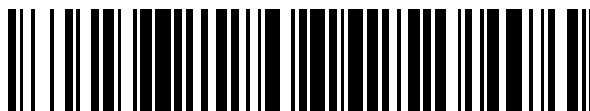


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 796 904**

51 Int. Cl.:

A61L 29/12 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

A61L 29/04 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2015 PCT/US2015/055469**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.04.2016 WO16061186**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2015 E 15785016 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3206730**

54 Título: **Dispositivos y métodos para material compuesto moldeado por soplado**

30 Prioridad:

16.10.2014 US 201462064832 P
13.10.2015 US 201514882330

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
30.11.2020

73 Titular/es:

W. L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)
555 Paper Mill Road
Newark, DE 19711, US

72 Inventor/es:

BROYLES, MICHAEL R.;
CULLY, EDWARD H.;
HEICKSEN, PETER;
KOENIG, JOSEPH B.;
MAULDING, MATTHEW E. y
MAZZARESE, KENNETH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 796 904 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

Dispositivos y métodos para material compuesto moldeado por soplado

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere, en general, a materiales compuestos y métodos para fabricar los materiales compuestos o el dispositivo médico que comprende los materiales compuestos. Los materiales compuestos descritos pueden comprender una capa porosa adherida a un polímero moldeable por soplado, tal como un material compuesto que comprende una capa de fluoropolímero expandido que se adhiere a un polímero moldeable por soplado a través de un proceso de moldeo por soplado y estiramiento. En particular, los precursores para el material compuesto pueden estar sujetos a un proceso de moldeo por soplado y estiramiento para formar el material compuesto con forma de globo para dispositivos médicos de catéter de globo.

Antecedentes

15 Los globos médicos son útiles para muchos tratamientos endovasculares que incluyen la dilatación de un vaso corporal, y la administración de fármacos, y la expansión y el asiento de un dispositivo médico, tal como un stent. Los globos médicos pueden estar hechos de una sola capa de material o de múltiples capas de material. En el caso de globos multicapa o compuestos, las múltiples capas dentro del compuesto pueden ser diferentes materiales para obtener una combinación de propiedades físicas o químicas para optimizar el rendimiento de alguna manera o maneras particulares, dependiendo de la aplicación. Por ejemplo, la solicitud de patente de EE. UU. n.º US 2009/076449 de John Geiss et al., describe una cubierta para instrumentos médicos extraíbles que puede ser porosa y puede consistir en PTFE o PTFE expandido (ePTFE).

20 El politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) es de interés para su uso en globos médicos debido a su bajo coeficiente de fricción, resistencia química, microestructura porosa, flexibilidad y resistencia. Sin embargo, debido a las propiedades físicas del ePTFE, el material no puede procesarse de la misma manera que los elastómeros termoplásticos convencionales. En particular, adherir ePTFE a otros materiales es difícil porque tiene una energía superficial baja y una viscosidad de fusión muy alta. Los nuevos materiales compuestos con ePTFE y las formas de fabricar dichos compuestos pueden ser beneficiosos.

Resumen

El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones. Cualquier referencia en la descripción a los métodos de tratamiento se refiere al globo médico para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano mediante terapia.

30 La invención se refiere a un globo médico compuesto. Algunas realizaciones de globos médicos compuestos pueden comprender una pared de globo que define una cámara y que comprende un material en capas, en donde el material en capas comprende una capa de poliamida al menos parcialmente adherida a una capa polimérica que comprende una microestructura porosa, en donde la capa polimérica porosa es una capa más externa. Otras pueden comprender una pared de globo que define una cámara y que comprende un material en capas, en donde el material en capas comprende una capa polimérica sin costuras al menos parcialmente adherida a una capa polimérica que comprende una microestructura porosa, en donde la capa polimérica porosa es una capa más externa y en donde la capa polimérica es un material compatible, semicompatible o no compatible. El globo médico comprende una pared de globo que define una cámara y que comprende un material en capas, en donde el material en capas comprende una primera capa polimérica al menos parcialmente adherida a una segunda capa polimérica anisotrópica o isotrópica que comprende una microestructura porosa. Otras realizaciones de globo pueden comprender una pared de globo que define una cámara y que comprende un material en capas, en donde el material en capas comprende una capa polimérica sin costuras adherida mecánicamente a una capa polimérica sin costuras que comprende una microestructura porosa, en donde la capa polimérica porosa es una capa más externa. En diversas realizaciones, la capa polimérica porosa es un fluoropolímero expandido, tal como politetrafluoroetileno expandido. La primera capa polimérica sin costuras es un termoplástico moldeable por soplado, tal como poliamida. Dependiendo de la selección del material de la primera capa polimérica o sin costuras, el globo puede ser compatible, semicompatible o no compatible. La capa subyacente puede estar configurada para evitar que un fluido de inflado pase a través de la pared de globo.

50 La invención proporciona un globo médico que comprende una pared de globo que define una cámara y que comprende un material en capas que define una superficie externa del globo médico, en donde el material en capas comprende una capa polimérica que tiene una microestructura porosa y en donde el material en capas comprende una o más regiones rebajadas o una o más regiones protuberantes en la superficie exterior. Las regiones rebajadas

comprenden una región de poros colapsados en la capa polimérica porosa. En algunas realizaciones, las regiones rebajadas comprenden un espesor de la capa polimérica porosa que es 90% o menos en relación con el espesor de la capa polimérica porosa de la región no rebajada. Por ejemplo, una región rebajada puede comprender un espesor el 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90% del espesor de la región no rebajada. La combinación de rebajes y protuberancias puede formar un patrón estriado, orientado radial o longitudinalmente. Si bien se describen algunos patrones, debe entenderse que el patrón puede ser cualquier patrón seleccionado, ya sea regular o aleatorio. En algunas realizaciones, el ancho máximo de las protuberancias puede estar entre 0,1 mm y 1 mm, tal como 0,1 mm, 0,2 mm, 0,3 mm, 0,4 mm, 0,5 mm, 0,6 mm, 0,7 mm, 0,8 mm, 0,9 mm, 1,0 mm o cualquier valor intermedio. En diversas realizaciones, la superficie de globo define una pluralidad de rebajes y protuberancias dentro de la longitud de trabajo y en donde las protuberancias cubren aproximadamente el 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% o cualquier valor intermedio del área total de la superficie de globo dentro de la longitud de trabajo.

Todavía otros aspectos de la invención se refieren a métodos de fabricación de los compuestos de globo descritos que comprenden expandir radialmente, en un molde, una preforma de globo termoplástica y un miembro tubular polimérico que comprende una microestructura porosa para formar un cuerpo de globo en capas, en donde el miembro tubular está dispuesto alrededor de la preforma de globo y en donde las porciones del miembro tubular y de la preforma de globo dentro del molde se adhieren mecánicamente mientras están en un estado radialmente expandido. Algunas realizaciones comprenden expandir radialmente, en un molde, una preforma de globo termoplástica y un miembro tubular polimérico que comprende una microestructura porosa, en donde el miembro tubular está dispuesto alrededor de la preforma de globo y al aplicar calor a la preforma de globo expandida radialmente y al miembro tubular polimérico a una temperatura de o por encima de la temperatura de transición vítrea de la preforma de globo termoplástica, pero por debajo de la temperatura de fusión (T_m) de la preforma de globo termoplástica para formar un cuerpo de globo en capas. Las porciones de la capa polimérica más externa y la capa subyacente dentro del molde se adhieren mecánicamente mientras están en un estado radialmente expandido.

En algunas realizaciones, el molde puede tener una superficie interior que define uno o más rebajes y en donde el cuerpo de globo compuesto formado comprende una o más regiones rebajadas en la superficie exterior formada por una sección del miembro tubular que se fuerza contra una sección no rebajada de la superficie interna del molde mientras está en un estado radialmente expandido. Durante la expansión radial y la fijación por calor, la temperatura del molde o dentro del molde puede ser igual o superior a la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero termoplástico. En realizaciones adicionales, la temperatura está entre la T_g y la T_m del polímero termoplástico. Durante la expansión radial y la fijación por calor, la presión en el molde que causa la expansión radial (tal como con un fluido de inflado) puede estar entre 15 bares y 40 bares para un molde de 4 a 8 mm de diámetro. La presión puede depender de la compatibilidad del polímero termoplástico moldeable por soplado seleccionado. El miembro tubular polimérico es un tubo envuelto circunferencial o helicoidalmente de una película polimérica.

Los métodos de fabricación de los globos compuestos descritos con uno o más rebajes y/o protuberancias en la superficie exterior, comprenden proporcionar un molde que tiene una superficie interna que define uno o más rebajes; expandir radialmente un miembro tubular polimérico que comprende una microestructura porosa en el molde para formar un cuerpo de globo, en donde el cuerpo de globo comprende una o más regiones rebajadas formadas por una sección del miembro tubular que se fuerza contra una sección no rebajada de la superficie interna del molde durante la expansión. El ancho máximo del uno o más rebajes en el molde está entre 0,1 mm a 1 mm, tal como 0,1 mm, 0,2 mm, 0,3 mm, 0,4 mm, 0,5 mm, 0,6 mm, 0,7 mm, 0,8 mm, 0,9 mm, 1,0 mm o cualquier valor intermedio. La profundidad de cada uno de los rebajes del molde puede ser de aproximadamente 1,0x, 1,3x, 1,5x, 1,7x o 2,0x, donde x es el ancho del rebaje. Durante la expansión radial y la fijación por calor, la temperatura del molde o dentro del molde puede ser igual o superior a la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero termoplástico. En realizaciones adicionales, la temperatura está entre la T_g y la T_m del polímero termoplástico. En otras realizaciones adicionales, la temperatura del molde o en el molde puede ser igual o superior a la temperatura de fusión del termoplástico. Durante la expansión radial y la fijación por calor, la presión en el molde que causa la expansión radial (tal como con un fluido de inflado) puede ser de 1 bar hasta 40 bares para un molde de 4 a 8 mm de diámetro. La presión puede depender de la compatibilidad del polímero termoplástico moldeable por soplado seleccionado. El miembro tubular polimérico es un tubo envuelto circunferencial o helicoidalmente de una película polimérica.

El método de aplicación de un agente terapéutico a los globos comprende aplicar uno o más agentes terapéuticos al globo antes de montarlo en un catéter. En realizaciones adicionales, el agente terapéutico se aplica a rebajes en la superficie de globo. En realizaciones adicionales, el agente terapéutico se aplica a protuberancias en la superficie de globo. En otras realizaciones adicionales, el agente terapéutico se aplica a rebajes y protuberancias en la superficie de globo.

También se divulga un ensamblaje para fabricar un globo médico que comprende un molde de globo que define una cámara; una preforma de globo termoplástica o cuerpo de globo completamente formado; y un miembro tubular

polimérico que comprende una microestructura porosa, en donde el miembro tubular está dispuesto alrededor de la preforma de globo o del cuerpo de globo formado y en donde al menos una porción del miembro tubular y de la preforma de globo o del cuerpo de globo formado están dispuestas dentro de la cámara.

5 Los términos “un”, “uno” y “una” se definen como una o más, a menos que esta divulgación requiera explícitamente lo contrario.

10 Los términos “sustancialmente” y “aproximadamente” se definen como siendo en gran medida, pero no necesariamente por completo lo que se especifica (e incluyen por completo lo que se especifica) como se entiende por un experto en la técnica. En cualquier realización divulgada, el término “sustancialmente” o “aproximadamente” puede sustituirse por “dentro de [un porcentaje] de” lo que se especifica, donde el porcentaje incluye 0,1, 1, 5 y 10 por ciento. El término “mayormente” indica al menos la mitad.

15 Los términos “comprender” (y cualquier forma de comprender, tal como “comprende” y “comprendiendo”), “tener” (y cualquier forma de tener, tal como “tiene” y “teniendo”), “incluir” (y cualquier forma de incluir, tal como “incluye” e “incluyendo”) y “contener” (y cualquier forma de contener, tal como “contiene” y “conteniendo”) son verbos de enlace abiertos. Como resultado, cualquiera de los dispositivos, sistemas y métodos presentes que “comprende”, “tiene”, “incluye” o “contiene” uno o más elementos posee esos uno o más elementos, pero no se limita a poseer solo esos uno o más elementos. Del mismo modo, un elemento de un dispositivo, sistema o método que “comprende”, “tiene”, “incluye” o “contiene” una o más características posee esas una o más características, pero no se limita a poseer solo esas una o más características.

20 Cualquiera de los dispositivos, sistemas y métodos presentes puede consistir o consistir esencialmente en, en lugar de comprender/incluir/contener/tener, cualquiera de los elementos y/o características y/o pasos descritos. Por lo tanto, en cualquiera de las reivindicaciones, el término “que consiste en” o “que consiste esencialmente en” puede sustituirse por cualquiera de los verbos de enlace abiertos mencionados anteriormente, con el fin de cambiar el alcance de una reivindicación dada de lo que de otro modo sería estar utilizando el verbo de enlace abierto.

25 Además, una estructura que es capaz de realizar una función o que está configurada en cierto modo, es capaz o está configurada de al menos esa manera, pero también puede ser capaz o estar configurada de maneras que no están listadas.

La preposición “entre”, cuando se utiliza para definir un rango de valores (p. ej., entre x e y) significa que el rango incluye los puntos finales (p. ej., x e y) del rango dado y los valores entre los puntos finales.

30 Como se utiliza en el presente documento, “diámetro nominal” significa el diámetro aproximado del globo a la presión de inflado nominal. Más allá de este estado, los aumentos de presión (p. ej., hasta la presión de rotura nominal) dan como resultado un aumento de diámetro inferior al 20%, un aumento de diámetro inferior al 15% o un aumento de diámetro inferior al 10%. Típicamente, el diámetro nominal es el diámetro etiquetado como se indica en las instrucciones para el usuario final, p. ej., un clínico.

35 El término “embebido” o “embebiendo” tal como se utiliza en el presente documento, pretende describir cualquier estado o modo para llenar mayormente o sustancialmente una región de poros de un material poroso, tal como ePTFE o similares, pero no se refiere al llenado de los poros con un agente terapéutico o un agente terapéutico combinado con excipientes

40 Como se utiliza en el presente documento, “presión angioplastia” significa la presión mínima requerida para llevar a cabo un procedimiento de Angioplastia Transluminal Percutánea (ATP) para un globo de un cierto tamaño. Este valor depende del tamaño del globo y puede estar dentro del rango de presión de trabajo entre la presión de inflado nominal y la presión de rotura nominal, siendo la presión de inflado nominal la presión mínima a la que el globo alcanza el diámetro nominal y la presión de rotura nominal siendo el límite superior de un rango de presión para un globo médico proporcionado por el fabricante.

45 Como se utiliza en el presente documento, “relación de equilibrio” significa relación de fuerza tensil de la matriz de dirección de máquina con la fuerza tensil de la matriz de dirección transversal. Cuando las fuerzas tensiles de la matriz en la máquina y en la dirección transversal no son sustancialmente iguales, se puede decir que un material es “anisotrópico”. Cuando la fuerza tensil de la matriz en la máquina y en la dirección transversal son sustancialmente iguales, se puede decir que el material es “isotrópico”.

50 Como se utiliza en el presente documento, un globo “semicompatible” es uno que tiene menos crecimiento diametral que aproximadamente 20% (p. ej., menos de un 20% de aumento en el diámetro del globo con respecto al diámetro nominal) cuando se infla desde la presión de inflado nominal a la presión de rotura nominal. Como se utiliza en el

presente documento, un globo “no compatible” es uno que tiene un crecimiento diametral de menos de aproximadamente 10% cuando se infla desde la presión de inflado nominal a la presión de rotura nominal. Como se utiliza en el presente documento, un globo compatible es uno que tiene un aumento de más de 20% en el diámetro del globo con respecto al diámetro nominal. Un globo compatible de este tipo será compatible con la forma de un lumen de vaso.

Como se utiliza en el presente documento, “dispositivo médico” significa cualquier dispositivo médico capaz de ser implantado y/o desplegado dentro de un lumen o cavidad del cuerpo. En diversas realizaciones, un dispositivo médico puede comprender un dispositivo médico endovascular, tal como un stent, un injerto stent, injerto, válvula cardíaca, marco de válvula cardíaca o pre stent, ocluidor, sensor, marcador, dispositivo de cierre, filtro, dispositivo de protección embólica, ancla, dispositivo de administración de fármacos, cable cardíaco o de neuroestimulación, mangas gastrointestinales y similares.

A continuación, se presentan los detalles asociados con las realizaciones descritas anteriormente y otras.

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas de la presente divulgación serán más evidentes a partir de la descripción detallada expuesta a continuación, cuando se toma en conjunto con los dibujos, en donde:

La FIG. 1a ilustra un globo médico no de acuerdo con la presente invención.

La FIG. 1b ilustra una sección transversal del material compuesto que forma la realización del globo médico mostrado en la FIG. 1a.

La FIG. 2 es un esquema de un molde de globo con un precursor tubular colocado alrededor de una preforma termoplástica y dispuesto dentro de la cavidad del molde.

La FIG. 3a ilustra una realización del globo médico que comprende un patrón de relieve en la superficie externa de acuerdo con la presente divulgación.

La FIG. 3b ilustra una sección transversal del material compuesto que forma la realización del globo médico mostrado en la FIG. 3a y que muestra los rebajes y las protuberancias en la superficie exterior.

La FIG. 4 es un esquema en sección transversal de la superficie interior de un molde de globo para formar una serie de protuberancias y rebajes que crean un patrón a rayas muy similar al representado en la FIG. 3a.

La FIG. 5a ilustra una realización del globo médico no de acuerdo con la presente divulgación con un recubrimiento de un agente terapéutico.

La FIG. 5b ilustra una realización del globo médico no de acuerdo con la presente divulgación con un dispositivo de stent dispuesto sobre el mismo.

Las FIGS. 6a y 6b son imágenes SEM de la película del **Ejemplo 1**; una imagen de cada lado.

La FIG. 6c es una imagen SEM de la película del **Ejemplo 2**.

La FIG. 7a es una tabla de las condiciones de fijación por calor para los cuerpos de globo hechos en el **Ejemplo 3**.

Las FIGS. 7b (i)–(ii) son tablas de los resultados para el Ensayo de Pelado descrito en el **Ejemplo 6**.

La FIG. 8a es una imagen SEM de un globo con patrones que muestra una región 312 de rebaje y una región 314 protuberante en la microestructura de ePTFE. La FIG. 8b es una imagen SEM con un aumento mayor que muestra la microestructura en una región protuberante y, por el contrario, la FIG. 8c es una imagen SEM con un aumento mayor que muestra la microestructura en una región rebajada. La FIG. 8d es una imagen SEM de la sección transversal del mismo compuesto con patrón que muestra las cantidades relativas del espesor de microestructura, como una porción de un rebaje se muestra en el lado izquierdo de la imagen y la región protuberante está centrada en la imagen.

Descripción detallada de las realizaciones ilustradas

Hay que señalar que las figuras de dibujo adjuntas referenciadas en el presente documento no están todas dibujadas a escala, pero pueden estar exageradas para ilustrar diversos aspectos de la presente divulgación y, a este respecto,

las figuras de dibujo no se deben interpretar como limitantes. Por último, aunque la presente divulgación puede describirse en relación con varios principios y creencias, la presente divulgación no debe estar sujeta por la teoría.

De manera sorprendente, los inventores descubrieron que mediante moldeo por soplado y estiramiento de una preforma polimérica termoplástica con un miembro tubular poroso (p. ej., un tubo de ePTFE) que la rodea, los dos miembros separados se adhieren para formar un miembro de globo compuesto sin un agente adhesivo o una superficie de tratamiento. Dichos compuestos moldeados por soplado pueden formar un globo médico que exhibe una superficie externa lubricada, un perfil diametral bajo y/o presiones de rotura nominales en el rango de, p. ej., 5 bares a 40 bares o más, el valor depende de las dimensiones del globo y de las propiedades de las respectivas capas, entre otras cosas, y de la orientación de la microestructura. La presión de rotura nominal y la compatibilidad se pueden adaptar en base a las propiedades del material de las capas respectivas.

Con tales globos compuestos moldeados por soplado, el material de capa exterior actúa de una manera unitaria con la capa subyacente. En comparación, una cubierta discreta sobre un globo puede moverse independientemente del globo subyacente haciendo que la cubierta se junte o se deforme en ciertas áreas, lo que puede ser impredecible y/o no deseado.

Otro de los beneficios logrado en relación con los globos con cubiertas de ePTFE "flotantes" implica el problema del aire atrapado. No es raro que el aire quede atrapado entre la cubierta y el globo de tales dispositivos, y puede ser necesario un paso de procesamiento para eliminar tal aire atrapado entre ellos para garantizar la seguridad del paciente. Los globos compuestos de la presente divulgación no tendrían este problema ya que las capas son unitarias sin el uso de un material adhesivo separado o un paso de tratamiento de superficie adicional.

Por consiguiente, la presente divulgación está dirigida a un globo compuesto que comprende una capa de material que tiene una microestructura porosa (p. ej., ePTFE) y una capa polimérica termoplástica útil para aplicaciones médicas. Como se mencionó anteriormente, las capas de los globos compuestos se adhieren a través de un proceso de moldeo por soplado y estiramiento. Las condiciones del proceso implican una temperatura que es igual o superior a la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero termoplástico. Si bien no desea estar sujeto a una teoría en particular, se cree que las capas dentro de los globos compuestos de la presente divulgación se adhieren mecánicamente a través del proceso de moldeo por soplado y estiramiento.

Durante el proceso de moldeo por soplado y estiramiento, debido a las presiones multidireccionales en la microestructura porosa, algunos tipos de microestructura porosa pueden colapsar (y perder algo de espesor), lo que puede ser indeseable para algunas aplicaciones. Por lo tanto, para mitigar este efecto, se utiliza un molde con patrón que reduce este efecto para una porción de la superficie de globo. Por consiguiente, la presente divulgación se dirige a un globo compuesto que comprende una capa más externa de material que tiene una microestructura porosa y una capa termoplástica, donde la superficie externa del globo comprende un rebaje (o protuberancia) o una pluralidad de rebajes (o protuberancias). Los rebajes se forman selectivamente utilizando un molde que tiene un relieve (o relieve hundido) en su superficie interna para crear áreas de mayor compresión de la microestructura porosa en relación con las áreas protuberantes.

Con referencia a las FIGS. 1a-1b, se da a conocer un globo 100 médico (que no es parte de la invención) que comprende una pared 110 de globo que define una cámara y que comprende un material 6 en capas, en donde el material 6 en capas comprende una capa 4 polimérica termoplástica al menos parcialmente adherida a una capa 5 polimérica que comprende una microestructura porosa (denominada en el presente documento "capa porosa"). Como se mencionó anteriormente, la adhesión se crea a través de un proceso de moldeo por soplado y estiramiento. En diversas realizaciones, la capa 4 termoplástica sirve como la vejiga para retener el fluido de inflado y, por lo tanto, está compuesta de un material impermeable o estanco a fluidos. La capa 5 polimérica porosa es la capa más externa.

Con el fin de fabricar tales compuestos del cuerpo de globo mediante uno de los varios métodos descritos, con referencia a la FIG. 2, un miembro 210 tubular polimérico que comprende una microestructura porosa se coloca alrededor de una preforma (parison) 220 de globo termoplástico y ambos se expanden radialmente en un molde 230 de globo para formar un cuerpo de globo en capas. Mientras que el miembro 210 tubular y la preforma (parison) 220 de globo se inflan dentro del molde 230 de globo, la temperatura del molde puede ser igual o superior a la temperatura de transición vítrea (T_g) de la preforma de globo termoplástica. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la temperatura puede estar entre T_g y $T_g + 1/2 (T_m - T_g)$; entre T_g y $T_g + 1/3 (T_m - T_g)$; o entre T_g y $T_g + 1/4 (T_m - T_g)$. (T_m es la temperatura de fusión de la preforma termoplástica.) La temperatura del molde puede estar en o por encima de la temperatura de transición vítrea (T_g), pero por debajo de la temperatura de fusión del termoplástico. De lo contrario, la temperatura del molde puede estar por encima de la temperatura de fusión del termoplástico.

A través de este proceso, las porciones de miembro 210 tubular y la preforma (parison) 220 termoplástica subyacente dentro del molde 230 de globo se adhieren al menos parcialmente. La adhesión creada a través de este proceso se

denomina en el presente documento "adhesión mecánica". La adhesión mecánica no es causada por un agente adhesivo (p. ej., un pegamento) o por enlaces químicos (enlaces covalentes o iónicos). Si bien no desea estar sujeto a una teoría en particular, se postula que la adhesión mecánica observada en las realizaciones descritas en el presente documento es causada por una conformación o interbloqueo de un polímero con las irregularidades de la superficie (p. ej., una microestructura porosa) del polímero poroso. Este proceso da como resultado la adhesión de las dos capas 4, 5 (Fig. 1b.) juntas.

En diversas realizaciones, el grado de adhesión se puede aumentar al aumentar la temperatura durante la fase de ajuste de forma del proceso de moldeo por soplado, que se produce en la porción posterior del proceso. Además, el grado de adhesión se puede aumentar al aumentar la presión durante la fase de ajuste de forma del proceso de moldeo por soplado. La presión durante la fase de ajuste de forma puede ser de hasta 40 bares, dependiendo de los materiales que se utilicen y los resultados previstos del proceso. En diversas realizaciones, la presión durante la fase de ajuste de forma puede ser de 5 bares, 10 bares, 15 bares, 20 bares, 25 bares, 30 bares, 40 bares, 45 bares, 50 bares, 60 bares o cualquier valor intermedio. Si bien, se ha indicado un rango de presión, debe entenderse que las presiones pueden exceder el límite superior del rango establecido porque el molde proporcionará una fuerza contraria que evita que el globo formado se deforme o explote. También debe entenderse que las presiones pueden ser inferiores a las establecidas, ya que la presión necesaria para causar la expansión radial dependerá de la resistencia y del grosor de los materiales (preformas de globo o cuerpos de globo y miembros tubulares) utilizados. Debido a la manera en que se forma el cuerpo de globo, la preforma 220 de polímero termoplástico y, en última instancia, la capa en la pared de globo compuesta puede ser sin costura.

También se da a conocer un ensamblaje 200 de moldeo de globo (que no es parte de la invención), como se muestra en la FIG. 2, que comprende un miembro 210 tubular polimérico que comprende una microestructura porosa dispuesta alrededor de una preforma (parison) 220 de globo termoplástica y colocada dentro de la cámara del molde 230 de globo.

La preforma (parison) 220 puede formarse en cualquier variedad de procesos poliméricos, p. ej., un moldeo por inyección, un moldeo por soplado o un proceso de extrusión. En algunas realizaciones, la preforma (parison) 220 puede precondicionarse estirando en una máquina de estiramiento de globo a temperaturas elevadas antes del paso de formación de compuesto para aumentar la fiabilidad del paso de formación de material compuesto. En diversas realizaciones, la preforma (parison) 220 se estira al menos 1,5x, 2x, 2,5x o 3x su longitud.

La capa 4 termoplástica o preforma (parison) 220 puede estar compuesta de un polímero termoplástico compatible, semicompatible o no compatible. Los termoplásticos adecuados incluyen polímeros de grado médico y moldeables por soplado. En diversas realizaciones, el material termoplástico puede tener una temperatura de transición vítrea por debajo de 360° C, 325° C, 300° C, 275° C, 250° C, 225° C, 200° C o cualquier valor intermedio. Los ejemplos de termoplásticos adecuados pueden incluir poli(metacrilato) de metilo (PMMA o acrílico), poliestireno (PS), acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), poli(cloruro de vinilo) (PVC), tereftalato de polietilenglicol modificado (PETG), acetato-butarato de celulosa (CAB); plásticos semicristalinos que incluyen polietileno (PE), polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE o LLDPE), polipropileno (PP), polimetilpenteno (PMP); policarbonato (PC), poli(óxido de fenileno) (PPO), poli(óxido de fenileno) modificado (PPO Mod), poli(fenilén éter) (PPE), poli(fenilén éter) modificado (PPE Mod), poliuretano termoplástico (TPU); polioximetileno (POM o acetal), poli(tereftalato de etileno) (PET, poliéster termoplástico), poli(tereftalato de butileno) (PBT, poliéster termoplástico), poliimida (PI, plástico imidizado), poliamida-imida (PAI, plástico imidizado), polibencimidazol (PBI, plástico imidizado); polisulfona (PSU), polieterimida (PEI), polietersulfona (PES), poliarilsulfona (PAS); poli(sulfuro fenileno) (PPS), poliéter éter cetona (PEEK); fluoropolímeros que incluyen etileno propileno fluorado (FEP), etileno clorotrifluoroetileno (ECTFE), etileno tetrafluoroetileno (ETFE), policlorotrifluoroetileno (PCTFE), poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), perfluoroalcoxi (PFA) o combinaciones, copolímeros o derivados de los mismos. Otros materiales de calidad médica comúnmente conocidos incluyen polímeros elastoméricos de organosilicio y amida de bloque de poliéter (p. ej., PEBAX®). En particular, las poliamidas pueden incluir nailon 12, nailon 11, nailon 9, nailon 6/9 y nailon 6/6. En ciertas realizaciones, PET, nailon y PE pueden seleccionarse para globos médicos utilizados en angioplastia coronaria u otras aplicaciones de alta presión. La elección específica de los materiales depende de las características deseadas/aplicación prevista del globo.

Como se ha descrito anteriormente, la capa porosa se forma por el miembro 210 tubular de un polímero que tiene una microestructura porosa. El miembro 210 tubular se puede formar como un tubo extruido o se puede envolver con película. El miembro 210 tubular puede tener orientaciones circunferenciales, helicoidales o axiales de la microestructura. En diversas realizaciones, el miembro 210 tubular puede formarse envolviendo una película o cinta y la orientación puede controlarse mediante el ángulo de la envoltura. El miembro 210 tubular puede estar envuelto circunferencialmente o envuelto helicoidalmente. Cuando el material poroso se envuelve helicoidalmente frente a circunferencial o axialmente, el grado de compatibilidad en una dirección dada puede variar y puede influir en la conformidad general del material compuesto. (Como se utiliza en el presente documento, el término "axial" es

intercambiable con el término “longitudinal”. Como se utiliza en el presente documento, “circunferencial” significa un ángulo que es sustancialmente perpendicular al eje longitudinal.)

El miembro 210 tubular poroso puede ser isotrópico o anisotrópico. En diversas realizaciones, en el material compuesto, la capa polimérica porosa anisotrópica está orientada de manera que la pared de globo tiene una fuerza tensil más alta en la dirección longitudinal que en la dirección radial. En otras realizaciones, la capa polimérica porosa anisotrópica está orientada de manera que la pared de globo tiene una fuerza tensil menor en la dirección longitudinal que en la dirección radial. En diversas realizaciones, la relación de equilibrio de la capa de material puede estar entre 1:1 y 70:1, tal como 2:1; 5:1, 7:1, 10:1, 12:1, 14:1, 16:1, 18:1, 20:1, 22:1, 24:1, 26:1, 28:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, o cualquier valor o rango intermedio. En realizaciones en las que el polímero termoplástico es un material compatible, el módulo axial y/o el módulo longitudinal y, por lo tanto, la relación de equilibrio se pueden ajustar para controlar la distensión en la dirección radial y/o longitudinal.

La arquitectura de la microestructura porosa se puede seleccionar en base a las necesidades de la aplicación prevista. En diversas realizaciones, la microestructura porosa puede estar sustancialmente fibrilada (p. ej., una malla no tejida que tiene una microestructura de sustancialmente solo fibrillas, algunas fusionadas en puntos de cruce o con dimensiones nodales más pequeñas). En otras realizaciones, el material poroso puede comprender grandes nodos o grandes regiones densificadas que pueden tener un impacto en el grado de compresibilidad/colapsabilidad del material durante el moldeo por soplado. En aun otras realizaciones, la microestructura porosa puede ser un nodo y una microestructura de fibrillas entre estos dos. En algunas realizaciones, el material poroso puede tener una microestructura “abierta” de manera que la capa externa puede tener más espesor y/o un recubrimiento de fármaco puede tener más espacio vacío para ocupar cerca de la superficie de la capa. El material descrito en el **Ejemplo 1** es un ejemplo de un material que comprende una microestructura abierta. Otros ejemplos de arquitecturas porosas pueden ser estructuras fibrosas (tales como telas tejidas o trenzadas), esterillas no tejidas de fibras, microfibras o nanofibras, películas hiladas con flash, películas electrohiladas y otras películas porosas.

En diversas realizaciones, el material poroso puede comprender fluoropolímeros expansibles (véase p. ej., la patente de EE. UU. n.º 6,743,388 (Sridharan et al.). Los ejemplos no limitantes de fluoropolímeros expansibles incluyen, pero no se limitan a ePTFE, PTFE modificado expandido y copolímeros expandidos de PTFE. Se han presentado patentes sobre mezclas expansibles de PTFE, PTFE modificado expansible y copolímeros expandidos de PTFE, tal como, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5,708,044 de Branca; la patente de EE. UU. n.º 6,541,589 de Baillie; la patente de EE. UU. n.º 7,531,611 de Sabol et al., la patente de EE. UU. 8,637,144 de Ford y la patente de EE. UU. 8,937,105 de Xu et al.

En diversas realizaciones, los poros de una porción de la capa porosa pueden estar desprovistos de un material de relleno polimérico, a excepción de tal vez la interfaz entre las dos capas. De esta manera, el material poroso puede comprender una microestructura que no está embebida con un segundo material polimérico. Si bien algunas realizaciones de la presente divulgación no están embebidas, debe entenderse que al aumentar la temperatura y/o presión, se puede causar una penetración más profunda en el material poroso.

El grado de adhesión entre las capas se puede medir mediante un “ensayo de pelado” como se describe en el presente documento. En diversas realizaciones, las dos capas del compuesto son capaces de separarse en un ensayo de pelado de 157° con un mínimo de 1 N/m de fuerza cinética promedio. En diversas realizaciones, la fuerza cinética promedio del ensayo de pelado puede ser de al menos 5 N/m, 10 N/m, 15 N/m, 20 N/m, 25 N/m, 30 N/m, 35 N/m, 40 N/m o entre cualquier rango derivable de los mismos. Este rango puede expandirse aún más hasta el límite tensil de cualquiera de las capas de material compuesto y depende de la naturaleza de los materiales utilizados. La cantidad de adhesión se puede aumentar al aumentar la temperatura y/o la presión del proceso de moldeo por soplado.

En diversas realizaciones, la presión de rotura nominal de un globo puede ser mayor que lo que el globo sería de otro modo sin la incorporación de la capa porosa. Por ejemplo, un globo compuesto de acuerdo con la presente y que comprende una capa de poliuretano subyacente tendría una presión de rotura nominal más alta que un globo de poliuretano formado a partir del mismo precursor. Además, para algunas realizaciones de globos compuestos no aceptables de acuerdo con la presente, la presión de rotura nominal puede ser de 10 bares, 15 bares, 20 bares, 25 bares, 30 bares, 35 bares, 40 bares, 45 bares, 50 bares, 55 bares, 60 bares o más para un globo médico de 4 a 8 mm de diámetro nominal.

El cuerpo de globo compuesto se forma en un molde de con patrón/relieve para crear una superficie exterior de globo con uno o más rebajes o protuberancias. Con referencia a las FIGS. 3a-3b, una realización del globo 300 médico puede comprender una pared 310 de globo que define una cámara y que comprende un material 6 en capas, y la superficie exterior de la pared 310 de globo puede definir uno o más rebajes 312 o protuberancias 314. En particular, material 6 en capas comprende la capa 5 polimérica que tiene una microestructura porosa y que define al menos una región 312 rebajada y/o al menos una región 314 protuberante. Una región 312 “rebajada” puede ser una región con

un mayor grado de poros colapsados en la capa polimérica porosa. Una región 314 “protuberante” puede ser una región adyacente al rebaje 312 y tiene un menor grado de poros colapsados, si los hay.

La profundidad del rebaje 312 (o al menos la cantidad relativa de compresión entre la región 312 rebajada y la región 314 no rebajada (o protuberante) se puede medir mediante la comparación de los espesores entre dos regiones 312, 314 adyacentes. En diversas realizaciones, la región 312 rebajada tiene un espesor de la capa polimérica porosa que es aproximadamente 90% con respecto al espesor de la capa polimérica porosa de la región 314 no rebajada. Un pequeño rebaje 312 puede ser uno que tenga entre 80% y 90% de espesor relativo, mientras que un rebaje profundo puede tener un espesor relativo de entre 10% y 30%. La cantidad de compresión puede ajustarse en cierta medida de manera selectiva a través de una serie de factores que incluyen el ancho de las características del rebaje de molde con patrón, el ancho de las características no rebajadas del molde, la profundidad de las características de rebaje de molde, la presión y la temperatura del proceso, la relación entre las características protuberantes y las características rebajadas, la densidad del área de superficie de las características de rebaje de molde, la compresibilidad del eje z del material poroso y la compatibilidad del material de preforma. Al controlar el proceso y seleccionar ciertos materiales, en diversas realizaciones, el espesor relativo de un rebaje 312 puede ser 10%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o cualquier valor intermedio, en comparación con una región no rebajada o protuberante. Debido a que una región 314 protuberante sobresale debido a su proximidad a la región 312 rebajada, el grado de protrusión puede controlarse por los mismos factores.

Además de variar el grado de rebaje o el grado de protrusión, el patrón de los rebajes 312 o de las protuberancias 314 también se puede variar al variar selectivamente el patrón del molde. La FIG. 4 ilustra una porción en sección transversal esquemática de un molde 400 de globo con patrón. Se muestran las características de relieve de la superficie interna que comprenden un rebaje 408 y una protuberancia 410. Un patrón de rebaje en el molde puede ser cualquier patrón aleatorio o repetido. En diversas realizaciones, el patrón es un patrón rayado/estriado longitudinal o circunferencial, un patrón helicoidal, un patrón de lunares, un patrón sinusoidal o en zigzag, o cualquier combinación de los mismos. El patrón puede ser dictado por la aplicación o puede impartir algún beneficio a la aplicación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la superficie externa del globo puede tener una pluralidad de estrías o ranuras longitudinales y las ranuras pueden facilitar el plisado y plegado del globo en una configuración de entrega y/o volver a plisar el globo después del desinflado. Además, en diversas realizaciones, las características de rebaje dentro del molde pueden tener esquinas achaflanadas o redondeadas para reducir la tensión en la capa porosa en estas áreas de transición de rebaje/protuberancia durante la formación.

El molde 408 de rebaje facilitará la formación de una característica 314 protuberante en el globo, al ser dimensionada de manera apropiada tanto en anchura para permitir que el polímero poroso se extienda en el rebaje 408 y la adaptación de la medida en la que el polímero termoplástico subyacente se extiende en el rebaje. Además, la profundidad del rebaje 408 se puede adaptar para variar la altura o el grado de compresión de una protuberancia. A través de la consideración y selección de una anchura y profundidad de un rebaje de molde, una temperatura y presión del proceso de moldeo por soplado y la compatibilidad de la preforma de globo, este resultado puede lograrse e incluso ajustarse para obtener el espesor relativo y grado de compresión de la microestructura deseados.

Una región de globo 300 con una superficie más alta de rebajes 312 que de protuberancias 314 tendrá menor compatibilidad que una región con una mayor área de superficie de protuberancias 314 que de rebajes 312. Por lo tanto, la adaptación de la relación de rebajes 312 y protuberancias 314 mediante la región del cuerpo de globo puede ser una manera de ajustar el perfil de inflado del globo. Por ejemplo, si se desea que las porciones extremas del globo 300 alcancen el diámetro nominal más rápido que el centro, las porciones extremas del globo 300 pueden tener una mayor proporción de protuberancias 314 a rebajes 312 que la porción central del globo 300.

El patrón del molde puede variarse selectivamente para definir el porcentaje del área de superficie total del globo que es una región protuberante, o por el contrario, una región rebajada. En algunas realizaciones, la pluralidad de las protuberancias puede cubrir del 1% al 90% del área de superficie total del globo. En realizaciones particulares, el porcentaje del área de superficie que tiene una protuberancia de superficie puede ser 1%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o cualquier valor o rango intermedio.

Los globos médicos descritos, representados en las FIGS. 1 y 3, pueden tener cualquier dimensión y tamaño apropiados para la aplicación clínica. Típicamente, un globo médico es generalmente cilíndrico a lo largo de la longitud de trabajo. Como se muestra, el globo 100, 300 tiene dos porciones 104, 304 de pierna opuestas que están conectadas integralmente a las porciones 106, 306 de hombro/cónicas. Para los propósitos de esta divulgación, la “longitud de trabajo” se define como la longitud de la sección 106, 306 de cuerpo recta de un globo 110, 310 que comprende la longitud aproximada entre las porciones 106, 306 de hombro/cónicas opuestas. Las porciones 104, 304 de pierna, las porciones 106, 306 de hombro/cónicas y la sección 108, 308 de cuerpo recta definen una longitud total del globo. La longitud de trabajo del globo 100, 300 puede ser de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 150 mm o más. De manera similar, el diámetro nominal del globo puede ser de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 30 mm o

más. A modo de ejemplo, un globo puede tener un diámetro de 4 mm y una longitud de trabajo de 30 mm, o alternativamente, un diámetro de 8 mm y una longitud de trabajo de aproximadamente 60 mm. Por supuesto, el globo de la presente divulgación se puede construir en cualquier dimensión apropiada para el uso específico.

La capa 5 polimérica porosa puede extenderse a través de la totalidad del globo 100, 300 o estar ubicada solo en una porción del globo 100, 300. Por ejemplo, la capa 5 polimérica porosa puede extenderse solo a través del cuerpo 108, 308 del globo 100, 300 o puede estar ubicada solo a través de una o más porciones 106, 306 de hombro/cónicas. Durante la fabricación del globo 100, 300, el miembro 210 de polímero tubular que comprende una microestructura porosa puede dimensionarse y colocarse de manera apropiada en la ubicación deseada sobre la preforma (parison) 220 termoplástica para adaptar donde la capa 5 polimérica porosa está ubicada en el globo 100, 300.

Con referencia a la FIG. 5a, el globo 500 (no de acuerdo con la invención) puede recubrirse con un agente 560 terapéutico. También se describe una vaina retráctil (no mostrada) ubicada alrededor del globo 500 para prevenir o minimizar la liberación de dicho agente 560 terapéutico hasta que el globo 500 está en el sitio de tratamiento deseado. En diversas realizaciones, una microestructura porosa abierta puede facilitar la carga del agente terapéutico, la retención del agente terapéutico en el globo durante el procesamiento y la administración del agente terapéutico. De manera similar, en una realización de globo "con patrón", el tamaño y el patrón de los rebajes también pueden influir en la cantidad de carga, la retención del agente terapéutico en el globo durante el procesamiento y la administración del agente terapéutico al tejido circundante tras el inflado. Para facilitar el recubrimiento y la adhesión de un agente terapéutico, la superficie de la capa porosa puede tratarse con plasma.

Un "agente terapéutico", como se utiliza en el presente documento, es un agente que puede inducir una respuesta bioactiva o ser detectable por un dispositivo analítico. Dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, compuestos radioopacos, cilostazol, everolimus, dicumarol, zotarolimus, carvedilol, agentes antitrombóticos, tales como heparina, derivados de heparina, uroquinasa y dextrofenilalanina prolina arginina clorometilcetona; agentes antiinflamatorios, tales como dexametasona, prednisolona, corticosterona, budesonida, estrógeno, sulfasalazina y mesalamina, sirolimus y everolimus (y análogos relacionados), agentes antineoplásicos/antiproliferativos/antimitóticos, tales como los principales fármacos que se unen al dominio de taxanos, tales como paclitaxel y sus derivados o análogos del mismo, epotilona, discodermolida, docetaxel, partículas de paclitaxel unidas a proteínas, tales como ABRAXANE® (ABRAXANE es una marca registrada de ABRAXIS BIOSCIENCE, LLC), paclitaxel complejado con una ciclodextrina apropiada (o molécula similar a la ciclodextrina u otro clatrato), rapamicina y derivados o análogos de los mismos, rapamicina (o análogos de rapamicina) complejados con una ciclodextrina apropiada (o molécula similar a la ciclodextrina u otro clatrato); 17β-estradiol, 17β-estradiol complejado con una ciclodextrina apropiada u otro clatrato; dicumarol, dicumarol complejado con una ciclodextrina apropiada u otro clatrato; β-lapachona y análogos de la misma, 5-fluorouracilo, cisplatino, vinblastina, vincristina, epotilonas, endostatina, angiostatina, angiopeptina, anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la proliferación de células musculares lisas e inhibidores de la timidina quinasa; agentes anestésicos, tales como lidocaína, bupivacaína y ropivacaína; un compuesto que contiene péptido RGD, AZX100 (un péptido celular que imita HSP20; Capstone Therapeutics Corp., EE. UU.), hirudina, compuestos antitrombina, antagonistas del receptor de plaquetas, anticuerpos antitrombina, anticuerpos del receptor antiplaquetario, aspirina, inhibidores de prostaglandina, inhibidores de plaquetas y péptidos antiplaquetarios de garrapatas; promotores de crecimiento de células vasculares, tales como promotores de crecimiento, activadores transcripcionales y promotores traduccionales; inhibidores del crecimiento de células vasculares, tales como inhibidores del factor de crecimiento, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, represores de la transcripción, represores de la traducción, inhibidores de la replicación, anticuerpos inhibidores, anticuerpos dirigidos contra factores de crecimiento, moléculas bi-funcionales que consisten en un factor de crecimiento y una citotoxina, moléculas bi-funcionales que consisten en un anticuerpo y una citotoxina; inhibidores de proteína quinasa y tirosina quinasa (p. ej., tirfostinas, genisteína, quinoxalinas); análogos de prostaciclina; agentes reductores del colesterol; angiopoyetinas; agentes antimicrobianos, tales como triclosán, cefalosporinas, aminoglucósidos y nitrofurantoína; agentes citotóxicos, agentes citostáticos y afectores de proliferación celular; agentes vasodilatadores; agentes que interfieren con los mecanismos vasoactivos endógenos; inhibidores del reclutamiento de leucocitos, tales como anticuerpos monoclonales; citoquinas; hormonas o una combinación de las mismas. En una realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófilo. En otra realización, dicho agente terapéutico es un agente hidrófobo. En otra realización, dicho agente terapéutico es paclitaxel.

En diversas realizaciones, el recubrimiento en el globo puede comprender un agente terapéutico, tal como paclitaxel y al menos un excipiente. Tales excipientes pueden ser un aditivo orgánico no polimérico. Por ejemplo, el (al menos un) aditivo orgánico puede seleccionarse independientemente de una lista que consiste en ácido 4-aminobenzoico, sacarina, ácido ascórbico, metil parabeno, cafeína, salicilato de calcio, ácido pentético, creatinina, etilurea, acetaminofeno, aspirina, teobromina, triptófano, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, teofilina y sacarina sódica. Más particularmente, el (al menos un) aditivo orgánico puede seleccionarse independientemente de la lista que consiste en ácido 4-aminobenzoico, metil parabeno, cafeína, salicilato de calcio y ácido succínico. En una realización, el aditivo orgánico es ácido succínico. En otra realización, el aditivo orgánico es cafeína.

Con referencia a la FIG. 5b, el globo 500 no de acuerdo con la presente invención puede comprender el dispositivo 570 médico dispuesto alrededor del globo 500. El globo 500 se puede utilizar para expandir el dispositivo 570 médico o retocar un dispositivo médico previamente desplegado o implantado. Como se muestra, el dispositivo 570 médico es un stent, y más particularmente un stent segmentado, p. ej., un stent que comprende una pluralidad de miembros de stent anulares discretos. Como se mencionó anteriormente, el stent puede ser expansible con globo o autoexpansible.

Un método para fabricar un globo médico de acuerdo con la presente divulgación puede comprender envolver una película alrededor de un mandril circunferencial o helicoidalmente para formar un precursor tubular. La película envuelta puede unirse, tal como a través de un tratamiento térmico, y luego retirarse como un precursor tubular de dicho mandril. El precursor tubular puede colocarse alrededor de una preforma (parison) de globo y colocarse en un molde para someterse a un proceso de moldeo por soplado.

Los globos médicos descritos se pueden utilizar para una serie de aplicaciones, tradicionalmente realizadas por otros globos aceptables, semiaceptables o no aceptables. Dichos globos se pueden utilizar para realizar un procedimiento de ATP, desplegar o asentar un dispositivo médico, administrar un agente terapéutico, administrar energía de RF y/o en cualquier otro procedimiento que se beneficiaría de sus propiedades. Cuando se utiliza para desplegar, asentar, retocar o colocar dispositivos médicos de otro modo, el globo descrito se puede utilizar junto con cualquiera de dichos dispositivos, tales como stents o injertos de stent expansibles con globo o autoexpansibles u otros dispositivos endoluminales. En otra realización, dicho globo compuesto está configurado para realizar una Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (ACTP). En otra realización, dicho globo compuesto está configurado para tratar una estenosis u obstrucción coronaria. En otra realización, dicho globo compuesto está configurado para tratar una estenosis u obstrucción de la arteria periférica.

El globo de la presente divulgación puede emplearse en cualquier conducto, cavidad o recipiente del cuerpo, incluyendo arterias y venas. Las realizaciones de globo pueden utilizarse en una variedad de aplicaciones de globo médico, tales como un dispositivo de administración para un agente terapéutico a un tejido circundante o para la dilatación del vaso, la expansión de un stent y/o retocar un stent previamente desplegado o injerto vascular implantado. Un conducto o cavidad corporal puede incluir el tracto urinario, el tracto intestinal, las cavidades nasales o sinusales, las vainas neurales, las regiones intervertebrales, las cavidades óseas, el esófago, los espacios intrauterinos, los conductos pancreáticos y biliares, el recto y los espacios corporales previamente intervenidos que tienen injertos vasculares, stents, prótesis implantados, u otro tipo de implantes médicos.

Un método para utilizar un globo médico de acuerdo con la presente divulgación puede comprender la colocación de un globo compuesto, tal como se describe en el presente documento, en un vaso. Una vez en posición, el globo se puede inflar a al menos 4 bares, al menos 8 bares, al menos 12 bares, al menos 16 bares, al menos 20 bares, al menos 25 bares, al menos 30 bares, al menos 35 bares, o más, o cualquier rango o valor intermedio.

Habiendo descrito en general esta divulgación, se puede obtener una comprensión adicional por referencia a ciertos ejemplos específicos ilustrados a continuación, que se proporcionan solo para propósitos de ilustración y no están destinados a estar todos incluidos o limitantes, a menos que se especifique lo contrario.

Métodos de prueba

Debe entenderse que, aunque a continuación se describen ciertos métodos y equipos, cualquier método o equipo determinado adecuado por un experto en la técnica puede ser utilizado alternativamente.

Masa, espesor y masa por unidad de área

Las muestras de membrana se troquelaron para formar secciones rectangulares de aproximadamente 2,54 cm por aproximadamente 15,24 cm para medir el peso (utilizando un modelo AG204 de balanza analítica de Mettler-Toledo) y el espesor (utilizando un modelo, 547-400, de indicador de presión de calibre-Mutitoyo de 0,5" pies de diámetro). Utilizando estos datos, la masa por unidad de área se calculó con la siguiente fórmula: $m / (w * l)$, en la cual: masa por unidad de área (g/cm²), m = masa (g), w = ancho (cm) y l = longitud (cm). Se informó el promedio de tres mediciones.

Prueba de punto de burbuja

El punto de burbuja de alcohol isopropílico se midió de la siguiente manera: El material fue restringido con un accesorio circular de 1 pulgada de diámetro. El material se sometió a aire a presión a una tasa de presurización de aproximadamente 0,2 psi/seg. La presión se incrementó hasta que apareció una corriente de burbujas, seguida de corrientes adicionales de burbujas a presiones similares. Los valores informados representan las mediciones promedio de cinco muestras.

Matriz de Fuerza Tensil (MTS) de membranas:

La carga de rotura tensil se midió utilizando un probador tensil Modelo 1505 de INSTRON equipado con agarres de cara plana y una celda de carga de 0,445 kN. Las dimensiones de la muestra eran de aproximadamente 1 pulgada de ancho con una longitud de calibre de aproximadamente 2 pulgadas probada a aproximadamente 16,5% por segundo. Para mediciones de mayor resistencia, la dimensión más larga de la muestra se orientó en la dirección de mayor resistencia. Para las mediciones ortogonales de MTS, la dimensión más grande de la muestra se orientó perpendicular a la dirección de mayor resistencia. Cada una de las muestras se pesó utilizando un modelo AG204 de Escala de Mettler Toledo, luego se midió el espesor utilizando el medidor de presión; alternativamente, se puede utilizar cualquier medio adecuado para medir el espesor. Las muestras se pueden analizar individualmente en el probador tensil. Se midieron tres secciones diferentes de cada una de las muestras. Se informó el promedio de las tres mediciones de cargas máximas (es decir, fuerza máxima). Las fuerzas tensiles de la matriz longitudinal y transversal (MTS) se calcularon utilizando la siguiente ecuación: $MTS = (carga\ máxima / \text{área de sección transversal}) * (densidad\ aparente\ de\ PTFE) / (densidad\ de\ la\ membrana\ porosa)$, donde un ejemplo de la densidad aparente del PTFE fue de aproximadamente 2,2 g/cm³.

Prueba de adhesión de la capa de globo o "Ensayo de Pelado de 157,5 Grados":

El grado de adhesión se cuantificó en un "Ensayo de Pelado". Esta prueba se realizó en un probador de deslizamiento/pelado IMASS SP-2100 en donde se midió la fuerza requerida para separar las capas del material compuesto de 157,50°.

Para obtener la muestra de ensayo, una lámina de material compuesto en capas formado a partir del globo compuesto, el globo se cortó transversalmente para eliminar los hombros y luego se cortó axialmente a lo largo de la longitud de trabajo para formar una pieza generalmente rectangular de material. Se aplicó cinta adhesiva alrededor de los extremos de la muestra en el lado de la capa porosa, con aproximadamente 5 mm cubiertos por la cinta y el resto extendiéndose desde el borde.

Un trozo de 6 cm de cinta de doble cara se adhirió al centro de un panel de ensayo de espécimen IMASS, generalmente paralelo al borde longitudinal. La lámina de material, capa porosa hacia arriba, se adhirió al panel de ensayo con la cinta de doble cara en el centro de la muestra. La cinta y la capa porosa de la capa termoplástica subyacente se colocaron en un extremo de la muestra y la cinta se dobló sobre el borde para crear un área reforzada para sujetar la IMASS.

Un célula de carga de 5 lb calibrada se utilizó en la IMASS, y un ajuste de la pinza transductora estaba a un ángulo de 115° hacia el frente de la IMASS y una instalación de pelado de ángulo variable se instaló en la platina. Los parámetros de prueba se muestran en la Tabla 1. Se colocó la pinza y se aseguró el extremo pelado en la pinza. La muestra se peló de manera que la muestra se extiende directamente desde la pinza en línea recta hasta la placa de espécimen formando un pelado de 157,5°.

Tabla 1: Configuración de ensayo de IMASS:

Retraso inicial	Promedio	Modo de parada de platina	Unidad de fuerza	Unidad de velocidad	Prueba de velocidad
0,1 segundos	10 segundos	Tiempo de ensayo	N	mm/seg	1,0 mm/seg

Ejemplo 1 - Material poroso precursor:

Una membrana de PTFE expandida que se bloqueó amorfamente y hecha generalmente de acuerdo con la patente de EE.UU. n.º 3,953,566 tenía las siguientes propiedades: espesor de aproximadamente 25 µm, masa por área de aproximadamente 9 g/m², y un punto de burbuja de aproximadamente 14 kPa. Este material precursor tenía una microestructura de nodo y fibrilla mostrada en las FIGS. 6a (lado 1) y 6b (lado 2).

Ejemplo 2 - Material poroso precursor:

Una membrana de PTFE expandida que se bloqueó amorfamente y hecha generalmente de acuerdo con la patente de EE.UU. n.º 7,521,010 tenía las siguientes propiedades: espesor de aproximadamente 5 µm, masa por área de aproximadamente 11 g/m², fuerza tensil de matriz en la dirección más fuerte de aproximadamente 600 MPa, fuerza

tensil de matriz en la dirección ortogonal a la dirección más fuerte de aproximadamente 230 MPa, tensión en la carga máxima en la dirección más fuerte de aproximadamente 19% y tensión en la carga máxima en la dirección transversal de aproximadamente 160%. Este material precursor tenía una microestructura mostrada en la FIG. 6c.

Para la formación de miembros tubulares circunferencialmente envueltos, en algunas realizaciones, el material precursor se cortó a una lámina o cinta amplia, en donde la dirección más fuerte era transversal a la longitud de la cinta y la dirección más fuerte estaba orientada axialmente en el globo formado. En otras realizaciones envueltas circunferencialmente, la dirección más fuerte era a lo largo de la longitud de la lámina o cinta de manera que la dirección más fuerte estaba orientada circunferencialmente en el globo formado. Para formar miembros tubulares envueltos helicoidalmente, el material precursor se cortó a una cinta, en donde la dirección más fuerte era a lo largo de la longitud de la cinta.

Ejemplo 3 - Construcción de un globo médico que comprende un diámetro nominal de 5 mm con un molde de superficie lisa (no de acuerdo con la presente invención)

Etapa 3A: se formaron precursores tubulares como sigue: el material precursor del **Ejemplo 1** y del **Ejemplo 2** que tiene una anchura de 25 cm se envolvió circunferencialmente alrededor de un mandril de 0,133" para formar 5 capas (o 53 mm de longitud envuelta). El material precursor se orientó en el mandril de manera que la dirección más fuerte era a lo largo del tubo. Este precursor tubular se trató térmicamente en un horno a 380° C durante 6 minutos con una envoltura protectora y luego se retiró del horno. Una vez enfriado, se retiró la envoltura protectora y se eliminó el precursor tubular del mandril.

Etapa 3b: se preconditionó una extrusión de globo de nylon (extrusión de 0,102" x 0,068" de globo L25 de Grilamid) en un estrechador parison CPS 1000 de Interface Catheter Solutions para formar la preforma de nylon de acuerdo con los parámetros en la Tabla 2.

Tabla 2: parámetros de preforma

10 x 62 nylon 12		
Calor – 330° F		
Izquierda	Configuración de ciclo de ejecución	Derecha
120	Velocidad mm/s	120
130	Distancia mm	130
7	Tiempo de calor seg.	7,7
5,	Tiempo de permanencia seg.	5,5
Longitud sin calentar 60,0 mm		

Etapa 3C: se fabricaron dos tipos de globo con el precursor tubular preparado en la Etapa 3A. Se deslizó un precursor tubular sobre la preforma de globo preparada en la etapa 3B y se colocó en un molde sostenido por una Máquina BFM 3310 Formadora de Globos de Interface Catheter Solutions, asegurando que ambos bordes de ePTFE fueran visibles desde el borde de los tapones finales y que no estuvieran conectados a la pinza o abrazadera.

Los programas de moldeo por soplado y estiramiento se realizaron de acuerdo con los siguientes parámetros de tiempo, temperatura y presión de la etapa de fijación por calor. Un globo fabricado con el material descrito en el **Ejemplo 3** exhibió una adhesión particularmente buena.

Tiempo:

- 20 segundos
- 45 segundos
- 70 segundos

5 Temperatura:

- 285° F
- 325° F
- 350° F

Presión:

- 10
- 15 bares
 - 25 bares
 - 35 bares

Etapa 3D: En algunos casos, el cuerpo de globo se colocó sobre un catéter y los extremos del cuerpo de globo se aseguraron al catéter utilizando una técnica de unión térmica de catéter de globo estándar.

15 **Ejemplo 4** - Construcción de un globo médico que comprende un diámetro nominal de 5 mm con un molde con patrón de acuerdo con la presente invención:

Los globos compuestos con el precursor tubular del **Ejemplo 1** se prepararon de acuerdo con el **Ejemplo 3**. El molde era un molde 5 x 40 mm con la forma general representada en la FIG. 2 con estrías orientadas longitudinalmente muy parecidas a las mostradas y descritas en la FIG. 4. La etapa de fijación por calor se realizó a 285° F durante 45 segundos a 25 bares. La FIG. 8a es una imagen SEM del globo con patrón que muestra una región 312 de rebaje y una región 314 porosa en la microestructura de ePTFE. La FIG. 8b es una imagen SEM con un aumento mayor que muestra la microestructura en una región 312 protuberante y, por el contrario, la FIG. 8c es una imagen SEM con un aumento mayor que muestra la microestructura en una región 314 rebajada. Al comparar las dos, se pueden observar las cantidades relativas de colapso en la microestructura. La FIG. 8d es una imagen SEM de la sección transversal del mismo compuesto con patrón que también muestra las cantidades relativas de colapso de la microestructura, ya que una parte de un rebaje 312 se muestra en el lado izquierdo de la imagen y la región 314 protuberante centrada en la imagen

Ejemplo 5 - Construcción de un globo médico que comprende un diámetro nominal de 5 mm utilizando un cuerpo de globo completamente formado: cuerpo (no de acuerdo con la invención):

30 En una realización alternativa, los globos se prepararon en el método que sigue: los globos compuestos se prepararon según el **Ejemplo 3** con un molde estándar de 5 x 40 mm con superficie lisa con la forma representada en la FIG. 2 y una etapa de fijación por calor realizada a 285° F durante 45 segundos a 25 bares, y se prepararon otros según el **Ejemplo 4** con una superficie estriada.

35 Etapa 5A: un precursor tubular se formó como sigue: el material precursor del **Ejemplo 1** y del **Ejemplo 2** que tiene una anchura de 25 cm fue envuelto circunferencialmente alrededor de un mandril de 0,133" para formar 5 capas (o 53 mm de longitud envuelta). El material precursor se orientó sobre el mandril de manera que la dirección más fuerte era a lo largo de la longitud del tubo. Este precursor tubular luego se trató térmicamente en un horno a 380° C durante 6 minutos con una envoltura protectora y luego se retiró del horno. Una vez se enfrió, se retiró la envoltura protectora y se eliminó el precursor tubular del mandril.

40 Etapa 5B: una extrusión de globo de nylon (extrusión de 0,102" x 0,068" de globo L25 de Grilamid) se preacondicionó en un estirador parison CPS 1000 de Interace Catheter Solutions para formar la preforma de nylon de acuerdo con los parámetros en la Tabla 2. El constructo se presurizó y calentó a la misma configuración o similar, que las configuraciones de fijación por calor descritas anteriormente. El siguiente es un ejemplo no limitativo en la formación de un cuerpo de globo compuesto:

Tiempo:

- 70 segundos

Temperatura:

- 285° F

- 5 • 350° F

Presión:

- 35 bares

Ejemplo 6 - Estudio de Ensayo de Pelado

10 Se preparó un Ensayo de Pelado de 157,5° en realizaciones de globo compuesto de acuerdo con el **Ejemplo 3** (a excepción de la etapa 3D) utilizando un molde estándar de 10 x 62 mm de superficie lisa, con la forma representada en la FIG. 2. Para este estudio de Ensayo de Pelado, se realizó un experimento factorial completo de 3x3x3 con los parámetros de tiempo, temperatura y presión enumerados anteriormente, creando 27 condiciones posibles (resumidas en la tabla de la FIG. 7a) con dos réplicas adicionales por condición (tres muestras en total por condición) para cada uno de los tipos de globo.

15 Los resultados de un Ensayo de Pelado, a saber, la fuerza cinética máxima y la fuerza cinética promedio, se muestran en las Tablas de las FIGS. 7b(i) y 7b(ii).

Ejemplo 7 - Construcción de compuesto recubierto con fármaco (no de acuerdo con la presente invención):

20 Los globos compuestos se prepararon según el **Ejemplo 3** con un molde estándar de 5 x 40 mm de superficie lisa con la forma representada en la FIG. 2 y una etapa de fijación por calor realizada a 285° F durante 45 segundos a 25 bares, y se prepararon otros según el **Ejemplo 4** con una superficie estriada. Para algunas muestras de globos, la superficie de globo externa se modificó aún más para tener una superficie tratada con plasma antes de recubrir con un fármaco. La superficie de ePTFE de los globos se trató con un plasma atmosférico (Tristar Industries) que funciona al 65% del voltaje máximo y flujo de argón de 15 SCFH. Se colocó una vaina de empaque de polietileno (PE) o PTFE sobre el segmento de globo recubierto antes de la esterilización. El propósito principal de la vaina de empaque era
25 mantener el segmento del globo en su primer diámetro. Todas las muestras se sometieron a esterilización con óxido de etileno.

La superficie de ePTFE externa de cada una de las construcciones de globo se revistió con una formulación de revestimiento de paclitaxel/ácido succínico 80/20 (seco p/p). Específicamente, los globos se recubrieron pipeteando un volumen conocido de solución de recubrimiento sobre un dispositivo mientras se hacía rotar el dispositivo en su
30 diámetro inflado (5 mm). A medida que el solvente del recubrimiento comenzó a evaporarse, el globo se desinfló y se replegó a su primer diámetro no inflado aplicando una tasa de evacuación lenta para permitir que el globo se replegara. Los globos recubiertos se secaron durante la noche a temperatura ambiente en su estado plegado. Con la excepción de los globos de "compuesto liso", la carga de fármaco final en todos los dispositivos fue de aproximadamente 3 µg paclitaxel (Ptx) por mm². Dado que los globos compuestos lisos tenían una capa de ePTFE más lisa y delgada (es decir, espacio vacío reducido) que los diseños envueltos o acanalados, estos dispositivos se recubrieron con menos
35 dosis de fármaco (2 µg de Ptx por mm²). Por lo tanto, se cargó más masa de fármaco en el constructo del globo con el patrón de rebajes y protuberancias.

Los globos recubiertos (lisos, estriados y envueltos) preparados también se utilizaron en una prueba in vivo para determinar la cantidad de fármaco que se liberó del sustrato de globo y se entregó al tejido objetivo tras el despliegue.
40 Antes de realizar el procedimiento in vivo, se realizó una angiografía de cada una de las arterias periféricas indicada para obtener mediciones de diámetro y longitud del sitio de tratamiento. Las mediciones de diámetro en las porciones proximales, medias y distales del sitio de tratamiento determinaron la presión de inflado del globo requerida para el sobredimensionamiento apropiado del vaso. Después de completar el dimensionamiento angiográfico, se rastreó cada una de las muestras de globo hasta el sitio objetivo respectivo y se desplegó de acuerdo con ello. Después de rastrear
45 hasta el sitio de tratamiento, cada uno de los dispositivos se infló a la presión de inflado requerida durante 60 segundos y posteriormente se desinfló y se retiró. Después del despliegue, la porción del globo de cada uno de los dispositivos gastado se cortó del catéter de entrega y se analizó para determinar el contenido de Ptx restante.

También se analizaron los sitios objetivo de la arteria para determinar la cantidad de Ptx entregada al tejido. Para cada una de las arterias tratada, se calcularon los niveles medios de Ptx en los segmentos proximales, tratados y distales promediando los niveles de Ptx en todas las secciones de tejido en el segmento indicado.

- 5 En base a los resultados analizados entre la cantidad inicial en el globo y la cantidad administrada al tejido, se determinó la eficiencia de la dosificación (es decir, el porcentaje de la dosis en el globo que se absorbió en el tejido). Sorprendentemente, se observó que los globos lisos (con una microestructura colapsada) eran más eficientes para administrar un fármaco al tejido que los diseñados envueltos o estriados. Por lo tanto, los globos de superficie lisa pueden facilitar una menor dosificación del globo.

REIVINDICACIONES

1. Un globo médico que comprende una pared de globo que define una cámara y que comprende un material en capas, en donde el material en capas comprende una primera capa de polímero adherida a una capa de fluoropolímero que comprende una microestructura porosa, en donde las capas están en relación superpuesta entre sí y la capa de fluoropolímero es una capa más externa, en donde el material en capas define al menos una región rebajada en la superficie externa y en donde la al menos una región rebajada comprende una región de poros más colapsados en la capa polimérica porosa en relación con una región no rebajada.
5
2. El globo médico de la reivindicación 1, en donde el material en capas comprende una capa polimérica sin costuras y en donde la capa polimérica porosa es una capa más externa y en donde la capa polimérica sin costuras se selecciona del grupo que comprende material compatible, semicompatible y no compatible.
10
3. El globo médico de la reivindicación 1, en donde la región rebajada se forma a través de un proceso de moldeo por soplado, o en donde la al menos una región rebajada comprende un espesor de la capa polimérica porosa que es 90% o menos con relación al espesor de la capa polimérica porosa de la región no rebajada.
4. El globo médico de la reivindicación 1, en donde la primera capa polimérica sin costura es un polímero termoplástico, o en donde la primera capa polimérica es sin costura.
15
5. El globo médico de la reivindicación 1, en donde el globo médico es semicompatible o no compatible, o en donde el globo médico es compatible.
6. El globo médico de la reivindicación 1, que comprende además un dispositivo médico endovascular dispuesto alrededor del globo, o que comprende además un agente terapéutico recubierto en al menos una porción de la superficie externa del globo médico.
20
7. El globo médico de la reivindicación 1, en donde la superficie de globo define una pluralidad de rebajes y protuberancias, opcionalmente, en donde la pluralidad de rebajes y protuberancias son rebajes y protuberancias estriados y, opcionalmente, en donde las estrías están orientadas longitudinalmente.
8. Un método para fabricar un globo médico que comprende expandir radialmente, en un molde, una preforma de globo termoplástica y un miembro tubular fluoropolimérico que comprende una microestructura porosa, en donde el miembro tubular está dispuesto alrededor de la preforma de globo y al aplicar calor a la preforma de globo expandida radialmente y al miembro tubular fluoropolimérico a una temperatura igual o superior a la temperatura de transición vítrea de la preforma de globo termoplástica pero por debajo de la temperatura de fusión de la preforma de globo termoplástica para formar un cuerpo de globo en capas, en donde el molde tiene una superficie interna que define uno o más rebajes y en donde el cuerpo de globo formado comprende una o más regiones rebajadas en la superficie exterior formadas por una sección del miembro tubular que se fuerza contra una sección no rebajada de la superficie interior del molde mientras está en un estado radialmente expandido.
25
30
9. El método de la reivindicación 8, en donde las porciones de la capa polimérica más externa y de la capa subyacente dentro del molde se adhieren mecánicamente mientras están en un estado radialmente expandido.
10. El método de la reivindicación 8, que comprende además aplicar uno o más agentes terapéuticos al cuerpo de globo antes de montarlo en un catéter.
35
11. El método de la reivindicación 8, en donde el globo médico es compatible, semicompatible o no compatible.
12. El método de la reivindicación 8, en donde el miembro tubular polimérico es un tubo envuelto circunferencial o helicoidalmente de una película polimérica, o donde el miembro tubular polimérico es un fluoropolímero expandido.
40

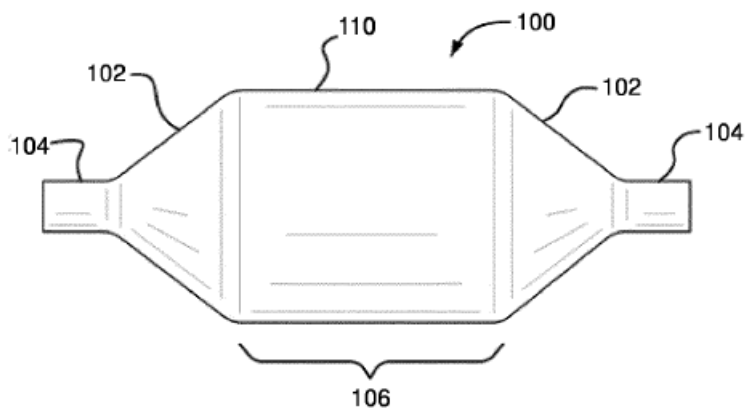


FIG. 1a

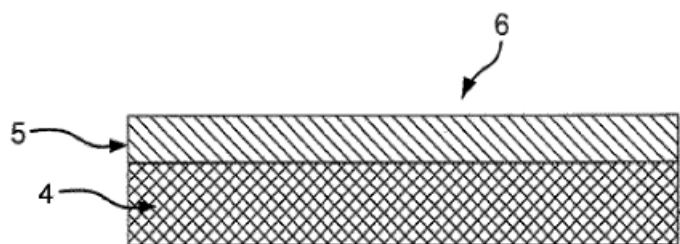


FIG. 1b

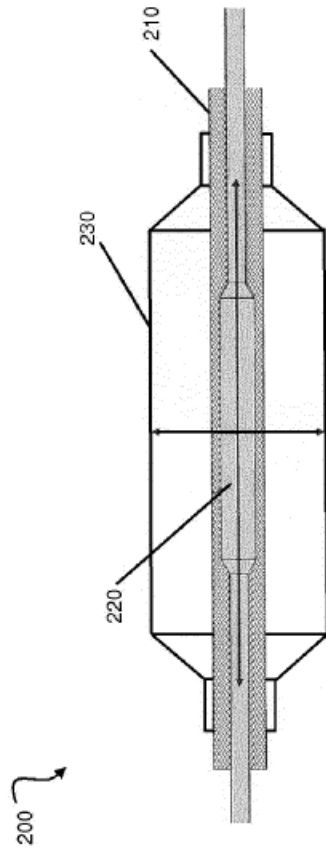


FIG. 2

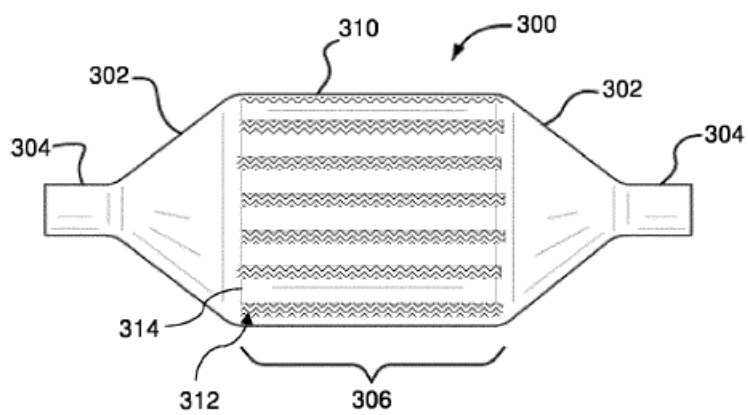


FIG. 3a

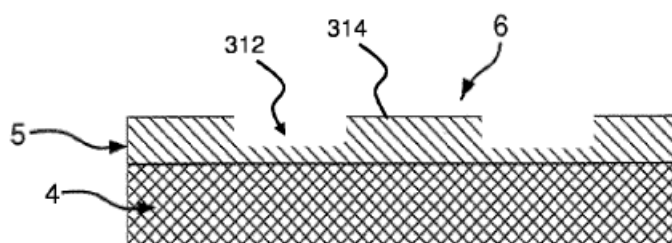


FIG. 3b

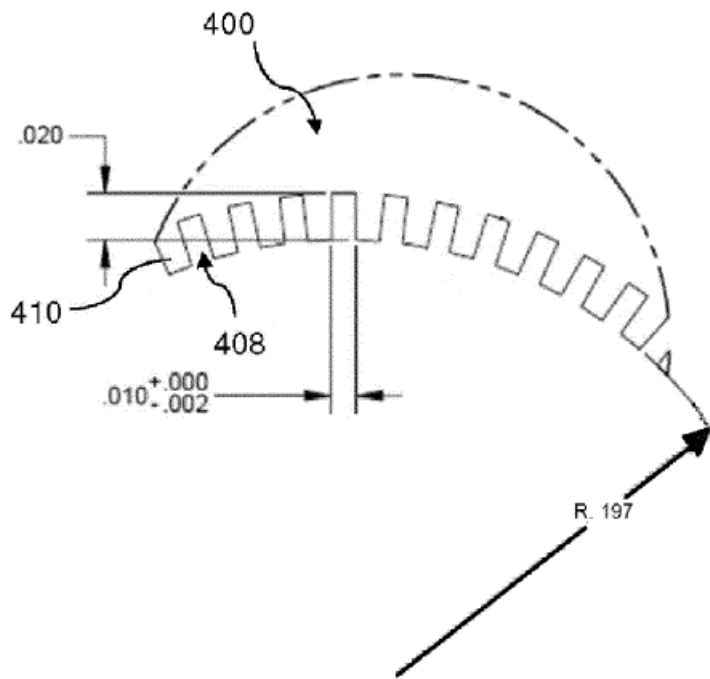


FIG. 4

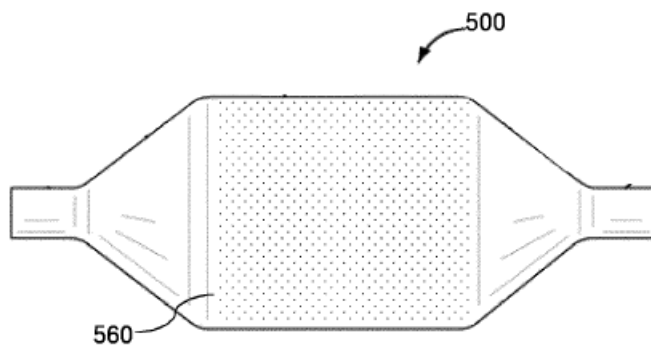


FIG. 5a

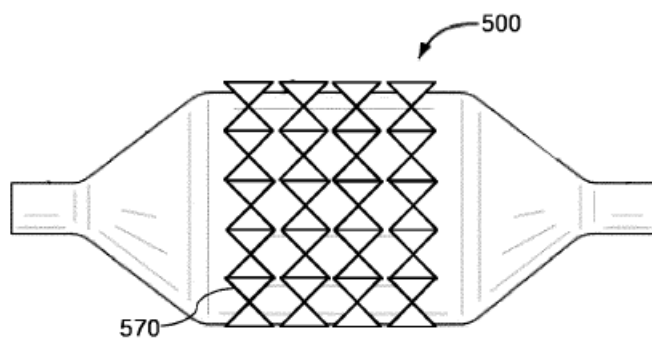


FIG. 5b

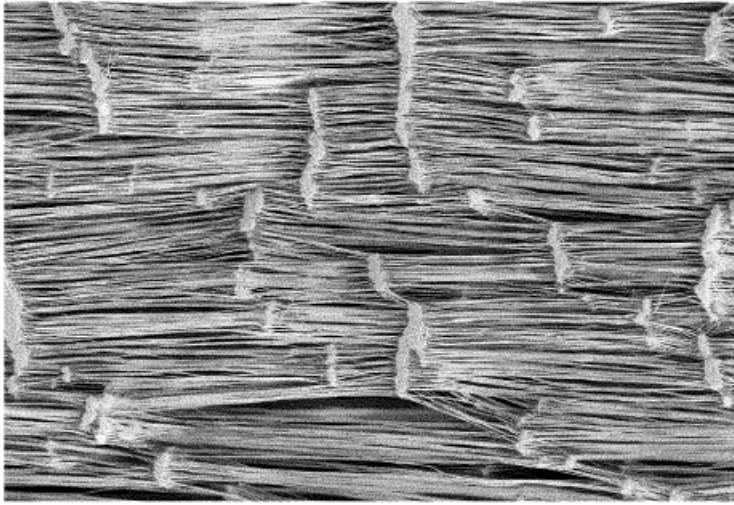


FIG. 6a

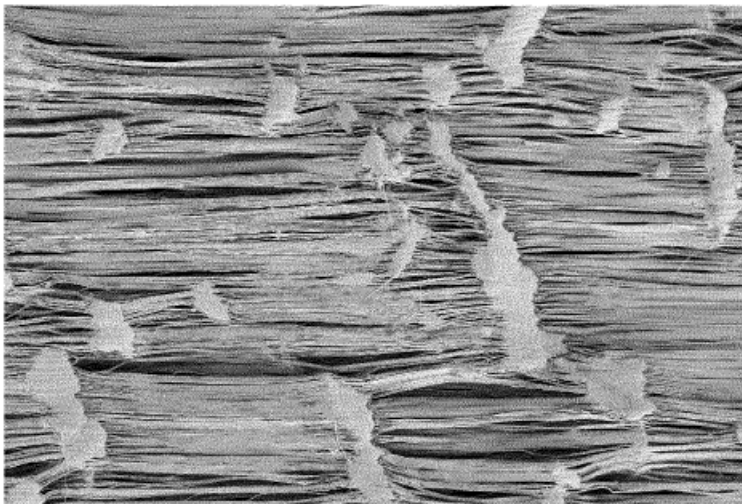


FIG. 6b

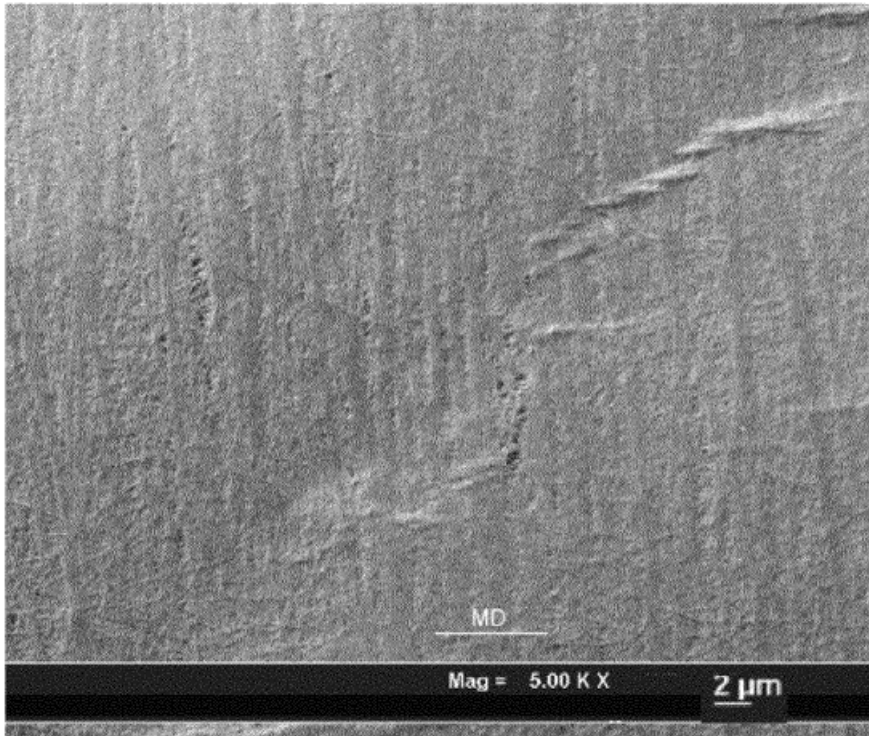


FIG. 6c

Patrón	Tiempo (s)	Temperatura (F)	Presión (bar)
111	20	350	15
112	20	350	25
113	20	350	35
121	20	285	15
122	20	285	25
123	20	285	35
131	20	325	15
132	20	325	25
133	20	325	35
211	45	350	15
212	45	350	25
213	45	350	35
221	45	285	15
222	45	285	25
223	45	285	35
231	45	325	15
232	45	325	25
233	45	325	35
311	70	350	15
312	70	350	25
313	70	350	35
321	70	285	15
322	70	285	25
323	70	285	35
331	70	325	15
332	70	325	25
333	70	325	35

FIG. 7a

Película	Fuerza Cinética Máxima (N)										Media
	Ejecución 1		Ejecución 2		Ejecución 3		Ejecución 4		Ejecución 5		
	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	
Ex. 1	0.059	1.964	0.056	1.891	0.047	1.582	0.050	1.669	0.051	1.703	1.762
Ex. 2	0.249	8.358	0.259	8.677	0.267	8.934	0.271	9.085	0.271	9.085	8.828

FIG. 7b(i)

Película	Fuerza Cinética Máxima (N)										Media
	Ejecución 1		Ejecución 2		Ejecución 3		Ejecución 4		Ejecución 5		
	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	IMASS (N)	N/m	
Ex. 1	0.027	0.765	0.040	1.341	0.044	1.475	0.046	1.531	0.042	1.173	1.257
Ex. 2	0.219	6.124	0.234	7.844	0.239	8.001	0.239	8.018	0.245	8.208	7.639

FIG. 7b(ii)

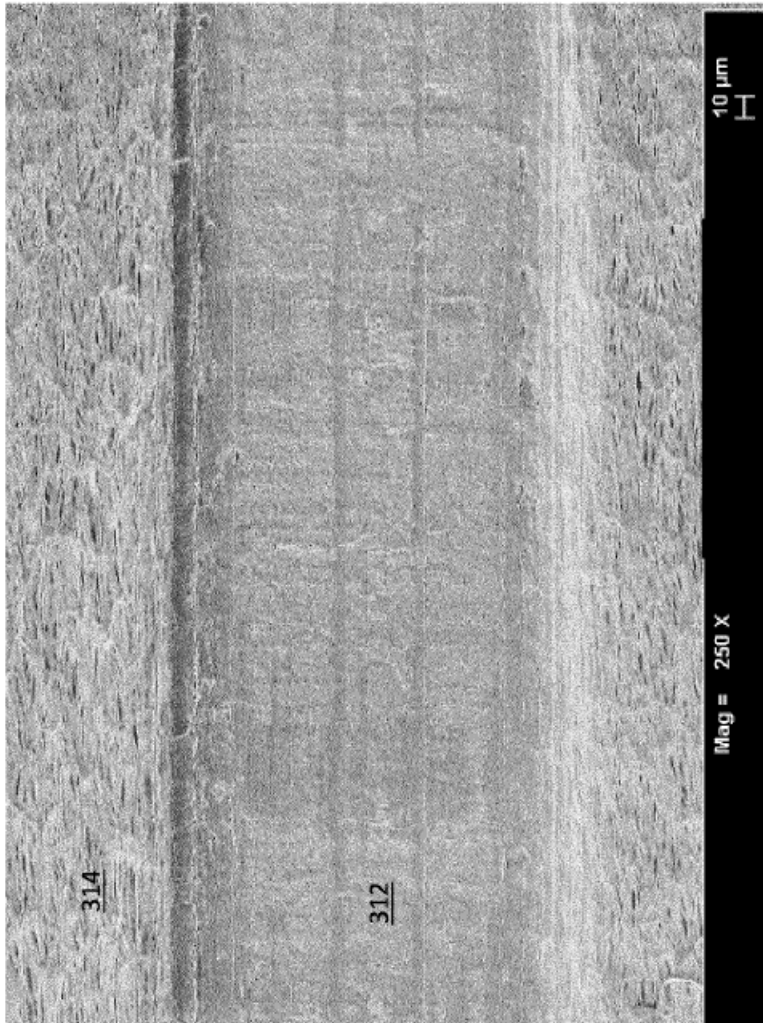


FIG. 8a

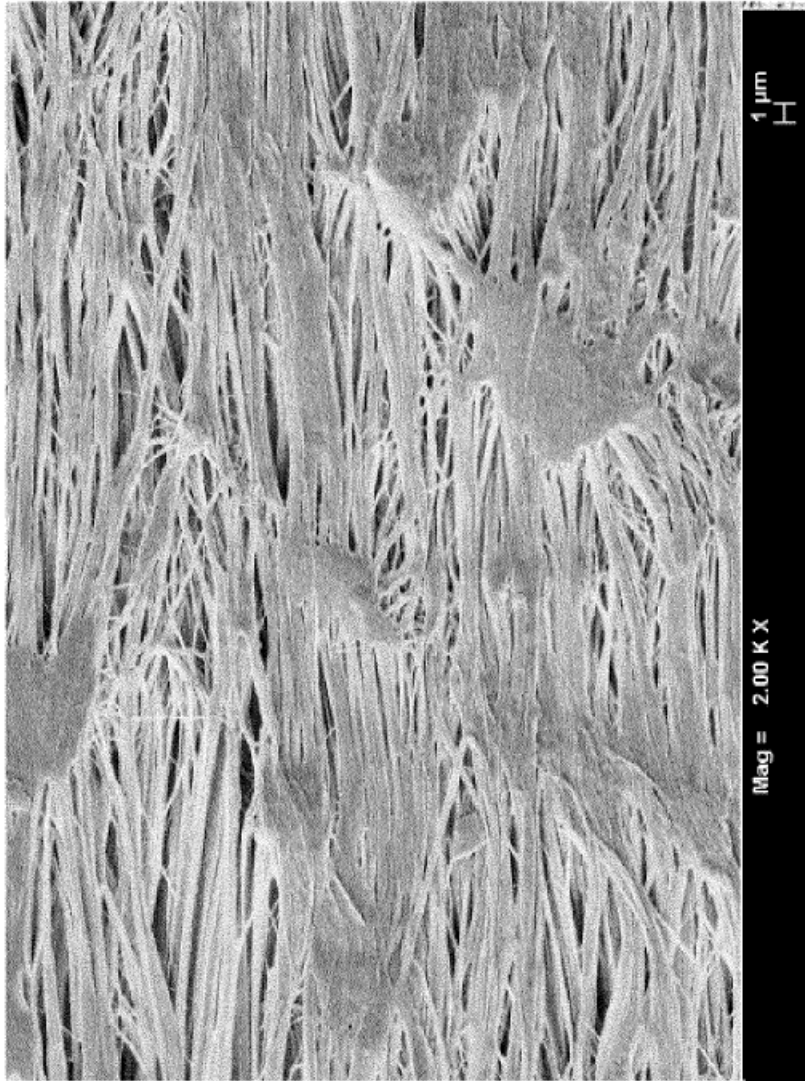


FIG. 8b



FIG. 8c

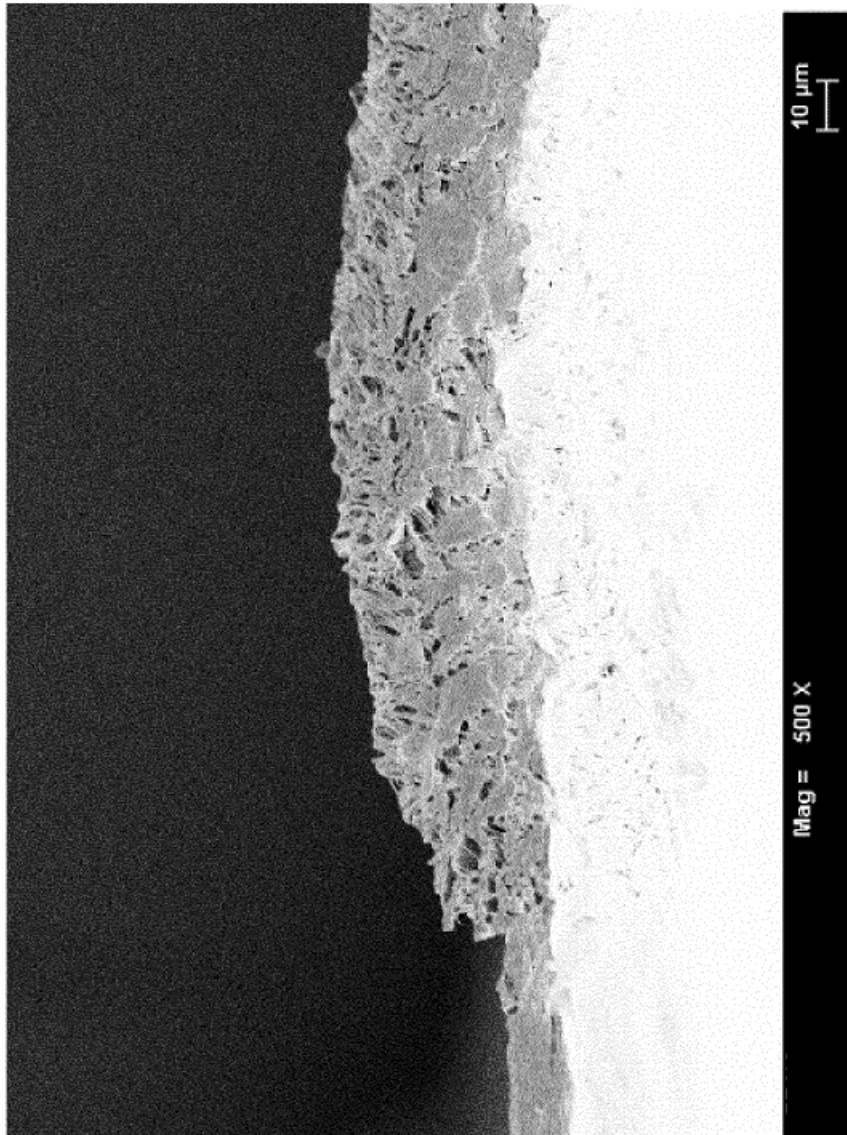


FIG. 8d