42                               | 0,67       | 10,56                               | 0,67       | 9,59                                |

(continuación)

|     |       |    |       |    |       |    |       |    |       |
|-----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|----|-------|
| 1   | 25,55 | 1  | 19,60 | 1  | 17,09 | 1  | 14,49 | 1  | 12,95 |
| 1,5 | 34,14 | 2  | 25,77 | 2  | 22,41 | 2  | 19,19 | 2  | 17,01 |
| 2   | 41,13 | 2  | 31,65 | 2  | 27,64 | 2  | 23,83 | 2  | 21,02 |
| 3   | 50,41 | 3  | 39,30 | 3  | 34,55 | 3  | 30,24 | 3  | 26,47 |
| 4   | 57,59 | 4  | 45,41 | 4  | 40,46 | 4  | 35,84 | 4  | 31,37 |
| 5   | 62,78 | 5  | 50,39 | 5  | 45,52 | 5  | 40,91 | 5  | 36,11 |
| 6   | 66,59 | 6  | 53,94 | 6  | 49,60 | 6  | 45,04 | 6  | 39,91 |
| 7   | 69,45 | 7  | 56,78 | 7  | 53,04 | 7  | 48,60 | 7  | 43,27 |
| 9   | 72,20 | 9  | 59,35 | 9  | 56,35 | 9  | 52,41 | 9  | 47,10 |
| 11  | 74,30 | 11 | 61,08 | 11 | 58,89 | 11 | 55,20 | 11 | 50,44 |
| 13  | 76,01 | 13 | 62,89 | 13 | 60,07 | 13 | 57,46 | 13 | 52,95 |
| 16  | 77,68 | 15 | 64,23 | 15 | 60,88 | 15 | 59,15 | 15 | 54,99 |
| 19  | 79,06 | 17 | 65,20 | 17 | 61,42 | 17 | 60,48 | 17 | 56,58 |
| 22  | 80,16 | 20 | 66,02 | 20 | 61,81 | 20 | 63,28 | 20 | 59,53 |
| 26  | 81,09 | 24 | 66,54 | 24 | 62,07 | 24 | 64,14 | 24 | 60,75 |
| 32  | 81,78 | 30 | 66,92 | 30 | 62,24 | 30 | 64,72 | 30 | 61,68 |
| 39  | 82,23 | 37 | 67,16 | 37 | 62,33 | 37 | 65,13 | 37 | 62,38 |
| 46  | 82,53 | 44 | 67,32 | 44 | 62,42 | 44 | 65,41 | 44 | 62,85 |
| 53  | 82,67 | 50 | 67,42 | 50 | 62,47 | 50 | 65,59 | 50 | 63,15 |
| 60  | 82,76 | 57 | 67,50 | 57 | 62,49 | 57 | 65,71 | 57 | 63,36 |
| 67  | 82,83 | 64 | 67,55 | 64 | 62,52 | 64 | 65,78 | 64 | 63,50 |
| 74  | 82,87 | 71 | 67,59 | 71 | 62,54 | 71 | 65,84 | 71 | 63,62 |
| 81  | 82,88 | 78 | 67,60 | 78 | 62,56 | 78 | 65,87 | 78 | 63,70 |

## 4. Prótesis endovascular con recubrimiento de poliuretano del ejemplo 5 (comparativo)

|                         | Recubrimiento de base (µg) | Sirolimus (µg) | Recubrimiento de cobertura (µg) |
|-------------------------|----------------------------|----------------|---------------------------------|
| Prótesis endovascular 1 | 1100                       | 165            | 0                               |
| Prótesis endovascular 2 | 1076                       | 161,4          | 105                             |
| Prótesis endovascular 3 | 1107                       | 166,05         | 317                             |
| Prótesis endovascular 4 | 1125                       | 168,75         | 528                             |
| Prótesis endovascular 5 | 1092                       | 163,8          | 731                             |

ES 2 527 621 T3

| Tiempo (h) | Prótesis endov. 1 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 2 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 3 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 4 Suma abs. (µg) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 5 Suma abs. (µg) |
|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|------------|----------------------------------|
|            |                                  |            |                                  |            |                                  |            |                                  |            |                                  |
| 0          | 0,00                             | 0          | 0                                | 0          | 0                                | 0          | 0                                | 0          | 0                                |
| 0,33       | 12,06                            | 0,33       | 12,508                           | 0,33       | 10,452                           | 0,33       | 11,168                           | 0,33       | 9,544                            |
| 0,67       | 17,456                           | 0,67       | 21,228                           | 0,67       | 13,528                           | 0,67       | 17,648                           | 0,67       | 15,964                           |
| 1          | 21,448                           | 1          | 29,432                           | 1          | 20,116                           | 1          | 23,676                           | 1          | 21,84                            |
| 1,5        | 26,98                            | 1,5        | 39,232                           | 1,5        | 27,664                           | 1,5        | 30,64                            | 1,5        | 27,992                           |
| 2          | 31,616                           | 2          | 47,26                            | 2          | 34,688                           | 2          | 37,316                           | 2          | 34,032                           |
| 3          | 39,736                           | 3          | 58,892                           | 3          | 44,792                           | 3          | 47,708                           | 3          | 42,816                           |
| 4          | 46,876                           | 4          | 69,048                           | 4          | 53,908                           | 4          | 56,572                           | 4          | 51,084                           |
| 5          | 52,672                           | 5          | 77,824                           | 5          | 62,288                           | 5          | 64,796                           | 5          | 58,692                           |
| 6          | 58,244                           | 6          | 85,344                           | 6          | 69,76                            | 6          | 72,06                            | 6          | 65,316                           |
| 7          | 63,268                           | 7          | 91,856                           | 7          | 76,5                             | 7          | 78,912                           | 7          | 71,288                           |
| 9          | 71,652                           | 9          | 99,976                           | 9          | 85,712                           | 9          | 87,468                           | 9          | 78,92                            |
| 11         | 78,652                           | 11         | 106,62                           | 11         | 93,788                           | 11         | 94,804                           | 11         | 86,088                           |
| 13         | 84,968                           | 13         | 111,544                          | 13         | 99,752                           | 13         | 100,548                          | 13         | 93,152                           |
| 16         | 92,912                           | 16         | 115,092                          | 16         | 102,992                          | 15         | 105,304                          | 15         | 97,936                           |
| 19         | 100,072                          | 19         | 117,628                          | 19         | 105,904                          | 17         | 109,708                          | 17         | 101,964                          |
| 22         | 105,332                          | 22         | 119,46                           | 22         | 107,368                          | 20         | 111,716                          | 20         | 104,704                          |
| 26         | 110,788                          | 26         | 121,06                           | 26         | 108,404                          | 24         | 115,696                          | 24         | 108,412                          |
| 32         | 115,772                          | 32         | 122,24                           | 32         | 109,052                          | 30         | 119,196                          | 30         | 111,408                          |
| 39         | 120,584                          | 39         | 122,692                          | 39         | 109,916                          | 37         | 122,14                           | 37         | 113,74                           |
| 46         | 123,676                          | 46         | 123,32                           | 46         | 110,172                          | 44         | 124,128                          | 44         | 115,28                           |
| 53         | 126,168                          | 52         | 123,712                          | 52         | 110,344                          | 50         | 125,564                          | 50         | 116,284                          |
| 60         | 127,828                          | 59         | 124,072                          | 59         | 110,424                          | 57         | 126,728                          | 57         | 117,112                          |
| 67         | 129,076                          | 66         | 124,352                          | 66         | 110,54                           | 64         | 127,68                           | 64         | 117,804                          |
| 74         | 129,884                          | 73         | 124,544                          | 73         | 110,58                           | 71         | 128,424                          | 71         | 118,24                           |
| 81         | 130,556                          | 80         | 124,732                          | 80         | 110,624                          | 78         | 128,96                           | 78         | 118,596                          |
| 88         | 130,988                          |            |                                  |            |                                  | 84         | 129,392                          | 84         | 118,88                           |
| 95         | 131,368                          |            |                                  |            |                                  | 91         | 129,648                          | 91         | 119,064                          |
| 102        | 131,692                          |            |                                  |            |                                  | 98         | 129,916                          | 98         | 119,256                          |
| 109        | 131,932                          |            |                                  |            |                                  | 105        | 130,036                          | 105        | 119,396                          |

(continuación)

|     |         |  |  |  |  |     |       |     |         |
|-----|---------|--|--|--|--|-----|-------|-----|---------|
| 116 | 132,12  |  |  |  |  | 112 | 130,2 | 112 | 119,492 |
| 123 | 132,264 |  |  |  |  |     |       |     |         |
| 130 | 132,348 |  |  |  |  |     |       |     |         |
| 137 | 132,46  |  |  |  |  |     |       |     |         |
| 144 | 132,54  |  |  |  |  |     |       |     |         |

| Tiempo (h) | Prótesis endov. 1 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 2 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 3 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 4 Prop. (% en peso) | Tiempo (h) | Prótesis endov. 5 Prop. (% en peso) |
|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------------|
|            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |            |                                     |
| 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   | 0          | 0                                   |
| 0,33       | 7,31                                | 0,33       | 7,75                                | 0,33       | 6,29                                | 0,33       | 6,62                                | 0,33       | 5,83                                |
| 0,67       | 10,58                               | 0,67       | 13,15                               | 0,67       | 8,15                                | 0,67       | 10,46                               | 0,67       | 9,75                                |
| 1          | 13,00                               | 1          | 18,24                               | 1          | 12,11                               | 1          | 14,03                               | 1          | 13,33                               |
| 1,5        | 16,35                               | 1,5        | 24,31                               | 1,5        | 16,66                               | 1,5        | 18,16                               | 1,5        | 17,09                               |
| 2          | 19,16                               | 2          | 29,28                               | 2          | 20,89                               | 2          | 22,11                               | 2          | 20,78                               |
| 3          | 24,08                               | 3          | 36,49                               | 3          | 26,98                               | 3          | 28,27                               | 3          | 26,14                               |
| 4          | 28,41                               | 4          | 42,78                               | 4          | 32,46                               | 4          | 33,52                               | 4          | 31,19                               |
| 5          | 31,92                               | 5          | 48,22                               | 5          | 37,51                               | 5          | 38,40                               | 5          | 35,83                               |
| 6          | 35,30                               | 6          | 52,88                               | 6          | 42,01                               | 6          | 42,70                               | 6          | 39,88                               |
| 7          | 38,34                               | 7          | 56,91                               | 7          | 46,07                               | 7          | 46,76                               | 7          | 43,52                               |
| 9          | 43,43                               | 9          | 61,94                               | 9          | 51,62                               | 9          | 51,83                               | 9          | 48,18                               |
| 11         | 47,79                               | 11         | 66,06                               | 11         | 56,48                               | 11         | 56,18                               | 11         | 52,56                               |
| 13         | 51,50                               | 13         | 69,11                               | 13         | 60,07                               | 13         | 59,58                               | 13         | 56,87                               |
| 16         | 56,31                               | 16         | 71,31                               | 16         | 62,02                               | 15         | 62,40                               | 15         | 59,79                               |
| 19         | 60,65                               | 19         | 72,88                               | 19         | 63,78                               | 17         | 65,01                               | 17         | 62,25                               |
| 22         | 63,84                               | 22         | 74,01                               | 22         | 64,66                               | 20         | 66,20                               | 20         | 63,92                               |
| 26         | 67,14                               | 26         | 75,01                               | 26         | 65,28                               | 24         | 68,56                               | 24         | 66,19                               |
| 32         | 70,16                               | 32         | 75,74                               | 32         | 65,67                               | 30         | 70,63                               | 30         | 68,01                               |
| 39         | 73,08                               | 39         | 76,02                               | 39         | 66,19                               | 37         | 72,38                               | 37         | 69,44                               |
| 46         | 74,96                               | 46         | 76,41                               | 46         | 66,35                               | 44         | 73,56                               | 44         | 70,38                               |
| 53         | 76,47                               | 52         | 76,65                               | 52         | 66,45                               | 50         | 74,41                               | 50         | 70,99                               |
| 60         | 77,47                               | 59         | 76,87                               | 59         | 66,50                               | 57         | 75,10                               | 57         | 71,50                               |

(continuación)

|     |       |    |       |    |       |     |       |     |       |
|-----|-------|----|-------|----|-------|-----|-------|-----|-------|
| 67  | 78,23 | 66 | 77,05 | 66 | 66,57 | 64  | 75,66 | 64  | 71,92 |
| 74  | 78,72 | 73 | 77,16 | 73 | 66,59 | 71  | 76,10 | 71  | 72,19 |
| 81  | 79,12 | 80 | 77,28 | 80 | 66,62 | 78  | 76,42 | 78  | 72,40 |
| 88  | 79,39 |    |       |    |       | 84  | 76,68 | 84  | 72,58 |
| 95  | 79,62 |    |       |    |       | 91  | 76,83 | 91  | 72,69 |
| 102 | 79,81 |    |       |    |       | 98  | 76,99 | 98  | 72,81 |
| 109 | 79,96 |    |       |    |       | 105 | 77,06 | 105 | 72,89 |
| 116 | 80,07 |    |       |    |       | 112 | 77,16 | 112 | 72,95 |
| 123 | 80,16 |    |       |    |       |     |       |     |       |
| 130 | 80,21 |    |       |    |       |     |       |     |       |
| 137 | 80,28 |    |       |    |       |     |       |     |       |
| 144 | 80,33 |    |       |    |       |     |       |     |       |

5. Prótesis endovascular con **recubrimiento** de **poliuretano** del ejemplo 6 (comparativo)

|                         | Recubrimiento de base (µg)                                     | Sirolimus (µg) | Recubrimiento de cobertura (µg) |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------|
| Prótesis endovascular 1 | 1138                                                           | 170,7          | 0                               |
| Tiempo (h)              | Prótesis endovascular 1 (sin capa de cobertura) Suma abs. (µg) |                |                                 |
|                         |                                                                |                |                                 |
| 0                       | 0                                                              |                |                                 |
| 0,33                    | 26,32                                                          |                |                                 |
| 0,67                    | 42,396                                                         |                |                                 |
| 1                       | 54,628                                                         |                |                                 |
| 1,5                     | 69,044                                                         |                |                                 |
| 2                       | 80,432                                                         |                |                                 |
| 3                       | 95,484                                                         |                |                                 |
| 4                       | 106,52                                                         |                |                                 |
| 5                       | 114,588                                                        |                |                                 |
| 6                       | 120,588                                                        |                |                                 |
| 7                       | 125,24                                                         |                |                                 |
| 9                       | 133,22                                                         |                |                                 |

(continuación)

|            |                                                                        |  |
|------------|------------------------------------------------------------------------|--|
| 11         | 137,94                                                                 |  |
| 13         | 141,832                                                                |  |
| 16         | 145,364                                                                |  |
| 19         | 148,132                                                                |  |
| 22         | 150,256                                                                |  |
| 25         | 151,82                                                                 |  |
| 29         | 153,208                                                                |  |
| 35         | 154,424                                                                |  |
| 42         | 155,156                                                                |  |
| 49         | 155,712                                                                |  |
| 56         | 156,044                                                                |  |
| 63         | 156,252                                                                |  |
| 70         | 156,452                                                                |  |
| 78         | 156,584                                                                |  |
| Tiempo (h) | Prótesis endovascular 1 (sin capa de cobertura) Proporción (% en peso) |  |
|            |                                                                        |  |
| 0          | 0,00                                                                   |  |
| 0,33       | 15,42                                                                  |  |
| 0,67       | 24,84                                                                  |  |
| 1          | 32,00                                                                  |  |
| 1,5        | 40,45                                                                  |  |
| 2          | 47,12                                                                  |  |
| 3          | 55,94                                                                  |  |
| 4          | 62,40                                                                  |  |
| 5          | 67,13                                                                  |  |
| 6          | 70,64                                                                  |  |
| 7          | 73,37                                                                  |  |
| 9          | 78,04                                                                  |  |
| 11         | 80,81                                                                  |  |
| 13         | 83,09                                                                  |  |
| 16         | 85,16                                                                  |  |
| 19         | 86,78                                                                  |  |
| 22         | 88,02                                                                  |  |

(continuación)

|    |       |
|----|-------|
| 25 | 88,94 |
| 29 | 89,75 |
| 35 | 90,47 |
| 42 | 90,89 |
| 49 | 91,22 |
| 56 | 91,41 |
| 63 | 91,54 |
| 70 | 91,65 |
| 78 | 91,73 |

## 6. Discusión de los resultados

- 5 El objetivo del desarrollo fue la preparación de un recubrimiento de prótesis endovascular, que aporta durante varias semanas en continuo pequeñas dosis de principio activo desde el reservorio disponible en el recubrimiento.

Los datos brutos se pueden interpretar de la siguiente forma:

- 10 Ejemplo 2 (de acuerdo con la invención): la liberación se realiza durante un periodo de tiempo prolongado. Después de 200 h se realiza siempre una liberación continua de sirolimus. El recubrimiento con una capa polimérica sin principio activo por la capa que contiene principio activo presenta un efecto significativo. Mediante esto se reduce la velocidad de liberación adicionalmente. Se realiza tras más de 200 h siempre una entrega continua de principio activo, sin que se haya aplicado el reservorio de principio activo.

Ejemplo 3 (comparativo): se realiza una liberación rápida. El reservorio de principio activo se aplica tras aproximadamente 30 h. La aplicación de una capa de cobertura sin medicamento no provoca prolongación significativa de la liberación.

- 15 Ejemplo 4 (comparativo): se realiza una liberación rápida. El reservorio de principio activo se aplica después de aproximadamente 30 h. La aplicación de una capa de cobertura sin medicamento prolonga la liberación solo de forma no esencial. La capa de cobertura evita que se libere más del 70 % del principio activo usado.

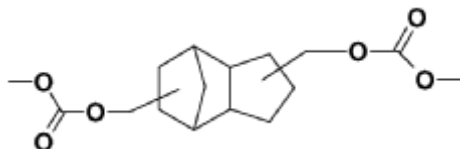
- 20 Ejemplo 5 (comparativo): se realiza una liberación rápida. El reservorio de principio activo se aplica después de aproximadamente 30 h. La aplicación de una capa de cobertura sin medicamento no provoca prolongación significativa de la liberación.

Ejemplo 6 (comparativo): se realiza una liberación muy rápida. La cantidad de material liberado es esencialmente mayor que en todas las demás prótesis endovasculares. El reservorio de principio activo se agota después de 20 h.

El reservorio de principio activo se agota para todos los compuestos comparativos como máximo a las 30 h.

# REIVINDICACIONES

1. Poliuretanoarea que presenta unidades de estructural de fórmula (I)

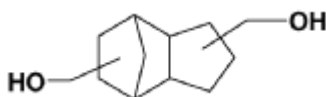


Fórmula (I)

y no está terminado con al menos una unidad de copolímero de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno).

2. Poliuretanoarea según la reivindicación 1, caracterizada porque se basa en un componente de policarbonatopoliol, que presenta preferiblemente una funcionalidad hidroxilo media de 1,7 a 2,3.

3. Poliuretanoarea según la reivindicación 2, caracterizada porque el componente de policarbonatopoliol comprende policarbonatopoliol a1), que se pueden obtener mediante reacción de derivados de ácido carbónico con alcoholes difuncionales de fórmula (II)



Fórmula (II)

4. Poliuretanoarea según la reivindicación 3, caracterizada porque el componente policarbonatopoliol comprende además de policarbonatopoliol a1) otros policarbonatopoliol a2).

5. Poliuretanoarea según la reivindicación 4, caracterizada porque con los policarbonatopoliol a2) se trata de compuestos con una funcionalidad hidroxilo media de 1,7 a 2,3 y un peso molecular determinado por el índice de OH de 400 a 6000 g/mol basado en hexanodiol-1,6, butanodiol-1,4 o sus mezclas.

6. Poliuretanoarea según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque presenta un peso molecular numérico medio de 1000 a 100000 g/mol, medido en dimetilacetamida a 30 °C.

7. Poliuretanoarea según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque contiene principios activos farmacológicos.

8. Sustrato con un recubrimiento base aplicado sobre el mismo de una poliuretanoarea según una de las reivindicaciones 1 a 7.

9. Sustrato según la reivindicación 8, caracterizado porque se aplica sobre el recubrimiento base un recubrimiento de cobertura de una poliuretanoarea según una de las reivindicaciones 1 a 6, que se diferencia en sus propiedades químicas y/o físicas del recubrimiento base.

10. Sustrato según la reivindicación 9, caracterizado porque el recubrimiento base contiene un principio activo farmacológico.

11. Sustrato según una de las reivindicaciones 9 ó 10, caracterizado porque el recubrimiento de cobertura está libre de principio activo.

12. Sustrato según las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque el recubrimiento base presenta un espesor de capa de 5 a 20 µm y / o el recubrimiento de cobertura presenta un espesor de capa de 0,5 a 10 µm.

13. Sustrato según una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque es un artículo médico, preferiblemente un artículo implantable y de forma particular preferiblemente una prótesis endovascular.

14. Estructura en capas que comprende al menos una capa que contiene principio activo de una poliuretanoarea según la reivindicación 7 y al menos una capa sin principio activo de una poliuretanoarea según una de las reivindicaciones 1 a 6.

15. procedimiento para el recubrimiento de un sustrato en el que se aplica sobre el sustrato al menos una capa de una poliuretanoarea según una de las reivindicaciones 1 a 7.

16. procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque sobre el sustrato se aplica un recubrimiento base de una poliuretanoarea que contiene principio activo según la reivindicación 7 y se aplica sobre el

recubrimiento base un recubrimiento de cobertura de una poliuretanoarea sin principio activo según una de las reivindicaciones 1 a 6.

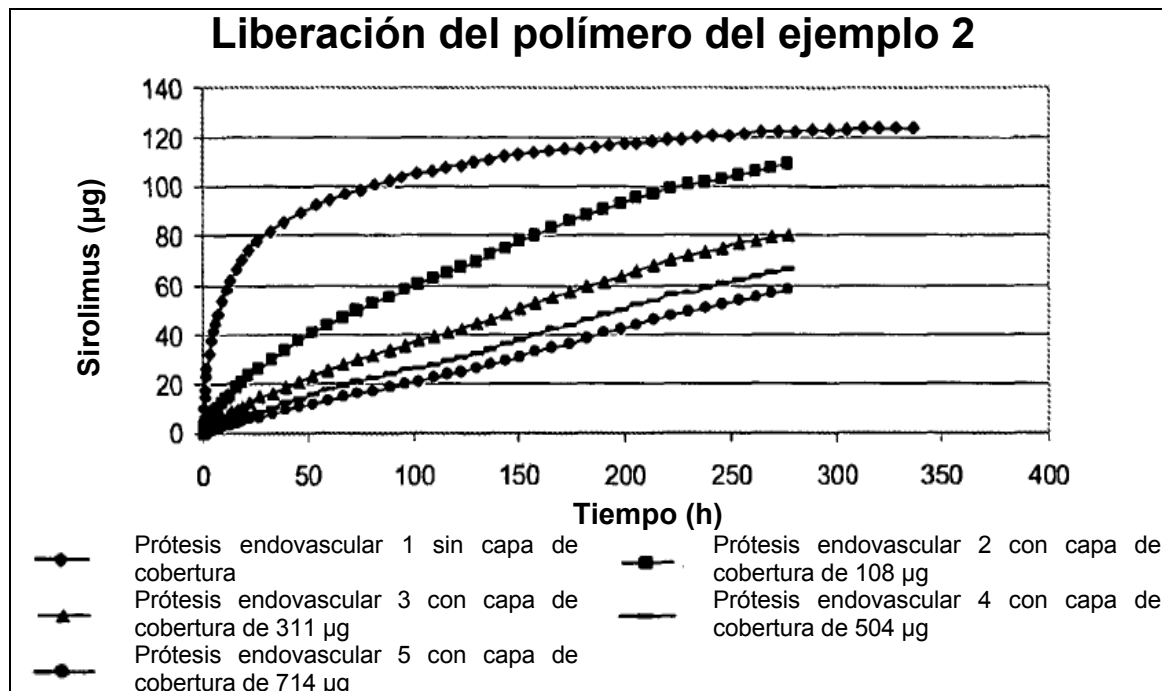


Figura 1

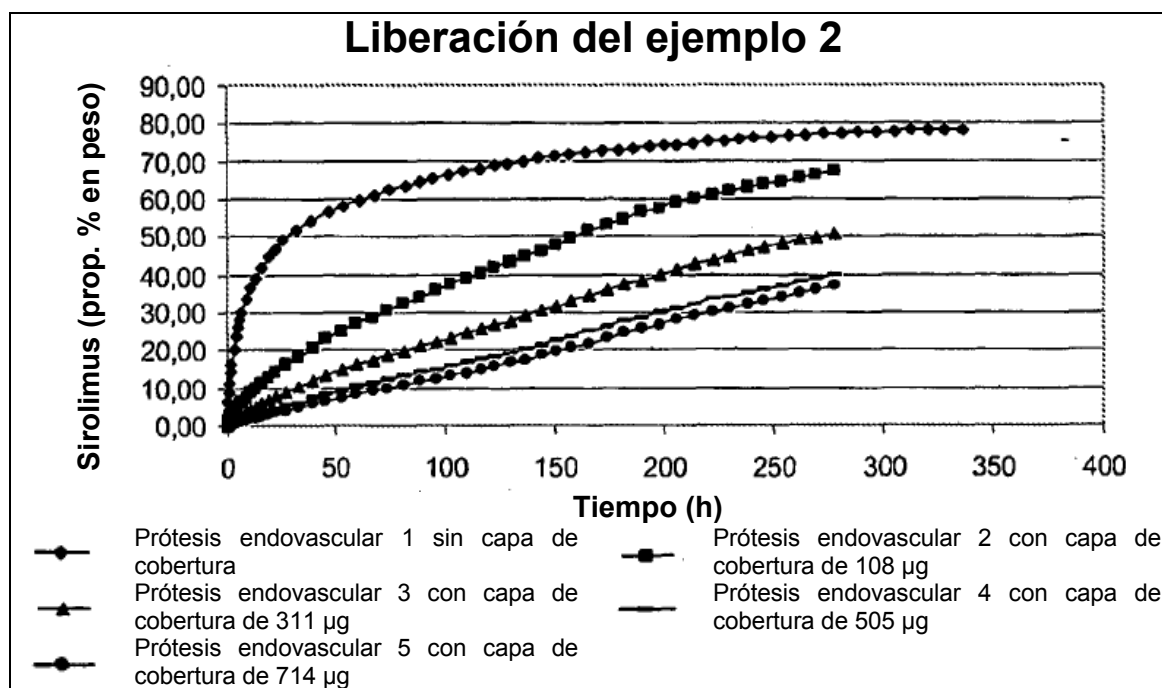


Figura 2

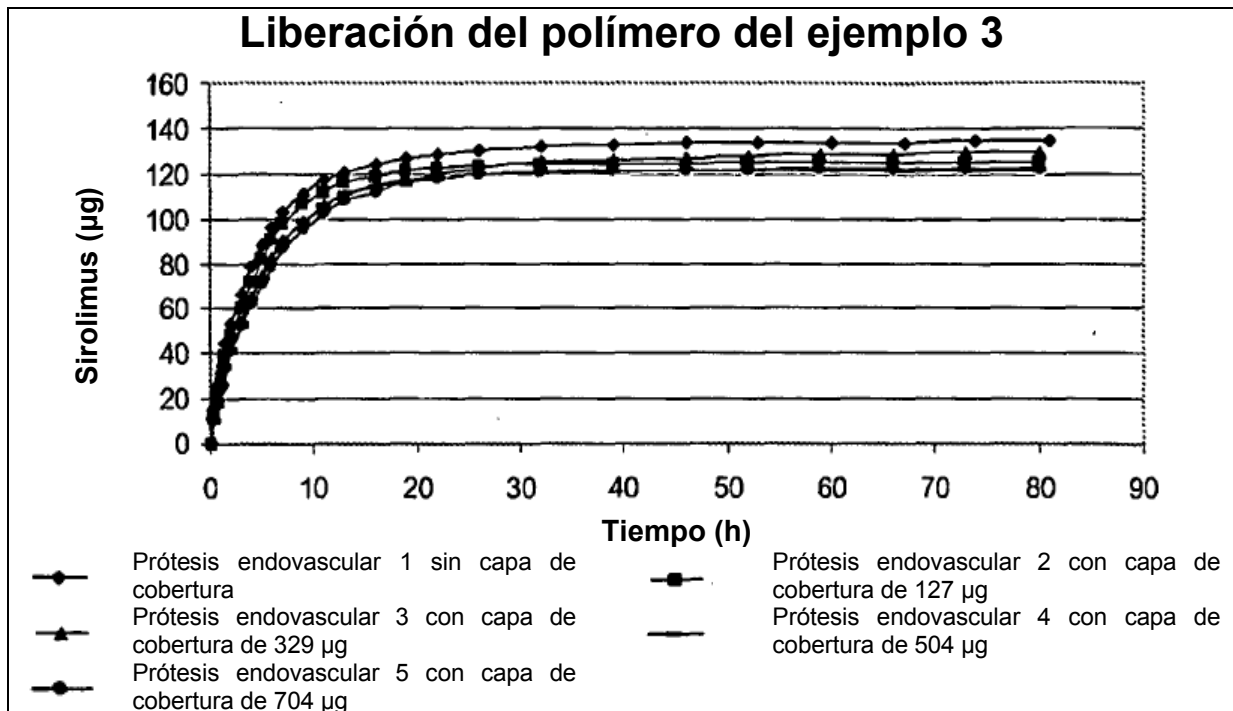


Figura 3

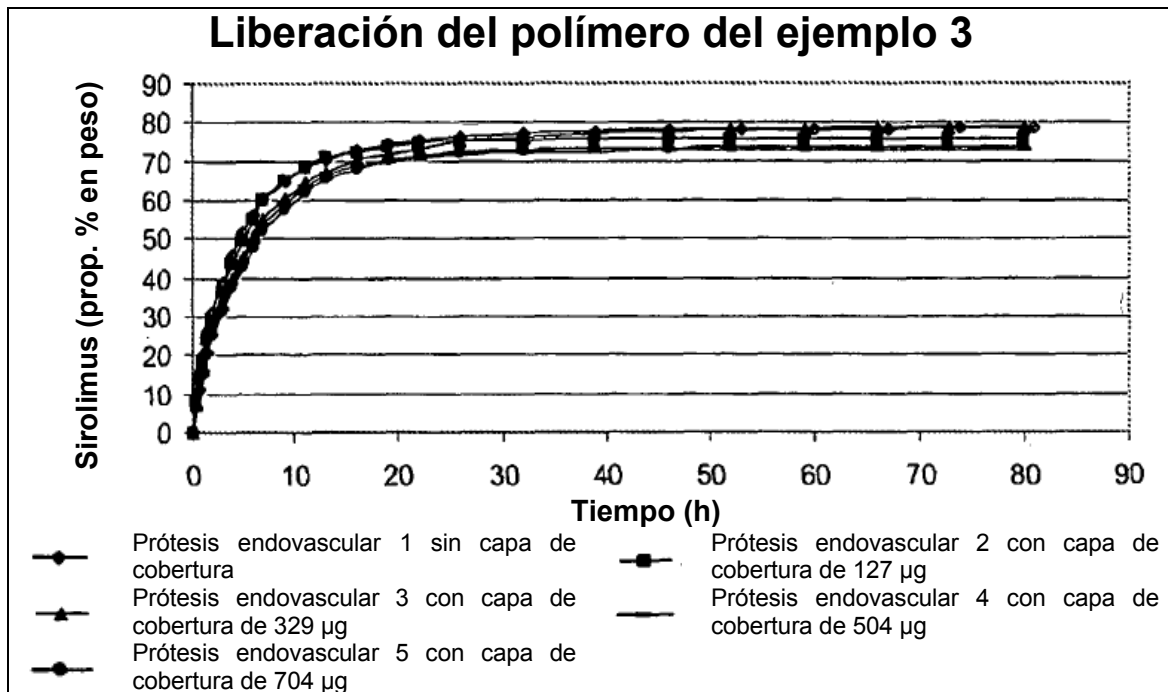


Figura 4

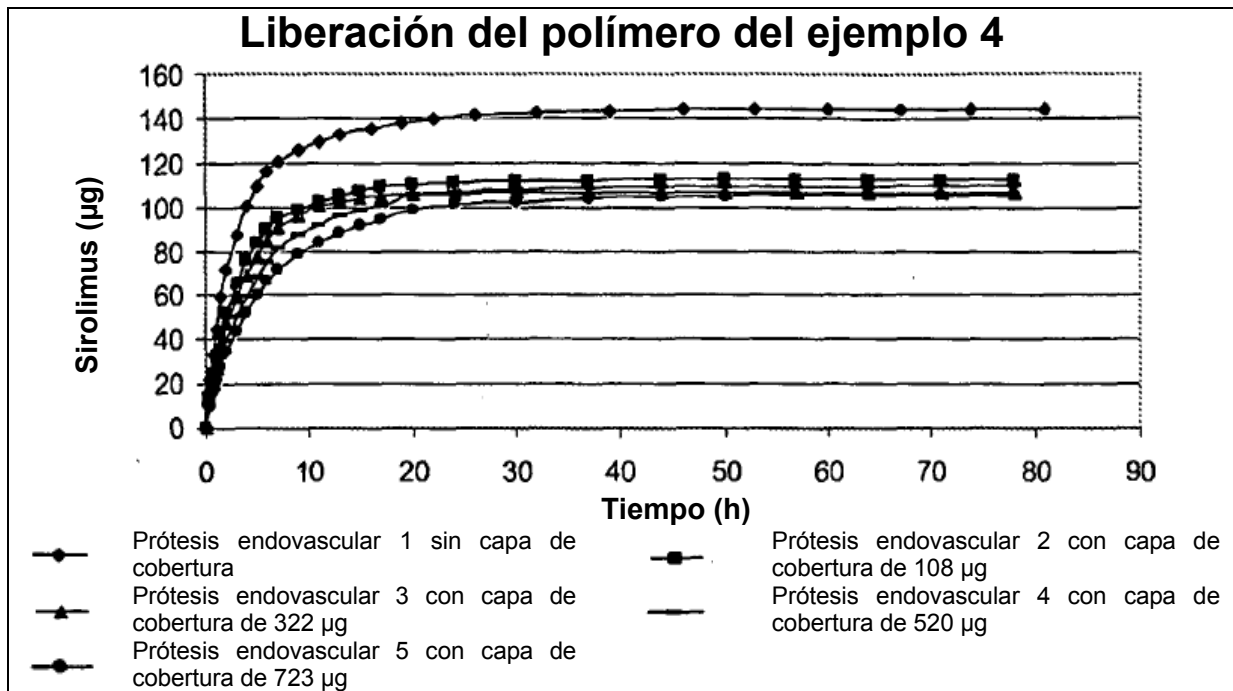


Figura 5

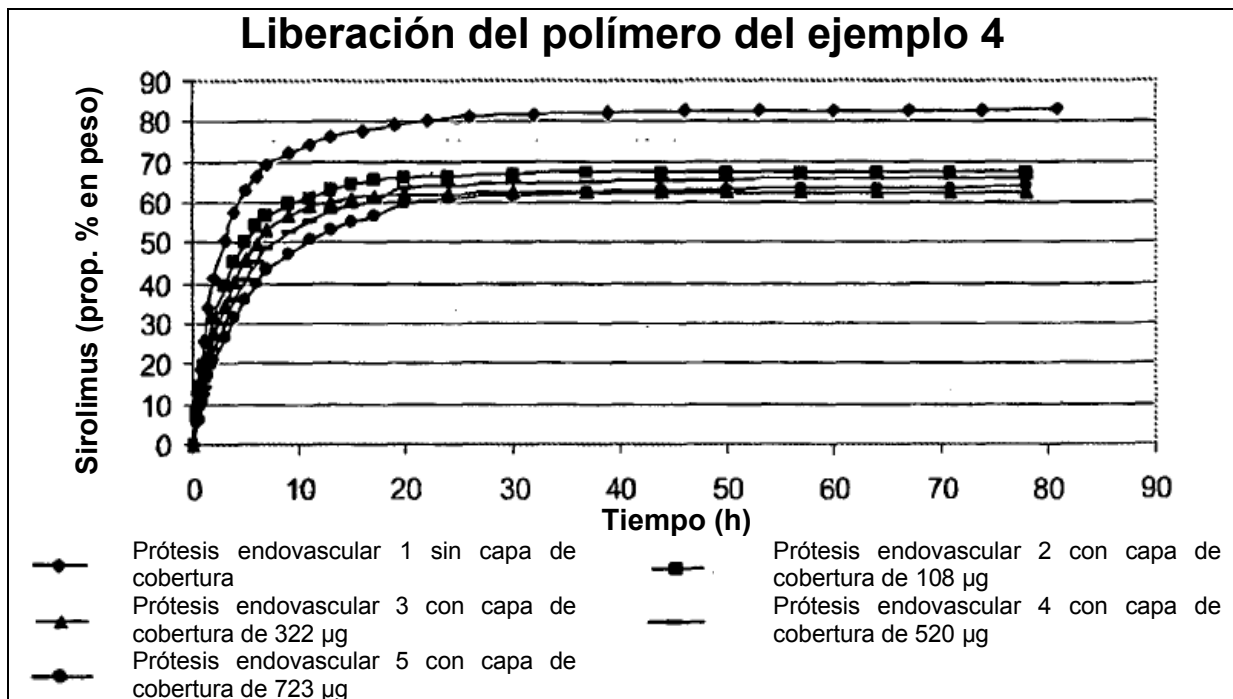


Figura 6

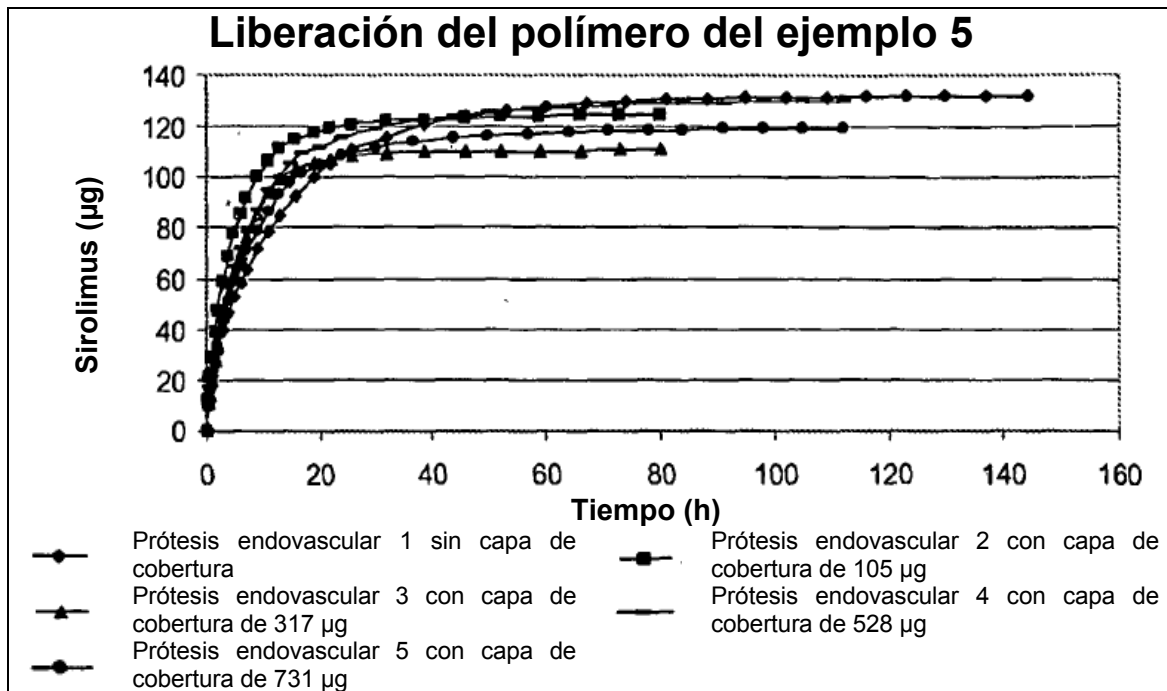


Figura 7

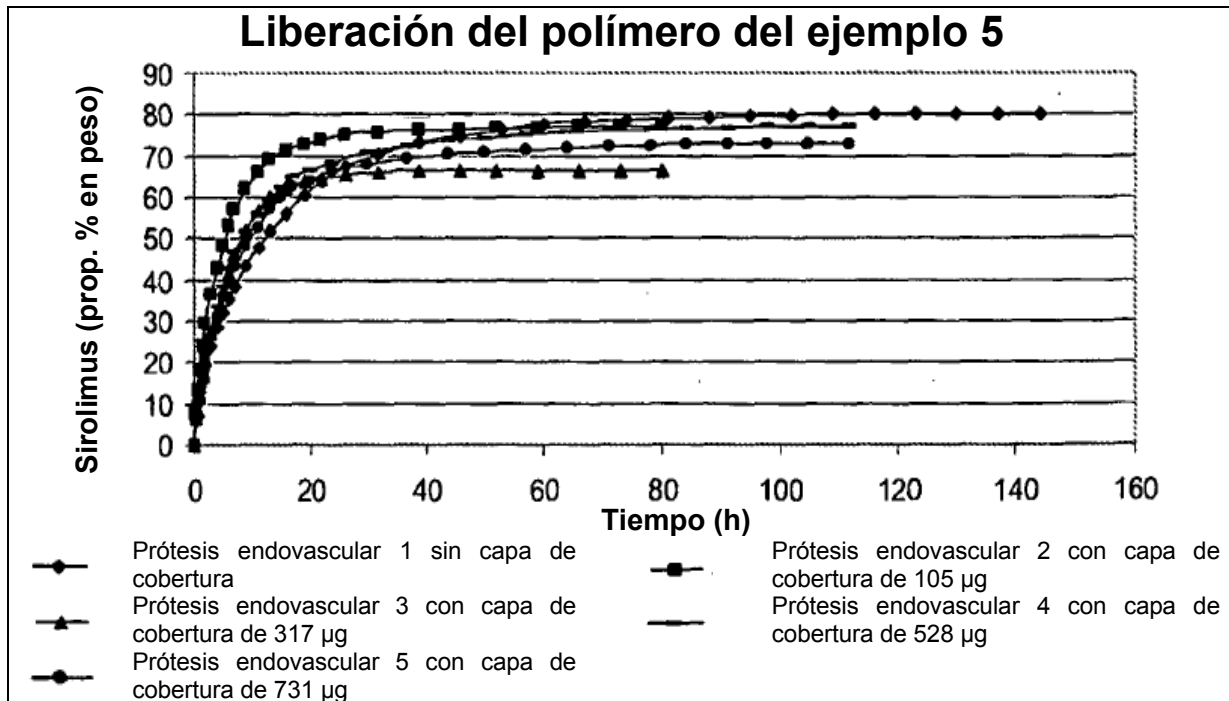


Figura 8

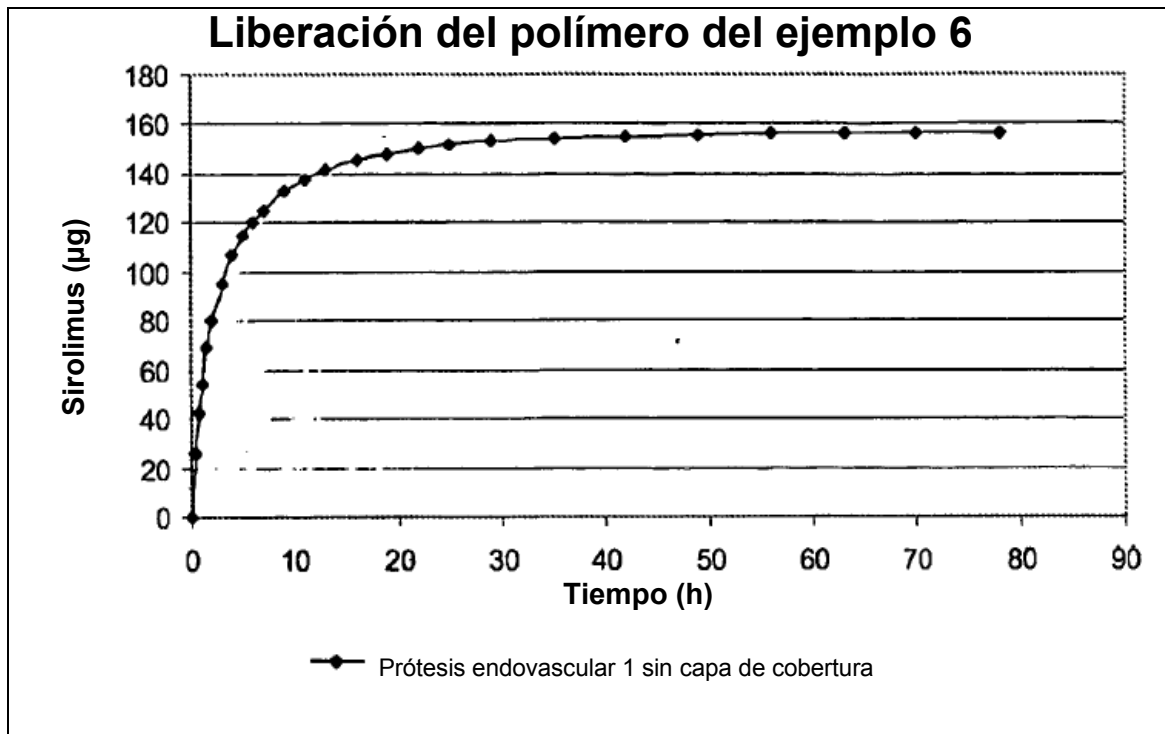


Figura 9

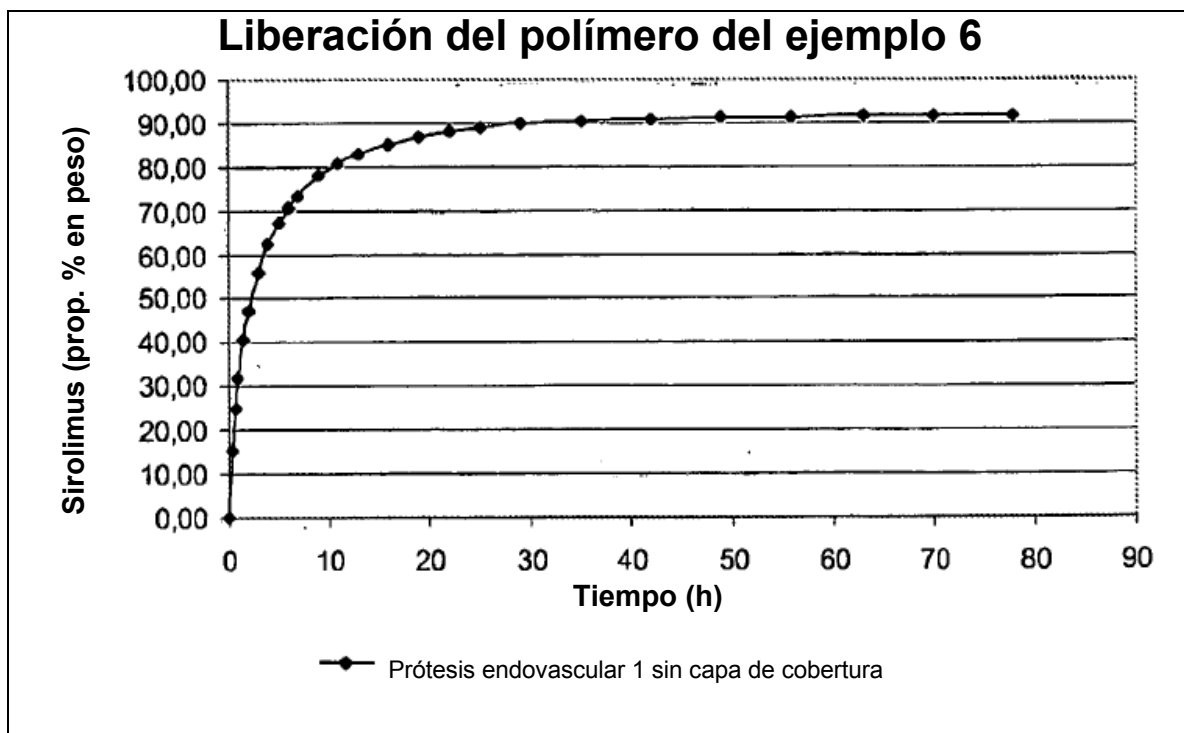


Figura 10