

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 088**

51 Int. Cl.:

A61M 25/10 (2013.01)

A61L 29/12 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/US2012/058599**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13052572**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12779226 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 2763734**

54 Título: **Dispositivos de porosidad controlada para tratamientos de tejidos y métodos de fabricación**

30 Prioridad:

06.10.2011 US 201161544170 P
05.09.2012 US 201261697262 P
03.10.2012 US 201213644251

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.02.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BACINO, JOHN, E.;
CAMPBELL, CAREY, V.;
CULLY, EDWARD, H.;
TRAPP, BENJAMIN, M. y
VONESH, MICHAEL, J.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 960 088 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 de porosidad controlada para tratamientos de tejidos y métodos de fabricación

5 Campo de la divulgación

La presente divulgación se refiere, en general, a dispositivos de perfusión, tales como balones, y a métodos de fabricación.

10 Antecedentes de la divulgación

Los balones destinados a ser utilizados dentro del cuerpo de un mamífero, como el de un ser humano, se emplean en una variedad de procedimientos médicos, incluida la dilatación de vasos sanguíneos estrechados, la colocación de endoprótesis vasculares y otros implantes, la oclusión temporal de los vasos sanguíneos, la administración de fármacos, trombolectomía, embolectomía, angioplastia, otros procedimientos endovasculares y otros procedimientos dentro de una luz del cuerpo de un mamífero, tal como un cuerpo humano. En este sentido, tal como se utiliza en el presente documento, el término "cuerpo" puede comprender un cuerpo de mamífero, tal como un cuerpo humano u otro cuerpo animal.

20 En una aplicación habitual, se hace avanzar un balón (a menudo acoplado a un catéter o alambre guía) hasta la ubicación deseada en el sistema vascular u otra luz del cuerpo. A continuación, el balón se expande hidráulicamente de acuerdo con un procedimiento médico. Después, se elimina la presión del balón, permitiendo que el balón se contraiga y permita la extracción del catéter y, en muchos casos, del balón.

25 Los procedimientos como estos generalmente se consideran mínimamente invasivos y, a menudo, se realizan de una manera que minimice la alteración del cuerpo del paciente. Como resultado, los balones a menudo se insertan desde una ubicación remota respecto a la región que vaya a tratarse. Por ejemplo, durante procedimientos de angioplastia que involucran vasos coronarios, el catéter con balón normalmente se inserta en la arteria femoral, en la región de la ingle del paciente, y luego se hace avanzar a través de los vasos hasta la región coronaria del paciente. Estos catéteres suelen incluir algún tipo de marcador radiopaco para permitir que el médico que realiza el procedimiento controle el avance del catéter a través del cuerpo.

35 Los balones no flexibles emplean un balón hecho de un material relativamente fuerte pero generalmente no poroso e inelástico (por ejemplo, nailon, poliéster, etc.) plegado en una sección transversal compacta de pequeño diámetro. Estos balones relativamente rígidos se utilizan para compactar depósitos duros en los vasos. Debido a la necesidad de resistencia y rigidez, estos dispositivos están clasificados para emplear altas presiones de inflado, normalmente de hasta aproximadamente 8 a aproximadamente 30 atmósferas, dependiendo del diámetro del balón y la necesidad específica. Suelen estar autolimitados en cuanto al diámetro, ya que normalmente se distenderán hasta el diámetro teórico (nominal) y no se distenderán apreciablemente más allá de este diámetro.

40 Una vez que un balón convencional no flexible se infla hasta su diámetro autolimitado, la aplicación de presión adicional puede provocar la rotura del balón, creando un estado peligroso. Por tanto, la presión dentro de un balón convencional no flexible debe controlarse cuidadosamente durante su uso.

45 El documento WO 2008/021020 (Hobson *et al.*) se refiere a un material estirable que puede emplearse en un dispositivo médico inflable. El material estirable comprende una capa de polímero de refuerzo que forma una matriz porosa que está impregnada de un material sellador para infiltrarse y sellar sustancialmente espacios de la matriz porosa y extenderse más allá de la capa de polímero de refuerzo para formar un revestimiento superficial.

50 El documento WO 97/10871 (Campbell *et al.*) se refiere a un catéter con balón que comprende un balón que comprende un material elastomérico, un primer material de PTFE orientado sustancialmente en paralelo al eje longitudinal y un segundo material de PTFE orientado sustancialmente de manera circunferencial al eje longitudinal.

55 Además, los balones convencionales no flexibles están hechos para ser herméticos a los fluidos (es decir, sin orificios, aberturas o poros) para lograr y mantener las presiones normalmente altas de la aplicación prevista. Por lo tanto, un balón habitual no flexible no proporcionará una característica mediante la cual se pueda transferir fluido desde el interior del balón, a través de la pared del balón, y hasta las regiones externas al balón. Así, por ejemplo, los balones convencionales no flexibles no son adecuados para la administración de una sustancia terapéutica mediante perfusión. De igual manera, no se pueden conseguir otros resultados deseables de la perfusión. Como puede apreciarse, pueden existir otros problemas asociados con el uso de balones convencionales no flexibles.

60 Por tanto, existe la necesidad de sistemas y métodos que aborden uno o más de los problemas asociados con los balones convencionales no flexibles. Por ejemplo, existe una necesidad de disponer de sistemas y métodos para balones no flexibles que no sean susceptibles al fallo (por ejemplo, rotura) en un amplio intervalo de presiones. Así mismo, existe la necesidad de disponer de sistemas y métodos para balones no flexibles que puedan funcionar para volverse selectivamente porosos y proporcionar perfusión localizada y/o administración de sustancias terapéuticas.

Además, existe la necesidad de disponer de balones no flexibles para distensión u oclusión luminal en un amplio intervalo de presiones y que, al mismo tiempo, proporcionen la transferencia selectiva y controlada de fluidos desde el balón a regiones externas al balón.

5 Sumario de la divulgación

Los objetivos antes mencionados se consiguen, según la invención, mediante un balón según la reivindicación 1, y mediante un método según la reivindicación 8.

10 La presente divulgación proporciona dispositivos con porosidad selectivamente controlada para tratamientos de tejidos, métodos de uso y métodos de fabricación. En diversas realizaciones, se proporciona un dispositivo que comprende un balón configurado para expandirse hasta un estado expandido en respuesta a la introducción de un fluido a una primera presión, en donde el fluido se perfunde a través del balón por encima de una segunda presión, siendo la segunda presión al menos una de igual y mayor que la primera presión.

15 En diversas realizaciones, un dispositivo que comprende un balón expandible con una pared de grosor seleccionado está configurado para expandirse hasta un diámetro nominal después del cual el fluido de inflado (u otro fluido contenido dentro de la estructura del balón) se transfiere a través de la pared del balón debido a presiones hidráulicas internas que sobrepasan la presión de entrada del agua (WEP, por sus siglas en inglés) de la pared del balón. Según la invención, se proporciona un dispositivo que comprende un balón configurado para expandirse en respuesta a la introducción de un fluido a una primera presión, y en donde, a una segunda presión igual o superior a la primera presión, el fluido se transfiere a través de la pared del balón. En diversas realizaciones, tras una disminución seleccionada en la presión de inflado, los balones de la presente divulgación dejarán de perfundir, pero seguirán siendo capaces de permanecer en su diámetro nominal o de trabajo, o de volver a inflarse hasta el mismo, por ejemplo, 20 capaces de dilatarse el mismo u otro objetivo de tratamiento, y después, opcionalmente, transferir el fluido a través de la pared del balón.

En diversas realizaciones, los balones de la presente divulgación se fabrican de manera que toda o solo una parte (o partes) de la dimensión de su pared permita la transferencia de fluido desde el interior al exterior del balón.

30 Según la invención, se proporciona un balón expandible que, al inflarse excesivamente, es decir, si se sobrepasa la "presión de trabajo" máxima del balón (se alcanza su presión terminal), el fluido se transfiere a través de al menos una porción de la pared del balón, evitando el fallo catastrófico del balón.

35 En diversas realizaciones, el balón expandible de porosidad controlada de la presente divulgación se puede configurar para adaptarse al interior de una luz o cavidad corporal. En diversas realizaciones, los balones según la presente divulgación se pueden construir de manera que sean de longitud ajustable, volteables y/o de varias formas y dimensiones. En diversas realizaciones, los balones de la presente divulgación se pueden incorporar en catéteres dirigibles. En diversas realizaciones, los balones de la presente divulgación pueden recubrirse con cubiertas que proporcionen una funcionalidad distinta de la perfusión. Por ejemplo, los balones podrían estar recubiertos con una plantilla que tenga aberturas que limiten una porción del balón pero permitan que las porciones del balón próximas a las aberturas se distiendan hacia afuera con respecto a la plantilla. En diversas realizaciones, los balones descritos en el presente documento pueden configurarse no como balones de dilatación de por sí, sino como catéteres capaces de administrar fluidos.

45 En otras realizaciones, los balones de la presente divulgación se pueden usar para administrar una amplia gama de sustancias terapéuticas. En diversas realizaciones, los medios para inflar balones comprenden dichas sustancias. En diversas realizaciones, dichas sustancias se suministran en el fluido de inflado, es decir, en una forma premezclada suministrada a través del conector proximal del catéter con balón. En una realización, dichas sustancias se disponen, por ejemplo, en una forma soluble o hidratable dentro de la estructura del balón (por ejemplo, en el catéter del balón o en la superficie interna de la pared del balón) y posteriormente se disuelven o hidratan mediante el fluido de inflado antes de ser transferidas a través de la pared del balón. Alternativamente, la sustancia se puede situar en el exterior del balón o dentro de las capas de la pared del balón y se disuelve o hidrata y/o se libera tras la transferencia de fluido a través de la pared del balón. En diversas realizaciones, los balones descritos en el presente documento se pueden emplear para administrar otros compuestos al cuerpo, incluidas sustancias de contraste (u otras de visualización), tales como sustancias que contienen bario o yodo. En diversas realizaciones, los balones de la presente divulgación pueden llenarse con medios de contraste y emplearse para localizar vasos de ramas laterales que normalmente estarían ocluidos en sus aberturas por un balón normal en contacto con ellos. En diversas realizaciones, los balones pueden configurarse para liberar una sustancia de visualización solo en una porción de la superficie de la pared del balón, siendo la ventaja limitar la cantidad de sustancia de visualización liberada en el cuerpo.

60 En diversas realizaciones, los balones de la presente divulgación se pueden emplear para dilatar una cavidad o luz corporal y administrar un fluido en la región de dicha dilatación sin el uso de dispositivos separados. En diversas realizaciones, los balones se construyen para soportar presiones de entre aproximadamente 8 atm y aproximadamente 30 atm. En diversas realizaciones, el balón presenta un diámetro superior a aproximadamente 4 mm. En diversas realizaciones, la dilatación así realizada es angioplastia transluminal percutánea (ATP). En una realización, los balones

de la presente divulgación se usan para ocluir el flujo sanguíneo en un vaso con dilatación limitada o nula. En otra realización, los balones de la presente divulgación se emplean para ocluir el flujo sanguíneo en un vaso con dilatación limitada o nula, para después administrar, a través de la pared del balón, una sustancia terapéutica, por ejemplo, una sustancia esclerosante, por ejemplo, para ablación venosa. En ciertas realizaciones, los materiales para la pared del balón se seleccionan para que sean controlablemente porosos a los líquidos pero permitan el paso de los gases. Esto permite al médico preparar el balón antes de su uso expulsando los gases de dentro del balón.

Según la invención, se proporciona un método que comprende fabricar un balón configurado para expandirse hasta un estado expandido en respuesta a la introducción de un fluido a una primera presión, en donde el fluido se perfunde a través del balón por encima de una segunda presión, siendo la segunda presión mayor o igual a la primera presión, disponiendo el balón sobre un miembro alargado que tiene una luz, colocando la luz en comunicación de fluidos con un volumen interior del balón.

En diversas realizaciones, el balón comprende opcionalmente una capa de control del exudado, una capa de refuerzo y una capa de sellado.

Según la invención, el balón comprende una primera membrana porosa configurada para comenzar a perfundir a una presión, siendo la presión igual o mayor que la requerida para alcanzar el diámetro, tamaño o dimensión nominal, y una segunda membrana porosa construida para soportar la carga hidrostática generada por la primera membrana al inflarse. La primera membrana porosa puede configurarse para no comenzar la perfusión hasta que la presión sea de al menos 10 atm, o en otras realizaciones, la primera membrana porosa no comenzará a perfundir hasta al menos 25 atm.

En diversas realizaciones, se proporcionan métodos para seleccionar materiales para construir paredes de balón capaces de inflarse hasta un diámetro nominal, para después realizar la perfusión en función de la porosidad (por ejemplo, tamaño de poro) de los materiales a diversas presiones hidráulicas. En algunas realizaciones, los materiales se seleccionan en función de sus características de presión de entrada de agua. En ciertas realizaciones, la porosidad de los materiales seleccionados para construir los balones de la presente divulgación se puede alterar modificando los materiales base utilizados, por ejemplo, mediante recubrimiento, impregnación, llenado, densificación, combinación, coalescencia, estratificación, tratamiento (por ejemplo, con un agente humectante) y similares. En algunas realizaciones, el o los materiales seleccionados comprenden materiales altamente orientados. En algunas realizaciones, el o los materiales seleccionados presentan una microestructura de nodos y fibrillas. En otra realización, el o los materiales seleccionados comprenden una microestructura porosa. Según la invención, la primera membrana porosa y la segunda membrana porosa comprenden ePTFE. En algunas realizaciones, los materiales seleccionados comprenden un polietileno de peso molecular ultra alto. En algunas realizaciones, los materiales comprenden membranas electrohiladas. En diversas realizaciones, la microestructura del o de los materiales seleccionados no cambia sustancialmente entre un estado inflado y los estados durante la perfusión.

En diversas realizaciones, el índice y cantidad de transferencia de fluido a través de las paredes de los balones de la presente divulgación (y las presiones deseadas que las afectan) se pueden controlar mediante la selección de los fluidos destinados a atravesar las paredes del balón. Por ejemplo, la viscosidad de dichos fluidos, sola o en combinación con la porosidad de materiales de construcción seleccionados, afectará en dicho rendimiento. Como otro ejemplo, la energía superficial de los materiales seleccionados y usados para construir las paredes del balón puede alterarse (por ejemplo, mediante una sustancia humectante) para influir en el rendimiento. Dicha sustancia puede incorporarse al dispositivo en el momento de su fabricación o que un médico la aplique en el momento de su uso.

Otras áreas de aplicabilidad resultarán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada en el presente documento. Debe entenderse que la descripción y los ejemplos específicos tienen fines ilustrativos únicamente y no pretenden limitar el alcance de la presente divulgación.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos adjuntos se incluyen para proporcionar una mayor comprensión de la presente divulgación y se incorporan y constituyen parte de esta memoria descriptiva, ilustran realizaciones de la presente divulgación y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la divulgación.

Las figuras 1A y 1B ilustran un balón desinflado desde una perspectiva exterior y en sección transversal del mismo, de acuerdo con varias realizaciones;

las figuras 2A y 2B ilustran un balón inflado hasta una primera presión desde una perspectiva exterior y en sección transversal del mismo, de acuerdo con varias realizaciones;

las figuras 3A y 3B ilustran un balón compuesto de múltiples capas, de acuerdo con diversas realizaciones;

la figura 4A ilustra un balón compuesto por una primera membrana porosa, de acuerdo con diversas realizaciones que no forman parte de la presente invención;

- 5 la figura 4B ilustra un balón compuesto por dos membranas porosas, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 4C ilustra un balón compuesto por tres membranas porosas, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 5 ilustra un balón con sustancia terapéutica desde una perspectiva exterior, de acuerdo con diversas realizaciones;
- 10 la figura 6 ilustra una vista en sección transversal de un balón inflado con sustancia terapéutica, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 7 ilustra un balón inflado con sustancia terapéutica en sección transversal, de acuerdo con diversas realizaciones;
- 15 la figura 8 ilustra un balón inflado hasta una segunda presión en sección transversal, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 9 ilustra un balón inflado que muestra la perfusión a presión terminal en sección transversal, de acuerdo con diversas realizaciones;
- 20 la figura 10 ilustra una vista esquemática en sección transversal de un balón desinflado con endoprótesis vascular desde una perspectiva exterior, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 11 ilustra una vista esquemática en sección transversal de un balón inflado con endoprótesis vascular desde una perspectiva exterior y en sección transversal del mismo, de acuerdo con varias realizaciones;
- 25 la figura 12A ilustra un balón desinflado dentro de la vasculatura, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 12B ilustra un balón inflado dentro de la vasculatura con un diámetro nominal a una primera presión, de acuerdo con diversas realizaciones;
- 30 la figura 12C ilustra un balón inflado dentro de la vasculatura con un diámetro nominal a una segunda presión, de acuerdo con diversas realizaciones;
- 35 la figura 13 ilustra un método de fabricación ilustrativo, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 14 ilustra un método ilustrativo, de acuerdo con diversas realizaciones;
- 40 las figuras 15A-15C ilustran diversas microestructuras porosas de una capa de control del exudado, en donde la microestructura está sustancialmente fibrilada, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 16 ilustra la microestructura de una capa de refuerzo, de acuerdo con diversas realizaciones;
- 45 la figura 17 ilustra la microestructura de una capa de sellado, de acuerdo con diversas realizaciones;
- la figura 18 ilustra un gráfico de la presión del punto de burbuja de una membrana porosa frente a la presión del balón en la primera exudación, es decir, la presión umbral de perfusión.
- 50 Las figuras 19A-19C ilustran una vista en sección transversal de un balón de perfusión que se infla primero en un centro longitudinal; y
- las figuras 20A-20C ilustran una vista en sección transversal de un balón de perfusión que se infla primero en un primer extremo y luego se infla gradualmente hacia un segundo extremo.

55 Descripción detallada

Aquellas personas expertas en la materia apreciarán con facilidad que se pueden realizar diversos aspectos de la presente divulgación mediante cualquier número de métodos y aparatos configurados para llevar a cabo las funciones previstas. Dicho de otra manera, en el presente documento se pueden incorporar otros métodos y aparatos para realizar las funciones previstas. También debe tenerse en cuenta que las figuras de los dibujos adjuntos a las que se hace referencia en el presente documento no están todas dibujadas a escala, sino que pueden estar exageradas para ilustrar diversos aspectos de la presente divulgación y, en ese sentido, las figuras de los dibujos no deben interpretarse como limitantes. Finalmente, aunque la presente divulgación puede describirse en conexión con diversos principios y creencias, la presente divulgación no debe estar sujeta a teoría.

65

Tal como se utiliza en esta solicitud, el término "perfusión" significa el paso de un fluido a través de una membrana (por ejemplo, una capa de control del exudado) y/o un material de filtro. El término "índice de perfusión" significa el volumen de perfusión por unidad de tiempo y el término "resistencia a la perfusión" significa la restricción de la perfusión durante el flujo a través de membranas o medios con poros pequeños.

5 **Tal y como** se emplea en esta solicitud, el término "permeabilidad" significa la capacidad de transmitir fluidos (líquido o gas) a través de los poros de una membrana o material filtrante cuando el material se somete a una presión diferencial a través de la misma. La permeabilidad se puede caracterizar mediante el número de Gurley, el número de Frazier o el índice de flujo de agua.

10 **Tal y como** se emplea en esta solicitud, el término "tamaño de poro" significa el tamaño de los poros en membranas porosas. El tamaño de poro se puede caracterizar por el punto de burbuja, el tamaño medio de los poros de flujo o la presión de entrada de agua, como se describe con más detalle en el presente documento.

15 **Tal y como** se emplea en esta solicitud, el término "presión de entrada de agua" significa la presión mínima requerida para impulsar el agua a través de la abertura más grande de una membrana, como se describe más detalladamente en el presente documento. "Presión umbral de perfusión" significa la presión requerida para obtener una perfusión detectable (por ejemplo, visiblemente detectable) de un fluido en la superficie exterior de la membrana.

20 El aumento de la permeabilidad se manifiesta a través de los números de Gurley más bajos (es decir, menos tiempo para que un volumen de aire determinado atraviese la membrana a una presión determinada), números de Frazier más altos (es decir, el caudal de aire a través de la membrana para una caída de presión determinada y área de muestra) e índices de flujo de agua más altos. El tamaño de los poros se caracteriza por los valores del punto de burbuja (PB), el tamaño medio de los poros de flujo o la presión de entrada de agua (WEP). Los valores más altos del punto de burbuja (la presión requerida para hacer pasar una burbuja de aire a través de una muestra humedecida de membrana) y los valores más altos de WEP indican tamaños de poro más pequeños.

25 **Tal y como** se emplea en el presente documento, el término "inflar" significa introducir fluido (por ejemplo, una entrada de fluido) en el volumen interior de un balón. Tal y como se emplea en el presente documento, el término "inflado" significa un balón por encima de una presión mínima, tal como en una primera presión o por encima de una primera presión. Un fluido puede comprender un líquido o un gel.

30 En diversas realizaciones, se divulgan balones, por ejemplo, balones, que se expanden hasta un diámetro fijo (es decir, predeterminado) en respuesta a la aplicación de presión interna y se perfunden en respuesta a la aplicación de presión interna. La presión interna se puede definir como la presión ejercida sobre al menos una porción de una pared interior de un balón. De tal manera, en diversas realizaciones, se puede inflar un balón hasta una primera presión suficiente para que el balón alcance un diámetro fijo. Después, en un momento deseado, se puede aumentar la presión interna desde la primera presión, provocando la perfusión de un fluido a través del balón. Dicho de otra manera, los balones, de acuerdo con diversas realizaciones, tienen una WEP y/o un punto de burbuja adaptado para estar en o por encima de lo que se requiere para inflar hasta un diámetro fijo. Por ejemplo, en diversas realizaciones, un balón no flexible puede inflarse hasta un diámetro fijo a una presión por debajo de la WEP y/o el punto de burbuja y luego se puede ejercer presión interna adicional para alcanzar o sobrepasar la WEP y/o el punto de burbuja. Así, la expansión y la perfusión se pueden controlar de forma independiente, una característica que no se encuentra en los balones convencionales. En realizaciones adicionales, un balón se puede inflar hasta un diámetro fijo a una presión igual o cercana a la WEP y/o al punto de burbuja, provocando así la exudación.

35 En diversas realizaciones, el índice de perfusión es proporcional a la presión interna. Por lo tanto, las presiones internas por encima de la segunda presión pueden dar como resultado índices de perfusión más rápidos, dependiendo de una variedad de factores, incluidos los materiales y la configuración del balón. A medida que aumentan los índices de perfusión, la presión interna, por lo general, cae. En consecuencia, la perfusión puede controlarse mediante la presión interna aplicada y el índice de cambio de la presión interna aplicada. Cabe señalar que, en diversas realizaciones, la perfusión puede producirse en respuesta a una alta presión inicial que actúa para "humedecer" un balón. Tal y como se emplea en el presente documento, los términos "húmedo", "humectación" y "humedecido" se refieren al desplazamiento de aire en un material microporoso por un fluido. Además, la humectación puede facilitarse recubriendo el material microporoso con una sustancia humectante, por ejemplo, alcohol polivinílico. Después de humedecerse, un balón puede requerir una presión menor que la presión inicial para perfundir al mismo índice.

40 En diversas realizaciones, un balón, como resultado de seleccionar una capa de control del exudado apropiada, puede generar al menos dos episodios de umbral de presión de perfusión. Además, la presión a la que el balón comienza a perfundir después de un primer (o anterior) ciclo de perfusión está dentro del 10 % o dentro de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 atm de la primera (o anterior) presión umbral de perfusión, siempre que el balón no se haya inflado por encima de aproximadamente 1 atm, aproximadamente 3 atm o aproximadamente 5 atm de la primera (o anterior) presión umbral de perfusión. Así pues, un balón que se ha desinflado después de un ciclo de perfusión se puede volver a inflar y comenzará a perfundir a una presión similar al umbral de presión anterior. Por ejemplo, un balón que comprende una membrana de película equilibrada como capa de control del exudado se puede volver a inflar y no comenzará a perfundir hasta que se alcance una presión que esté dentro del 10 % de la primera (o anterior) presión

umbral. En una realización, la película de capa de control del exudado puede comprender un cociente de equilibrio de entre 1:1 y 5:1. En una realización, la capa de control del exudado del balón puede comprender una membrana que tiene una microestructura porosa sustancialmente estable cuando la presión no ha superado aproximadamente 3 atm de la presión umbral de perfusión. Dicho de otra manera, la microestructura porosa se deforma solo mínimamente después de un ciclo de perfusión siempre que la presión dentro del balón no sobrepase de aproximadamente 1 atm a aproximadamente 5 atm de la presión umbral de perfusión. Por tanto, el balón dejará de exudar una vez que se reduzca la presión, es decir, que se desinfle el balón.

En diversas realizaciones, un balón puede tener una presión interna a prueba de fallos que comprende una tercera presión interna, denominada en el presente documento presión máxima o terminal. En una realización, un balón puede perfundir a un índice sustancialmente igual o mayor que el índice al que se puede administrar el fluido, es decir, el índice de entrada de fluido con el uso de un dispositivo de inflado de balón (tal como Endoflator®), lo que produce una pérdida o limitación de la presión interna. Así, puede resultar difícil elevar la presión interior de un balón por encima de la presión máxima porque la presión interna se aligera a través del alto índice de perfusión. Por consiguiente, en diversas realizaciones, los balones proporcionados en el presente documento son resistentes a los fallos (por ejemplo, una rotura). Como se señaló anteriormente, los balones convencionales no flexibles son susceptibles de fallar por rotura.

Por ejemplo, con referencia a la figura 1A, se muestra un conjunto de balón desinflado 100 que tiene el balón 104 dispuesto sobre el miembro alargado 102. El miembro alargado 102 tiene una luz 110 que está en comunicación de fluidos con el interior 108 del balón. En diversas realizaciones, opcionalmente se puede disponer una cubierta protectora sobre el balón 104. La figura 1B muestra la realización de la figura 1A en sección transversal. Como se muestra, el fluido de la luz 110 puede entrar en el interior 108 del balón. La luz 110 está conectada a varios otros componentes, por ejemplo, una jeringa, un inflador/desinflador o una bomba. Un aparato, tal como una jeringa o una bomba, puede ejercer presión sobre un fluido (por ejemplo, solución salina o un gel) en la luz 110 que ejerce presión sobre el interior 108 del balón.

Con referencia a las figuras 2A y 2B, se muestra el conjunto de balón inflado 200. El conjunto de balón inflado 200 comprende los mismos componentes etiquetados y descritos anteriormente con respecto a las figuras 1A y 1B, con el balón 104 en estado expandido debido a la presión interna. Como se muestra en las figuras 2A y 2B, el balón 104 es un balón que tiene un límite de distensión superior, es decir, un diámetro, tamaño o dimensión nominal, más allá del cual el balón 104 no se distenderá apreciablemente. Por tanto, a diversas presiones por encima de un valor específico, denominado en el presente documento primera presión, el balón 104 tiene un diámetro fijo. En diversas realizaciones, la primera presión puede ser de aproximadamente 2 atm a aproximadamente 50 atm. De esta manera, se puede inflar un balón hasta una primera presión para expandir completamente el balón y, por ejemplo, dilatar exitosamente un vaso.

Tal y como se describió anteriormente, en respuesta a alcanzar una primera presión, el balón obtiene un estado inflado. Sin embargo, en diversas realizaciones, la perfusión no comienza con esta primera presión. En este sentido, la perfusión se puede regular de acuerdo con la presión interna del balón. Dicho de otra manera, la perfusión puede producirse a una presión seleccionable (es decir, una presión de perfusión umbral) independiente de la presión requerida para la expansión del balón. Como tal, se puede usar un balón para administrar angioplastia terapéutica durante un período breve, manteniendo la presión por debajo de una presión de perfusión umbral durante un período breve, después del cual un médico puede decidir si se garantiza o no la perfusión. A continuación, el médico podría actuar para elevar la presión interna del balón a una segunda presión (por ejemplo, la presión umbral de perfusión o mayor) para permitir la perfusión. De manera similar, un médico puede decidir qué cantidad de perfusión se garantiza. Alternativamente, el balón podría proporcionarse de manera que la primera y la segunda presiones coincidan para garantizar la perfusión durante la angioplastia, siempre que la primera presión sea lo suficientemente alta como para permitir fuerzas de dilatación suficientes.

En diversas realizaciones, los balones divulgados en el presente documento comprenden múltiples capas, como un material compuesto. Una capa puede comprender una capa de material o un conjunto de capas de material. Las capas pueden estar unidas permanentemente, parcialmente unidas o simplemente dispuestas una al lado de la otra. Se pueden emplear varias capas para lograr la característica deseada del balón, tal como un comportamiento no flexible, un cierto índice de perfusión, una capa de refuerzo para soportar presiones internas o proporcionar una forma deseada, una capa para contener una sustancia terapéutica y la capacidad para una adecuada humectación de los adhesivos para la unión del balón a un miembro alargado.

Las capas del balón pueden disponerse una dentro de otra y, en diversas realizaciones, unirse utilizando un adhesivo u otro material similar, aunque, en diversas realizaciones, no se utiliza ningún adhesivo o material similar entre las capas. En varias realizaciones, las capas del balón se sinterizan juntas. Por ejemplo, las capas del balón compuestas por ePTFE pueden disponerse coaxial o sustancialmente de forma coaxial una dentro de otra en contacto directo. A continuación, el balón se puede llevar a una temperatura superior al punto de fusión del PTFE. Luego, las capas pueden adherirse entre sí conservando sus respectivas microestructuras.

Aunque en el presente documento se contempla cualquier número de capas para el balón, incluida una sola capa, en diversas realizaciones se usan balones de dos a tres capas: una capa de control del exudado, una capa de refuerzo y, opcionalmente, una capa de sellado. Además, como se describe en el presente documento, una capa de control del exudado, una capa de refuerzo y una capa de sellado pueden comprender una o más capas de un material determinado. Por ejemplo, con referencia a las figuras 3A y 3B, se muestra un balón 300 de tres capas. La capa de control del exudado 306 se muestra dispuesta sustancialmente de forma coaxial con la capa de refuerzo 304 y la capa de sellado 302. Todas las capas pueden estar compuestas por cualquier material adecuado, aunque, según la invención, se utiliza politetrafluoroetileno expandido ("ePTFE").

En diversas realizaciones, la una o más capas del balón son altamente biocompatibles. Un material biocompatible se define en la presente como un material que es adecuado para y cumple con el propósito y los requisitos de un dispositivo médico utilizado para implantes a largo o corto plazo o para aplicaciones no implantables. Los implantes a largo plazo se definen como elementos implantados durante más de 30 días.

Según el método de la invención, la capa de control del exudado 306 y la capa de refuerzo 304 se fabrican comprendiendo ePTFE. Solos o en combinación con ePTFE o PTFE, se pueden formar diversos componentes del balón a partir de materiales biocompatibles, como polímeros que pueden incluir cargas como metales, fibras de carbono, fibras de vidrio o cerámicas. Dichos polímeros pueden incluir polímeros de olefina, polietileno, polipropileno, cloruro de polivinilo, politetrafluoroetileno que no está expandido, copolímero fluorado de etileno propileno 45, acetato de polivinilo, poliestireno, poli(tereftalato de etileno), derivados de dicarboxilato de naftaleno, tales como naftalato de polietileno, naftalato de polibutileno, naftalato de polimetileno y naftalato de trimetilendiol, poliuretano, poliurea, cauchos de silicona, poliamidas, policarbonatos, polialdehídos, cauchos naturales, copolímeros de poliéster, copolímeros de estireno-butadieno, poliéteres, tales como poliéteres total o parcialmente halogenados, copolímeros y combinaciones de los mismos. Además, en los componentes de un balón se pueden incluir poliésteres, incluidos poliésteres de tereftalato de polietileno (PET), polipropileno, polietileno, poliuretano, poliolefinas, polivinilos, polimetilacetatos, poliamidas, derivados de dicarboxilato de naftaleno y seda natural.

La capa de control del exudado 306 puede comprender una capa que proporciona la resistencia al exudado necesaria para generar presión interna. Por ejemplo, la baja energía superficial del ePTFE combinada con un tamaño de poro pequeño produce un material adecuado para la capa de control del exudado 306. Al proporcionar una membrana con un tamaño de poro suficientemente pequeño, se puede generar suficiente presión durante el inflado antes de permitir que el fluido atraviese la capa.

Si bien la capa de control del exudado 306 puede ser resistente al flujo de fluido a presiones inferiores a la presión de perfusión umbral, la capa de control del exudado 306 puede no ser resistente al flujo de aire a estas presiones más bajas. En una realización, el balón 300 puede comprender una membrana porosa que es permeable al aire a baja presión, por ejemplo, una presión entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 atm, y no perfunde un fluido hasta que las presiones igualan o superan las 10 atm.

La capa de control del exudado 306 se puede fabricar a partir de ePTFE, como se describe en la patente coasignada de EE.UU. n.º 7.306.729, titulada "*Porous PTFE materials and articles produced there from*" y expedida el 11 de diciembre de 2007. Por ejemplo, la capa de control del exudado 306 puede comprender una membrana porosa de PTFE formada mediante un método que comprende formar una cinta lubricada extrudida de polímero de PTFE mediante un proceso de extrusión de pasta; estirar transversalmente la cinta lubricada extrudida y secar la cinta estirada para eliminar el lubricante; expandir longitudinalmente la cinta resultante; luego expandir transversalmente la cinta con un cociente de expansión de 20:1. En diversas realizaciones, de dos a diez capas de ePTFE, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 7.306.729, pueden comprender la capa de control del exudado 306.

Una microestructura de la capa de control del exudado 306 se ilustra en la figura 15, que representa una micrografía electrónica de barrido de una muestra de ePTFE fabricada generalmente de acuerdo con la patente de EE.UU. n.º 7.306.729. La figura 15 se muestra con un aumento de x1000.

En diversas realizaciones, la capa de control del exudado 306 comprende una membrana porosa caracterizada por un tamaño medio de los poros de flujo, y este tamaño medio de los poros de flujo puede modificarse solo mínimamente antes de la perfusión y durante la perfusión. Por consiguiente, el balón 300 con un tamaño medio de los poros de flujo sustancialmente estable puede permitir múltiples ciclos de inflado y perfusión, por ejemplo, al menos dos ciclos, siempre que el balón no se infle por encima de aproximadamente 1 atm, aproximadamente 3 atm o aproximadamente 5 atm del valor umbral de perfusión inicial.

En diversas realizaciones, la capa de control del exudado 306 y, en consecuencia, el balón 300, pueden comenzar a perfundir sustancialmente a una presión de al menos aproximadamente 2 atm, al menos aproximadamente 6 atm, al menos aproximadamente 12 atm, al menos aproximadamente 15 atm, al menos aproximadamente 20 atm, al menos aproximadamente 25 atm, al menos aproximadamente 30 atm, al menos aproximadamente 40 atm o al menos aproximadamente 50 atm. En una realización, una vez que se obtiene la presión de perfusión umbral, la capa de control de la exudación y, en consecuencia, el balón, pueden perfundir un fluido y/o sustancia terapéutica a una velocidad de flujo de al menos aproximadamente 0,1 cm/min, al menos aproximadamente 0,2 cm/min, al menos

aproximadamente 0,5 cm/min, al menos aproximadamente 1 cm/min, al menos aproximadamente 2 cm/min o al menos aproximadamente 5 cm/min.

5 Opcionalmente, como se describió anteriormente, el balón 300 puede tener una presión máxima o terminal. Como tal, la capa de control de la exudación 306 puede presentar un índice de perfusión (ml/s) que es aproximadamente igual o mayor que el índice de entrada de fluido (ml/s) en el balón 300, es decir, el índice de inflado. La presión terminal puede ser mayor que la presión a la que comienza la perfusión.

10 En diversas realizaciones, la capa de control de la exudación 306 comprende una microestructura porosa, es decir, la capa de control de la exudación 306 tiene microporos en comparación con microperforaciones. Tal como se utilizan en el presente documento, los microporos suelen ser serpenteantes y forman parte de la microestructura de la membrana; así pues, la trayectoria de perfusión de un fluido a través de la membrana puede comprender una trayectoria serpenteante o indirecta a través de la membrana porosa. En comparación, los microperforaciones son orificios formados que atraviesan directamente la capa y pueden formarse mediante cualquier técnica conocida, por ejemplo, perforación con láser. En una realización, la capa de control del exudado 306 puede comprender una microestructura porosa sustancialmente fibrilada.

20 De acuerdo con diversas realizaciones, una serie de factores pueden afectar el rendimiento de la capa de control del exudado 306, por ejemplo, el tamaño medio de los poros de flujo, el grosor de la capa de control del exudado 306, la presencia de nodos o la falta de los mismos, la densidad del material, los cocientes de equilibrio y la cantidad de área superficial dentro de la microestructura de la capa de control del exudado por unidad de masa. Estos factores pueden modificarse para variar las variables de rendimiento del balón 304. Dichas variables de rendimiento incluyen las presiones umbral de perfusión del balón 304, el valor de presión terminal, la capacidad de la membrana microporosa para realizar múltiples ciclos de perfusión y el índice de flujo. En diversas realizaciones, la película a partir de la cual se puede construir la capa de control del exudado 306 puede tener un área superficial de microestructura (por gramo) de al menos aproximadamente 15 m²/g hasta al menos unos 45 m²/g. En diversas realizaciones, la microestructura puede estar sustancialmente fibrilada; es decir, comprende nodos muy pequeños o carece sustancialmente de nodos. Al reducir el tamaño de los nodos, se impide menos el flujo de fluido. En diversas realizaciones, la densidad de la primera membrana porosa puede ser inferior a aproximadamente 0,3 g/ml. En diversas realizaciones, la película con la que está construida la capa de control del exudado 306 tiene un Gurley frente al punto de burbuja igual o inferior a la línea definida por la ecuación $\log(\text{Gurley}) = 5,13 \times 10^{-3} (\text{punto de burbuja}) - 1,26$. El punto de burbuja puede ser de al menos aproximadamente 100 kPa a al menos aproximadamente 1000 kPa. Los métodos de prueba para cuantificar los valores descritos en el presente documento se pueden hallar en la patente de EE.UU. n.º 7.306.729, a la que ya se hace referencia anteriormente en el presente documento.

35 En diversas realizaciones, el balón 300 puede configurarse para distenderse mínimamente y/o de forma poco significativa más allá del diámetro nominal. Además, el diámetro nominal puede ser suficiente para dilatar un vaso. El balón 300 en estado expandido puede ser capaz de dilatar cualquier luz de un cuerpo, tal como un vaso sanguíneo. De manera similar, el balón 300 se puede expandir hasta un diámetro, tamaño o dimensión que sea capaz de dilatar una estenosis.

40 El balón 300 puede tener cualquier forma adecuada, tal como generalmente cilíndrica, al menos a través de una porción intermedia. Otras formas pueden incluir formas generalmente elipsoidales, esféricas o cónicas, o cualquier otra forma adecuada para una ubicación o procedimiento determinado.

45 La capa de refuerzo 304 puede proporcionar soporte estructural a un balón 300 y ayudar a definir las propiedades del balón, tales como la forma, el diámetro y la elasticidad. La capa de refuerzo 304 tiende a proporcionar la capacidad de soportar las tensiones de pared a presiones internas elevadas, por ejemplo, aproximadamente 4 atm y tan altas como aproximadamente 50 atm, dependiendo de la aplicación y el diámetro del balón. Por tanto, para este fin, pueden ser adecuados materiales que tengan una alta resistencia a la tracción, especialmente en una dirección (es decir, materiales altamente orientados). La capa de refuerzo 304 puede fabricarse a partir de ePTFE, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.476.589. Por ejemplo, la capa de refuerzo 304 puede comprender una membrana de PTFE porosa fina que consiste esencialmente en una red no tejida que tiene una microestructura de sustancialmente solo microfibrillas fusionadas en puntos de cruce.

50 Con referencia momentánea a la figura 16, se ilustra una microestructura de la capa de refuerzo 304. La figura 16 es una micrografía electrónica de barrido de una muestra de ePTFE elaborada de acuerdo con la patente de EE.UU. n.º 5.476.589. La figura 16 se muestra a x1000.

55 Como se señaló anteriormente, los índices deseados de perfusión y las presiones umbral de perfusión se pueden lograr mediante la selección apropiada de una membrana con la WEP y/o punto de burbuja apropiado, entre otros factores. Por tanto, en diversas realizaciones, la capa de refuerzo 304 puede construirse para realizar las funciones de la capa de control del exudado 306 mediante dicha selección de la WEP y/o punto de burbuja. Opcionalmente, tales realizaciones pueden no incluir una capa de control del exudado separada.

60

La capa de sellado 302 puede dotar al balón 300 de propiedades que le permitan adherirse mejor al miembro alargado. Por ejemplo, la capa de sellado 302 puede mejorar la unión adhesiva entre un balón y el miembro alargado en los extremos distal y proximal del balón y el miembro alargado. Para este fin, pueden ser adecuadas varias formas de ePTFE. En particular, para este fin puede ser adecuado un producto de ePTFE con poros grandes.

5 Con referencia momentánea a la figura 17, se ilustra una microestructura de la capa de sellado 302. La figura 17 es una micrografía electrónica de barrido de ePTFE con un grado de apertura relativamente alto. La figura 17 se muestra a x1000.

10 En diversas realizaciones, se pueden combinar capas donde los atributos adecuados de ambas capas se puedan aunar en una única membrana o capa. Por ejemplo, la capa de refuerzo 304 y la capa de sellado 302 se pueden combinar si se emplea una membrana con suficiente resistencia que también tenga la apertura adecuada para permitir una unión adecuada al miembro alargado. Del mismo modo, si se selecciona una membrana que posea las características adecuadas para resistir el exudado y proporcionar los atributos mecánicos adecuados, esta membrana
15 podría emplearse para combinar la capa de control del exudado 306 y la capa de refuerzo 304 en una sola capa. O, como otro ejemplo, si se selecciona un adhesivo que pueda penetrar mejor en una estructura de poro cerrado de ePTFE. Así pues, se puede omitir opcionalmente una capa de sellado distinta 302 con un alto grado de apertura.

20 En diversas realizaciones, con referencia a las figuras 4A-4C, un balón 400 puede comprender una primera membrana porosa 406 configurada para comenzar a perfundir a una presión, siendo la presión igual o mayor que la requerida para alcanzar el diámetro o dimensión nominal. Opcionalmente, el balón 400 puede comprender además una segunda membrana porosa 404 construida para soportar la carga hidrostática generada por la primera membrana al inflarse. Además, el balón 400 puede comprender una tercera membrana porosa 402 construida para facilitar el sellado del balón 400 a un miembro alargado, tal como un alambre guía o un miembro alargado. La primera membrana porosa
25 406 puede ser la capa de control del exudado, como se describe en el presente documento. La segunda membrana porosa 404 puede comprender la capa de refuerzo, como se describe en el presente documento. Por tanto, la tercera membrana porosa 402 puede comprender la capa de sellado, como se describe en el presente documento. Opcionalmente, las tres membranas porosas están configuradas para perfundir una sustancia terapéutica. En el caso de múltiples capas, las capas pueden mantener el contacto durante todo el inflado y la perfusión; aunque, en diversas realizaciones alternativas, no se mantiene el contacto entre capas. En una realización, las capas pueden sinterizarse juntas.

30 En diversas realizaciones, con referencia a las figuras 5A y 5B, el conjunto de balón 500 puede comprender un balón de perfusión controlada 502, como se describe en el presente documento, y una sustancia terapéutica 504 que puede estar en forma de recubrimiento seco, líquido o de gel colocado sobre una superficie interior y/o exterior de una capa o membrana. La sustancia terapéutica 504 puede mantenerse dentro del volumen interior del balón o puede incrustarse en o asociarse de otro modo a las paredes de un balón. La sustancia terapéutica 504 se puede adherir a una superficie interior del balón 502 y/o se puede intercalar entre dos capas del propio balón 502. El balón 502 protegería entonces la sustancia terapéutica de la disolución u otra liberación a menos que y hasta que la perfusión comenzara como respuesta al inflado a una segunda presión o por encima de ella. La figura 5A muestra el balón 502 en un estado desinflado a una primera presión y, por tanto, antes de la perfusión. De este modo, la sustancia
35 terapéutica 504 queda retenida dentro del balón 502 hasta que comienza la perfusión.

40 Con referencia a la figura 6, esta muestra un balón expandido 502 con la sustancia terapéutica 504 dentro del volumen interior del balón 502. La sustancia terapéutica 504 se puede introducir a través de una luz del miembro alargado 506 como parte del fluido de inflado. Alternativamente, la sustancia terapéutica puede ubicarse dentro del volumen interior del balón 502 o en cualquier otro lugar a lo largo de la trayectoria de administración de fluido y solvarse mediante fluido de inflado. El balón 502 tiende a proteger la sustancia terapéutica de la liberación o dilución no deseada hasta que comienza la perfusión como respuesta al inflado a la segunda presión. La sustancia terapéutica 504 queda retenida dentro del volumen interior del balón 502 hasta que comienza la perfusión. En una realización, un conjunto de balón perfundible puede comprender una sustancia terapéutica 504 revestida sobre la porción del diámetro exterior del miembro alargado 506 cubierto por el balón 502.

45 De manera similar, un conjunto de balón puede comprender una sustancia terapéutica ubicada a lo largo de cualquier punto dentro de la trayectoria de inflado y administración de fluido. En otras realizaciones, un balón puede comprender un fármaco revestido sobre un componente de miembro alargado interior (tal como una luz de alambre guía que se extiende al menos parcialmente hacia el interior del balón), revestido sobre el diámetro interior de la luz o conector de inflado, o premezclado fuera del cuerpo e inyectado en el balón, por ejemplo, con los medios de inflado. La ubicación de la sustancia terapéutica más su formulación pueden permitir la disolución completa antes de que el balón comience a exudar.
50

55 Por consiguiente, en diversas realizaciones, un dispositivo de balón puede comprender una membrana porosa configurada para expandirse a un estado expandido en respuesta a la introducción de un fluido a una primera presión, en donde el fluido comienza a perfundir a través de la membrana porosa por encima de una segunda presión, siendo la segunda presión al menos una igual o mayor que la primera presión, y una sustancia terapéutica ubicada en la
60

sección del miembro alargado subyacente al balón. La membrana porosa puede comenzar a perfundir sustancialmente a una presión interna de al menos aproximadamente 13 atm o más, como se describe en el presente documento.

En diversas realizaciones, el balón 502 puede comprender una capa de control del exudado, tal como una membrana porosa, que es selectivamente perfundible. La membrana porosa puede configurarse para perfundir una primera sustancia y no perfundir una segunda sustancia. La perfusión selectiva puede controlarse mediante principios de exclusión de tamaño, repulsión electrostática y/o interacciones de aromaticidad o hidrofobia. En una realización, la segunda sustancia puede comprender un medio de contraste. Un balón perfundible selectivamente puede resultar beneficioso para ubicar el balón 502 de manera precisa durante un ciclo de perfusión.

La figura 7 ilustra una vista en sección transversal del conjunto de balón 700. El conjunto de balón 700 muestra un miembro alargado 710 que tiene una luz que está en comunicación con un balón 701 que comprende tres capas. La capa de control del exudado 702 se muestra dentro de la capa de refuerzo 706. La capa de refuerzo 706 se ilustra dentro de la capa de sellado 708. La sustancia terapéutica 715 es un recubrimiento sobre el miembro alargado 710 subyacente a la capa de control del exudado 702.

En una realización, el conjunto de balón 700 puede comprender una membrana porosa 702 y una sustancia terapéutica 715, que puede ubicarse en la sección de un miembro alargado subyacente al balón. La membrana porosa 702 puede configurarse para expandirse hasta un estado expandido en respuesta a la introducción de un fluido a una primera presión, pero el fluido no comienza a perfundir a través de la membrana porosa 702 hasta que la presión es igual o superior a una segunda presión. La segunda presión puede ser igual o mayor que la primera presión. En una realización, la segunda presión puede ser igual o superior a 13 atm. Dicho de otra manera, la membrana porosa 702 comienza a perfundir sustancialmente a una presión igual o superior a 13 atm.

En una realización adicional, la perfusión del balón 701 se puede configurar y controlar de manera que una dosis prescrita de sustancia terapéutica 715 se perfunda a través del balón 701. Además, el balón 701 puede configurarse de manera que la sustancia terapéutica 715 perfunda uniformemente a través del balón al menos a través de una sección intermedia. Dicho de otra manera, la sustancia terapéutica 715 tiene un índice de perfusión en una primera área que es sustancialmente igual a un índice de perfusión en un área adyacente.

Una ventaja clave de los conjuntos de balón que ofrece la presente divulgación es que el médico puede utilizar un único dispositivo para dilatar una luz o cavidad corporal y administrar simultáneamente o después una sustancia terapéutica (u otra beneficiosa). Que no sea necesario cambiar y utilizar dos dispositivos separados (un balón de dilatación y un balón de perfusión) para estas funciones ahorra dinero y tiempo de procedimiento. La "dilatación" a la que se hace referencia aquí es una dilatación clínicamente significativa, es decir, una dilatación producida por las presiones relativamente altas que se requieran para el efecto clínico deseado. Se requieren presiones tan altas para procedimientos como la PTA (angioplastia transluminal percutánea, por sus siglas en inglés). Estas son presiones que los dispositivos de la presente divulgación son capaces de soportar.

Se contempla que cualquier sustancia terapéutica que pueda proporcionar un beneficio o beneficio previsto al cuerpo sea adecuado para su uso con los balones divulgados en el presente documento. En concreto, las sustancias terapéuticas que se vuelven más seguros, más eficaces o que pueden lograr otro beneficio mediante la administración localizada son útiles con los balones divulgados en el presente documento. Entre otras, las sustancias terapéuticas adecuadas incluyen sustancias terapéuticas antiproliferativas, fibrolíticas, trombolíticas, antiinflamatorias, antiflogísticas, antihiperplásicas, antineoplásicas, antimitóticas, citostáticas, citotóxicas, antiangiogénicas, antiestenóticas, inhibidoras de microtúbulos, antimigración o antitrombóticas.

Por ejemplo, las sustancias terapéuticas adecuadas pueden incluir: abciximab, acemetacina, acetilvismiona B, aclarubicina, ademetionina, adriamicina, aescina, afromoson, akagerina, aldesleucina, amidorona, aminoglutetemida, amsacrina, anakinra, anastrozol, anemonina, anopterina, antimicóticos, antitrombóticos, apocimarina, argatoban, aristolactam A II, ácido aristolóquico, arsénico y óxidos, sales, quelatos y compuestos orgánicos que contienen arsénico, ascomicina, asparaginasa, aspirina, atorvastatina, auranofina, azatioprina, azitromicina, baccatina, bafilomicina, basiliximab, bendamustina, benzocaína, berberina, betulina, ácido betulínico, bilobol, biolimus, bispartenolidina, bleomicina, bombrestatina, ácidos boswélicos y sus derivados, bruceanos A, B y C, briofilina A, busulfán, antitrombina, bivalirudina, cadherinas, camptotecina, capecitabina, ácido o-carbamoilfenoxiacético, carboplatino, carmustina, celecoxib, cefarantina, cerivastatina, inhibidores de CETP, clorambucil, fosfato de cloroquina, cictoxina, ciprofloxacina, cisplatino, cladribina, claritromicina, colchicina, concanamicina, coumadina, péptido natriurético tipo C (CNP), cudxaisoflavona A, curcumina, ciclofosfamida, ciclosporina A, citarabina, dacarbazina, daclizumab, dactinomicina, dapson, daunorrubicina, diclofenaco, 1,11-dimetoxicantín-6-ona, docetaxel, doxorubicina, dunaimicina, epirubicina, epotilona A y B, eritromicina, estramustina, etopósido, everolimus, filgrastim, fluroblastina, fluvastatina, fludarabina, fludarabina-5'-dihidrogenofosfato, fluorouracilo, folimicina, fosfestrol, gemcitabina, ghalakinósido, ginkgol, ácido ginkgólico, glucósido 1 a, 4-hidroxioxiciclofosfamida, heparina, idarubicina, ifosfamida, josamicina, lapachol, lomustina, lovastatina, melfalán, midecamicina, mitoxantrona, nimustina, pitavastatina, pravastatina, procarbazona, mitomicina, metotrexato, mercaptopurina, tioguanina, oxaliplatino, bismuto y compuestos o quelatos de bismuto, irinotecán, topotecán, hidroxicarbamida, miltefosina, pentostatina, pegaspargasa, exemestano, letrozol, formestano, inhibidor de la proliferación SMC-2co, mitoxantrona, micofenolato mofetilo, c-myc

antisentido, b-myc antisentido, [3-1apacona, podofilotoxina, ácido podofílico-2-etilhidrazida, molgramostim (rhuGM-CSF), peginterferón ct-2b, lanograstim (r-HuG-CSF), macrogol, selectina (antagonista de citoquinas), inhibidores de citoquinas, inhibidor de COX-2, NFkB, angiopeptina, anticuerpos monoclonales que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas de bFGF, probrucol, prostaglandinas, 1-hidroxil l-metoxicantin-6-ona, escopolectina, donantes de NO, tetranitrato de pentaeritritol, sindxloiminas, S-nitrosodeilvativos, tamoxifeno, estaurosporina, [3-estradiol, ct-estradiol, estriol, estrona, etinilestradiol, medroxiprogesterona, cipionatos de estradiol, benzoatos de estradiol, tranilast, kamebakaurina y otros terpenoides, que se utilizan en el tratamiento del cáncer, verapamilo, inhibidores de la tirosina quinasa (tirfostinas), paclitaxel, derivados del paclitaxel, 6-c-hidroxi paclitaxel, 2'-succinilpaclitaxel, 2'-succinilpaclitaxeltiletanolamina, 2'-glutarilpaclitaxel, 2'-glutarylpaclitaxeltiletanolamina, T-O-éster de paclitaxel con N-(dimetilaminoetil) glutamida, T-O-éster de paclitaxel con N-(dimetilaminoetil)glutamidhidrocloruro, taxotere, activador tisular del plasminógeno (tPA), subóxidos de carbono (MCS), oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono, mofebutazona, lonazolaco, lidocaína, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, penicilamina, hidroxiclороquina, aurotiomalato sódico, oxaceprol, [3-sitosteiln, mirtecaína, polidocanol, nonivamida, levomentol, ellipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina A-E, indanocina, nocadazol, proteína S 100, bacitracina, antagonistas de los receptores de vitronectina, warfarina, uroquinasa, inhibidor tisular estimulador de la guanidil ciclasa de las metaloproteinasasel y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados a transmisores de virus, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, oligonucleótidos antisentido, inhibidores de VEGF, IGF-1, sustancias activas del grupo de los antibióticos como cefadroxil, cefazolina, cefaclor, cefotixina, tobramicina, gentamicina, penicilinas como dicloxacilina, oxacilina, sulfonamidas, metronidazol, enoxoparina, hepailn desulfatado y N-reacetilado, activador tisular del plasminógeno, receptor de membrana plaquetaria GpIIb/IIIa, anticuerpos inhibidores del factor Xa, hepailn, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prouroquinasa, estreptoquinasa, warfarina, uroquinasa, vasodilatadores como dipiramidol, trapidil, nitroprusiatos, antagonistas del PDGF como triazolopirimidina y seramina, inhibidores de la ECA como captopril, cilazapill, lisinopill, enalapril, losartán, inhibidores de la tioproteasa, prostaciclina, vapiprost, interferón a, [3 e y, antagonistas de la histamina, bloqueantes de la serotonina, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis como p65, NF-kB u oligonucleótidos antisentido de Bcl-xL, halofuginona, nifedipina, tocoferol tranilast, molsidomina, polifenoles del té, galato de epicatequina, galato de epigalocatequina, leflunomida, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopiramida, flecainida, propafenona, sotolol, esteroides obtenidos natural y sintéticamente como inotodiol, maquirósido A, ghalakinósido, mansonina, estreblósido, hidlocortisona, betametasona, dexametasona, sustancias no esteroideas (AINE) como fenoporfeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otras sustancias antivirales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina, clotilmazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, sustancias antiprozoarias como cloroquina, mefloquina, quinina, además de terpenoides naturales como hippocaesulina, barringtogenol C21-angelato, 14-dehidroagrostistachina, agroskeiln, agrostistachina, 17-hidroxiagrostistachina, ovatodioldis, ácido 4,7-oxicicloanisomélico, bacarinoideas B1, B2, B3 y B7, tubeimósido, bruceantinósido C, yadanzíósidos N y P, isodesoxielefantopina, tomenfantopina A y B, coronailn A, B, C y D, ácido úrsólico, ácido hiptático A, iso-iildogermanal, cantenfoliol, efusantina A, excisanina A y B, longikauiln B, esculponeatina C, kamebaunina, leucamenina A y B, 13,18-dehidro-6-alfa-senecioiloxicapariln, taxamailn A y B, regenilol, triptolida, cymarina, hidroxianopterina, protoanemonina, cloruro de quelliburina, sinococulina A y B, dihidronitidina, cloruro de nitidina, 12-beta-hidroxipregnadieno-3,20-dion, helenalina, indicina, indicina-N-óxido, lasiocarpina, inotodiol, podofilotoxina, justicidina A y B, larreatina, malloterina, mallotocromanol, isobutirilmallotocromanol, maquirósido A, marchantina A, cantansina, licoricidina, margetina, pancratistatina, liliodenina, bispartenolidina, oxoushinsunina, periplocósido A, ácido úrsólico, desoxipsorospermina, psicorubina, ilcina A, sanguinailne, ácido manu trigo, metilsorbifolina, sphatheliachromen, stizofillina, mansonine, strebloside, dihydrousambaransine, hidroxiusambailne, strychnopentamine, strychnofiline, usambarine, usambaransine, liriodenine, oxoushinsunine, dafnoretina, lariciresinol, metoxilliciresinol, siringaresinol, sirolimus (rapamicina), rapamicina combinada con arsénico o con compuestos de arsénico o con complejos que contengan arsénico, somatostatina, tacrolimus, roxtromicina, troleandomicina, simvastatina, rosuvastatina, vinblastina, vincilstina, vindesina, talidomida, teniposida, vinorelbina, trofosfamida, treosulfán, tremozolomida, tlopepa, tretinoína, espiramicina, umbeliferona, desacetilvismiona A, vismiona A y B, zeoiln, fasudil.

Con referencia a la figura 8, se muestra el conjunto de balón 800. El conjunto de balón 800 se muestra en o por encima de una segunda presión, de modo que el conjunto de balón 800 esté perfundiendo. El miembro alargado 802 se muestra con un fluido de entrada 808 a una presión que entra en el volumen interior del balón 804. La perfusión 806 se muestra a través de unas líneas ilustrativas, aunque se entiende que todo el balón 804 puede crearse con un material permeable o que solo una porción del balón 804 pueda ser permeable. En diversas realizaciones, una cubierta, recubrimiento u otro aparato puede colocarse sobre una porción del balón 804 para limitar o eliminar la perfusión en porciones seleccionadas del balón 804. Por ejemplo, se puede colocar una cubierta sobre una sección del balón 804 para limitar la perfusión de dicha sección. Por ejemplo, uno o ambos conos de un balón pueden hacerse impermeables recubriendo estas secciones o impregnando la membrana porosa con un material, tal como un polímero. Alternativamente, puede haber aberturas o "ventanas" con diversas formas, tamaños y porosidad en dichas cubiertas para controlar la ubicación de la perfusión. En diversas realizaciones, el balón 804 se puede elaborar con una capa de control del exudado que tenga una porción con poros ocluidos, limitando o eliminado así la perfusión. En este sentido, se puede controlar que la perfusión 806 se produzca solo en una porción deseada del balón 804.

65

Como se describió anteriormente, se puede alcanzar una presión terminal aplicando presión en el volumen interior de un balón. El conjunto de balón 900 se muestra a una presión terminal en la figura 9. Por lo tanto, el índice de entrada de fluido 910 desde el miembro alargado 902 al balón 904 es igual o menor que el índice de perfusión 908. La perfusión se muestra con las líneas ilustrativas 906. Una presión terminal puede ser de aproximadamente 4 atm a aproximadamente 60 atm. En este sentido, el índice de perfusión 908 se puede controlar regulando el índice de entrada 910 o la presión interna del balón, pero con la presión terminal, se puede evitar la rotura.

En diversas realizaciones, los balones divulgados en el presente documento se pueden emplear para administrar una sustancia lítica después de una angioplastia, que puede ser útil para abrir o extraer trombos del revestimiento de los vasos sanguíneos. En realizaciones adicionales, los balones divulgados en el presente documento se pueden usar para administrar un antiproliferativo, como se describió anteriormente. En realizaciones adicionales, los balones divulgados en el presente documento se pueden usar para administrar fluido frío y/o caliente (por ejemplo, solución salina) durante la angioplastia transluminal percutánea para controlar el daño en el vaso sanguíneo o alterar las propiedades elásticas/mecánicas del vaso sanguíneo.

En diversas realizaciones se puede usar un balón de la presente divulgación para implantar una endoprótesis vascular dentro de la vasculatura. Se puede montar una endoprótesis vascular alrededor del balón, y la endoprótesis vascular se puede implantar inflando el balón. El balón puede perfundir una sustancia terapéutica para proporcionar un efecto terapéutico. En algunas realizaciones, se puede configurar un material de injerto que absorba la sustancia terapéutica. La sustancia terapéutica puede eluir el material del injerto durante un tiempo después de que el balón haya dejado de perfundir.

En una realización, se puede fijar una endoprótesis vascular a un balón de la presente divulgación usando un adhesivo que se disuelve usando un disolvente específico. De este modo, la endoprótesis vascular puede implantarse inflando un balón hasta una primera presión. El adhesivo, que se puede emplear para mejorar la retención de la endoprótesis vascular alrededor del balón, se puede disolver aumentando la presión interna del balón hasta una segunda presión para provocar la perfusión de un disolvente del adhesivo y liberar así la endoprótesis vascular.

Por ejemplo, con referencia a la figura 10, el conjunto de balón 1000 comprende un balón 1006 acoplado al miembro alargado 1002. El balón 1006 está dispuesto dentro de la endoprótesis vascular 1004. La endoprótesis vascular 1004 se mantiene en su lugar sobre el balón 1006 usando el adhesivo 1008. El adhesivo 1008 puede ser cualquier adhesivo adecuado. El adhesivo 1008 se puede seleccionar para que se disuelva al entrar en contacto con un disolvente de adhesivo que puede ser un disolvente orgánico o inorgánico adecuado para su uso en el presente documento. El conjunto de balón 1000 está situado dentro de la vasculatura en un punto donde una endoprótesis vascular 1004 puede ser beneficiosa. Se puede incrustar un disolvente de adhesivo 1010 dentro del balón 1006 o se puede proporcionar a través de medios fluidos que atraviesen el miembro alargado 1002.

Con referencia a la figura 11, se muestra el conjunto de balón inflado 1100. El conjunto de balón inflado 1100 ilustra un conjunto de balón en un estado inflado con una endoprótesis vascular 1004 en un estado implantado. Se muestra el disolvente de adhesivo 1010 disolviendo el adhesivo 1008. La disolución del adhesivo 1008 permite que el balón 1006 se separe de la endoprótesis vascular 1004 y, así, se mueva del sitio de la endoprótesis vascular. En una realización, un adhesivo adecuado comprende una sustancia hidrófila, como alcohol polivinílico, y el disolvente adhesivo comprendería una solución acuosa que podría hidratar el alcohol polivinílico y provocar así la liberación de la endoprótesis vascular.

Con referencia a las figuras 12A-12C, se muestra el balón 1200 en el vaso 1200. El catéter 1204 suministra fluido al balón 1200 para alterar la presión interna del balón 1200. En la figura 12A se muestra un balón desinflado 1200 colocado en la vasculatura en un sitio de tratamiento 1220. En la figura 12B, el balón 1200 se muestra en un estado expandido con un diámetro nominal a una primera presión enganchado al vaso sanguíneo 1202. En la figura 12C, el balón 1200 se muestra en un estado expandido con un diámetro nominal a una segunda presión enganchado al vaso sanguíneo 1202 y la sustancia terapéutica de perfusión 1208. En una realización, el balón 1200 también se puede usar para anclar o para evitar la extracción del catéter 1204.

Se pueden fabricar, de cualquier manera adecuada, diversas realizaciones de los balones aquí divulgados. Por ejemplo, el método 1300 se muestra en la figura 13. El método 1300 comprende la etapa 1302, que comprende fabricar un balón como se describe en el presente documento. En una realización, fabricar el balón puede comprender envolver con cinta una primera membrana porosa para formar la capa de control del exudado, y comprende además envolver con cinta una segunda membrana porosa alrededor de al menos una porción de la primera membrana porosa para formar la capa de refuerzo. La etapa 1304 comprende disponer el balón fabricado en la etapa 1302 sobre un miembro alargado que tiene una luz. Se puede acoplar un balón al miembro alargado, por ejemplo, mediante el uso de un adhesivo adecuado. Además, la etapa 1304 puede comprender colocar la luz del miembro alargado en comunicación de fluidos con el balón, de modo que el fluido pueda conducirse desde el miembro alargado hasta el volumen interior del balón.

En diversas realizaciones, se puede utilizar el método 1400. El método 1400 comprende la etapa 1402, que comprende insertar un balón en una luz. En la etapa 1402 se puede utilizar cualquier luz de un mamífero u otro animal, por ejemplo,

vasos sanguíneos. La etapa 1404 comprende inflar el balón hasta la primera presión. La etapa 1404 puede incluir introducir fluido en el volumen interior de un balón a una primera presión, por ejemplo, que sea útil para la dilatación, en donde la primera presión está en o por debajo de la WEP del balón. La etapa 1404 comprende así el inflado de un balón hasta un diámetro fijo con fuerza suficiente para dilatar una luz. La etapa 1406 comprende inflar el balón a una segunda presión. La etapa 1406 comprende así introducir fluido en el volumen interior de un balón a una segunda presión, en donde la segunda presión es igual o mayor que la primera presión, y en donde la primera presión puede ser igual o superior a la WEP del balón. Por tanto, la perfusión puede comenzar en la etapa 1406 y, como se describe en el presente documento, la perfusión puede controlarse mediante la selección de la presión o el índice de entrada de fluido aplicado en el volumen interior del balón. El fluido puede comprender una sustancia terapéutica que se administra en el tejido circundante tras la perfusión.

Los siguientes ejemplos ilustran la fabricación de una primera membrana porosa y la correlación entre la perfusión a través de un balón, como se describió anteriormente, y los valores del punto de burbuja de las membranas utilizadas en el balón.

Ejemplo 1: Método para fabricar balones de perfusión controlada que comprenden tres membranas porosas, como se describe en el presente documento:

Se elaboraron, de la siguiente manera, cuatro balones de perfusión de acuerdo con la presente divulgación. Se obtuvieron membranas de politetrafluoroetileno expandido (ePTFE) fabricadas como se describe, en general, en la patente de EE.UU. n.º 7.306.729 coasignada, titulada "*POROUS PTFE MATERIALS AND ARTICLES PRODUCED THEREFROM*" y descrita en el ejemplo 1. Las membranas se seleccionaron con un intervalo de valores (kPa) de punto de burbuja (PB) y, aun así, con una masa similar por unidad de área (gramos por metro cuadrado (g/m²)). Las membranas presentaron las siguientes características: Membrana 1: PB = 965 kPa, masa = 7,4 g/m²; membrana 2: PB = 800 kPa, masa = 5,1 g/m²; membrana 3: PB = 683 kPa, masa = 4,8 g/m²; membrana 4: PB = 483 kPa, masa = 5,4 g/m². Cada membrana se cortó con un ancho de 0,64 cm medido en la dirección transversal. Estas membranas sirvieron como las primeras membranas porosas/capas de control del exudado de los balones (como se describe en el presente documento).

Se obtuvo una membrana de ePTFE que sirvió como capa de refuerzo (como se describió con anterioridad). La membrana tenía 2,5 cm de ancho (transversal a la dirección de la máquina). La membrana es de un tipo que posee las siguientes características habituales: resistencia a la tracción de la matriz, dirección de la máquina: 1227 kPa; densidad: 0,27 g/cc; masa por área: 2,43 g/m²; punto burbuja: 4,8 kPa.

La misma membrana de ePTFE utilizada como capa de refuerzo se cortó a un ancho de 9 mm (transversal a la dirección de la máquina) para crear sellos de película para sellar los cuellos del balón al catéter, como se describe a continuación.

Los balones de perfusión se ensamblaron de la siguiente manera:

se obtuvo un mandril de acero inoxidable de 6 mm de diámetro y se recubrió con un lubricante de PTFE. Se envolvió helicoidalmente una membrana de capa de control del exudado alrededor del mandril con un paso de 2,5 mm. Se realizó una segunda pasada de la envoltura en dirección opuesta para producir envolturas helicoidalmente opuestas. En total, se aplicaron unas 4 capas.

Se envolvió helicoidalmente una membrana de capa de refuerzo sobre la capa de control del exudado con un paso de 2,5 mm. Se realizó una segunda pasada de la envoltura en dirección opuesta para producir envolturas helicoidalmente opuestas. Se hicieron otras dos pasadas de manera similar para producir cuatro pasadas en total sobre el mandril. Se aplicaron un total de 40 capas de membrana.

La estructura envuelta se coció en un horno a 380 °C durante 11 minutos. El tubo envuelto se retiró del mandril y se formó un cuello longitudinalmente hasta que el diámetro interior del tubo se redujo por debajo de 1,7 mm. A continuación, se colocó el tubo con cuello sobre un mandril de acero inoxidable de 1,7 mm y se envolvió con una envoltura de membrana de sacrificio de ePTFE. Después, el tubo se comprimió axialmente hasta que alcanzó el 70 % de su longitud original, es decir, la "longitud de almacenamiento". Luego se coció la estructura en un horno a 380 °C durante 1 minuto para fraguar la longitud de almacenamiento. Se retiró la envoltura de sacrificio y se cortó el tubo a aproximadamente 70 mm de longitud para producir el componente de balón de perfusión.

Se obtuvo un catéter con balón de doble luz (PTA 035, Bavarian Medizin Technologies (BMT), Alemania). El catéter no tenía balón en su extremo distal. La luz del alambre guía se extendía distalmente más allá del tubo de doble luz, aproximadamente 60 mm.

El componente de balón de perfusión se deslizó sobre el eje del catéter de doble lumen, de manera que su extremo distal estuvo aproximadamente a 10 mm del extremo distal del catéter. El extremo proximal del balón quedó aproximadamente 20 mm proximal respecto al extremo abierto de la doble luz (puerto de inflado).

Cada cuello de balón (una sección de 6 mm de largo) se comprimió hasta lograr un contacto íntimo con el eje del catéter subyacente usando un compresor radial a 65 °C. Se aplicó generosamente una imprimación (LOCTITE 7701, Henkel Corporation, Düsseldorf, 40589 Alemania) sobre la sección comprimida del balón en cada extremo del balón. Se aplicó Loctite 4981, un adhesivo (Henkel Corporation, Düsseldorf, 40589 Alemania) debajo de la sección comprimida del balón para proporcionar una barrera hermética a los líquidos entre el balón y el eje del catéter.

Se aplicó un sello en película en el cuello del balón envolviendo radialmente 10 capas de una membrana de capa sellante (como se describió anteriormente) alrededor de la sección comprimida del balón. La membrana se impregnó de forma continua con LOCTITE 4981 mientras se envolvía alrededor de la sección comprimida del balón. Se dejó curar el adhesivo.

Se crearon así cuatro balones de perfusión, cada uno usando un material de membrana de exudado diferente (membranas 1-4, como se detalla con anterioridad).

Cada uno de los cuatro balones se infló con agua del grifo usando un inflador/desinflador portátil. La presión aplicada se observó durante todo el inflado y el balón se examinó visualmente y se caracterizó subjetivamente por el grado de perfusión. Se anotó la presión a la que se produjo por primera vez la perfusión visible, a la que la perfusión se convirtió en perfundido y a la que la perfusión se produjo a un índice tan alto que resultó difícil reponer el fluido al índice al que se estaba perdiendo (presión máxima).

Los resultados de las pruebas se muestran en la figura 18. Como se demostró, un revestimiento muy fino de una capa de control del exudado permite que el balón genere presiones capaces de realizar una angioplastia. También se muestra que, en toda la gama de membranas de capa de control del exudado probadas, el aumento del punto de burbuja de la membrana aumenta la presión a la que perfundirá el balón y, por lo tanto, aumentará la presión efectiva con la que el balón puede realizar la dilatación/angioplastia del vaso.

Los balones de perfusión descritos en el presente documento se pueden usar en una variedad de procedimientos. Por ejemplo, en diversas realizaciones, se puede emplear un balón de perfusión como el divulgado en el presente documento durante la ablación de la vena safena. Se puede insertar un balón de perfusión en una vena (por ejemplo, la vena safena) e inflarlo con un líquido, como una solución salina. La sangre de la vena puede desplazarse en respuesta al inflado del balón de perfusión. Después, se pueden perfundir una o más sustancias terapéuticas a través del balón. Por ejemplo, se puede perfundir un anestésico u otro tipo de sustancia introduciéndolo en el balón y ajustando la presión del balón en consecuencia. A continuación, se puede administrar una sustancia terapéutica, tal como una sustancia esclerosante, introduciéndola en el balón y ajustando la presión aplicada en el balón. Por ejemplo, se puede administrar de esta manera etanol sustancialmente puro (es decir, de 200 grados) como sustancia esclerosante. En otra realización, el balón se extrae volteando dicho balón hacia el interior de un catéter.

En diversas realizaciones, los balones de perfusión descritos en el presente documento pueden recubrirse al menos parcialmente con alcohol polivinílico (PVA) para hacerlos más hidrófilos. Esto podría dar como resultado la reducción de la presión de perfusión en sitios seleccionados o en toda la superficie.

De manera similar, en diversas realizaciones, los balones de perfusión descritos en el presente documento pueden comprender además una capa o recubrimiento exterior que sea oleófobo o modificarse para que tenga una energía superficial baja. Por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.586.279 de Wu, el producto de reacción de compuestos de alcohol alquilo-perfluoroalquilo con diisocianatos seleccionados se puede aplicar en la membrana más externa, ya sea la capa de control del exudado, la capa de refuerzo o la capa de sellado, para así reducir la energía superficial de la microestructura conservando al mismo tiempo la estructura microporosa. A continuación, se describen otros ejemplos de recubrimientos oleóforos: patente de EE.UU. n.º 5.342.434 de Wu; patente de EE.UU. n.º 5.460.872 de Wu y Kaler; documento WO 2006/127946 de Gore Enterprise Holding; y patente canadiense n.º 2609327 de Freese.

En otras realizaciones, los balones de perfusión descritos en el presente documento pueden comprender balones que tienen perfiles de inflado controlados o variables. Dichos perfiles de inflado pueden ser, por ejemplo, del centro hacia afuera, donde el centro del balón aumenta primero en diámetro, después se infla hacia los extremos y, en última instancia, estos también se inflan; de distal a proximal, donde el extremo distal se infla primero y el inflado avanza proximalmente; de proximal a distal, donde el extremo proximal del balón se infla primero y el inflado avanza distalmente; o termina hacia el centro, donde ambos extremos del balón se inflan primero y el inflado avanza hacia el centro del balón. Por ejemplo, con referencia a las figuras 19A-19C, se muestra un balón 1900 que se infla primero en su región central longitudinal y después gradualmente en los extremos proximal y distal de la región central. En otras realizaciones, con referencia a las figuras 20A-20C, se muestra un balón 2000 que puede inflarse preferentemente por la región distal o proximal, inflándose posteriormente la región opuesta. Tales realizaciones, por ejemplo, pueden ser útiles en luces ahusadas, para la introducción controlada de endoprótesis, para la colocación de balones en lesiones focales con precisión mejorada o para el control del flujo sanguíneo durante la administración de una sustancia terapéutica. En una realización, la perfusión se produce después de que el balón haya alcanzado su diámetro final en su totalidad. En otra realización, la perfusión se produce a una presión que da como resultado un inflado solo parcial.

Por ejemplo, el balón puede comenzar a perfundir en un punto en el que la mitad del balón se haya inflado, pero los extremos del balón todavía permanezcan esencialmente desinflados.

5 Opcionalmente, en una realización adicional, los balones de perfusión descritos en el presente documento también pueden comprender características de alteración del tejido o concentradores de presión en la superficie exterior, tales como agujas o alambres, tal como para cortar los dispositivos de balón, para mejorar el efecto terapéutico de la sustancia perfundida.

10 En una realización, un balón que tiene una membrana porosa y configurado para perfundir un fluido puede comprender una red texturizada en su superficie exterior. La red texturizada puede ser una característica que altera el tejido, pero no afecta significativamente la perfusión. Por ejemplo, en una realización, la red texturizada se puede construir de manera que el punto de burbuja, el número de Frazier y/o el Gurley de la membrana porosa sean sustancialmente iguales o estén mínimamente alterados. La red texturizada puede formar una red irregular coherente. La red puede estar formada por elementos termoplásticos. La publicación de patente de EE.UU. n.º 2012/064273 de Bacino titulada
15 "*Porous Article*" se cita en la presente con el fin de describir una red irregular coherente y diversas técnicas para aplicar la red a la membrana porosa. Algunos de los detalles de la publicación de Bacino se describen a continuación.

20 En una realización, la red irregular coherente que puede unirse a la membrana porosa o convertirse en un artículo independiente como se define en el presente documento es una red irregular coherente de partículas termoplásticas unidas entre sí. El término "coherente", tal como se utiliza para definir la red irregular coherente, significa que el artículo comprende elementos efectivamente conectados entre sí, de modo que el artículo pueda mantenerse independiente y, por lo tanto, no incluye partículas diferentes que puedan unirse a un sustrato, tal como un adhesivo fluoroplástico recubierto sobre un sustrato de fluoropolímero expandido. El término irregular, tal y como se utiliza para definir la red
25 irregular coherente, significa que la estructura de la red irregular coherente comprende porciones de conexión que no tienen un diámetro o área de sección transversal constante a lo largo de la longitud de las porciones de conexión entre intersecciones o uniones con otras porciones, partículas o elementos de conexión y, por lo tanto, no incluye productos hilados, tejidos o afieltrados que consistan en fibras que tengan un área de sección transversal constante. El término red, tal y como se utiliza para definir la red irregular coherente, significa que los elementos individuales de la red irregular coherente están efectivamente unidos entre sí para proporcionar una estructura contigua. La red irregular coherente se define además como que comprende porosidad entre los elementos unidos en todo el grosor, de manera que la red irregular coherente sea porosa y permeable. La red irregular coherente se define además por tener áreas abiertas.

35 Se podría utilizar una amplia gama de partículas termoplásticas para crear la red irregular coherente, incluidas partículas que tienen un alto peso molecular o un bajo índice de flujo de fusión (MFI, por sus siglas en inglés). Pueden ser más deseables las partículas con valores de MFI entre 0,2 y 30 g/10 min cuando se analizan según el método MFI descrito en el presente documento. Sin embargo, también se pueden utilizar partículas con valores de MFI superiores a 0,1 o inferiores a 50 g/10 min. Además, en algunas aplicaciones se desean partículas fluoroplásticas que incluyen, entre otras, FEP, EFEP, PFA, THV, PVDF, CTFE y similares, y mezclas de las mismas.

40 En una realización, la red irregular coherente está unida a la membrana porosa y tiene una rugosidad superficial definida por un valor S_p de al menos 35 μm . El tamaño, tipo y combinación de las partículas se pueden seleccionar para obtener el grado deseado de rugosidad superficial. Además, el uso de dos o más tipos diferentes de partículas puede ayudar a unir la red irregular coherente a la capa de fluoropolímero expandido, unir la capa permeable a una
45 capa de soporte, o proporcionar una permeabilidad, porosidad, área superficial, resistencia a la abrasión y rugosidad superficial, resistencia de la película independiente o conductividad eléctrica deseadas, o similares.

50 La red irregular coherente dispuesta en al menos una porción de la superficie exterior de una membrana porosa puede comprender elementos termoplásticos unidos que se han fusionado creando una red que tiene porciones de conexión, porosidad y áreas abiertas. Las áreas abiertas, tal como se utilizan en el presente documento, se definen como áreas de porosidad en la red irregular coherente que se extiende completamente a través del grosor del material. La red irregular coherente no ocluye por completo la superficie de la membrana porosa subyacente, y las áreas donde se puede identificar la membrana porosa a través de la red irregular coherente son áreas abiertas. El "tamaño" de un área abierta como se utiliza en el presente documento se define como la distancia de la línea recta más larga que se
55 puede trazar a través del área abierta. Al inflar el balón, el tamaño del área abierta puede aumentar a medida que los elementos de la red texturizada se separan. Este aumento de tamaño puede incrementar aún más la "rugosidad" del balón.

60 En una realización, la red irregular coherente comprende además partículas procesables sin fusión. Las partículas procesables sin fusión pueden ser partículas inorgánicas, tales como sílice, carbono y similares, o un polímero procesable sin fusión tal como poliimida, PPS, PTFE o similares. En estas realizaciones, las partículas o elementos termoplásticos están unidos para crear una red irregular coherente, y las partículas procesables sin fusión están unidas a la misma o sobre la misma.

65 De acuerdo con la descripción anterior, en una realización, un balón puede comprender una membrana porosa que tiene una superficie exterior, configurada para inflarse a una dimensión nominal en respuesta a la introducción de un

fluido a una primera presión, en donde el fluido comienza a perfundir sustancialmente a través de la membrana a una segunda presión, siendo la segunda presión al menos igual o mayor que la primera presión; y una red texturizada dispuesta en al menos una porción de la superficie exterior de la membrana porosa y que comprende una pluralidad de huecos. La red texturizada puede ser una red irregular coherente de elementos termoplásticos. Además, la porción de la superficie exterior de la membrana porosa puede comprender un valor S_p de al menos 35 μm .

Los balones con perfiles de inflado controlados o variables se pueden construir de la siguiente manera. En una realización, se puede crear una cubierta envolviendo una membrana de película alrededor del balón. El número de capas que se envuelven varía a lo largo de la longitud del balón, colocándose menos capas sobre el balón donde se desea que se produzca la expansión primero. Por ejemplo, el inflado del centro hacia afuera se logra envolviendo un mayor número de capas en los extremos distal y proximal del balón, dejando menos capas en el centro del balón. La tensión ejercida por el balón sobre las capas de cubierta durante el inflado del balón encuentra en este caso una resistencia menor en el centro del balón, permitiendo que el centro se expanda primero. Este mismo concepto se puede aplicar para controlar el inflado en las direcciones de distal a proximal, de proximal a distal o de extremos a centro simplemente variando en consecuencia las capas que comprenden la cubierta, de modo que se utilicen menos capas cuando se desee un inflado preferencial.

En diversas realizaciones, se puede usar una tapa distal para asegurar el extremo distal de un balón o un miembro alargado. La tapa distal puede denominarse oliva. La oliva hace tope contra el extremo distal de un balón o miembro alargado. Se puede unir adhesivamente una oliva a un balón o miembro alargado usando cualquiera de una variedad de adhesivos biocompatibles bien conocidos que serían fácilmente conocidos y estarían disponibles para las personas expertas en la materia. Alternativamente, la oliva puede enroscarse, unirse térmicamente, soldarse por rotación o fijarse a un balón o miembro alargado mediante una variedad de otras técnicas conocidas que serían equivalentes para los fines de esta divulgación. Además, se puede disponer un miembro alargado u otro aparato en el extremo distal de un balón. Además, el miembro alargado puede proporcionar una luz en su totalidad, permitiendo que el miembro alargado avance coaxialmente sobre un alambre guía sin que se escapen los medios de inflado.

En diversas realizaciones, los balones descritos en el presente documento pueden ser dirigibles cuando están tanto en estado inflado como desinflado. En realizaciones adicionales, los balones divulgados en el presente documento pueden tener topografías controlables, lo que significa que sus superficies pueden ser no cilíndricas, irregulares, presentar protuberancias o tener patrones.

Sin intención de establecer limitaciones, los dispositivos divulgados en el presente documento (por ejemplo, balones de perfusión de respuesta a la presión) son útiles en cualquier aplicación o tratamiento médico tales como, por ejemplo, angioplastias, tratamientos contra el cáncer, trombectomías, embolectomías, angioplastia/endoprótesis vasculares; angioplastia/endoprótesis vasculares en los riñones; angioplastia/endoprótesis vasculares en conductos que transportan sangre; angioplastia/endoprótesis vasculares en las piernas; angioplastias de estructuras anastomóticas injerto-arteria; cáncer de la corteza suprarrenal; cáncer de endometrio; cáncer de laringe (glotis); cáncer de páncreas; cáncer de paratiroides; cáncer de tiroides; cáncer de tejidos del labio o de la boca (por ejemplo, lengua; encías; revestimiento de las mejillas; fondo de la boca; bóveda y velo del paladar; trigono retromolar); cánceres; cánceres de la sangre; cánceres de la cavidad nasal; candidiasis; cápsulas; síndrome carcinoide; tumores carcinoide; enfermedad cardiovascular (ECV); parches cardiovasculares; colocación de endoprótesis vasculares en la arteria carótida (EAC); ortesis; catéteres; células; coriocarcinoma; leucemia mieloide crónica (LMC); trombosis venosa profunda (TVP); injertos de liberación retardada; endoprótesis cubiertas de liberación retardada; endoprótesis vasculares de liberación retardada; aplicaciones de acceso a diálisis; equipos de diálisis; injertos de diálisis; dispositivos de administración de fármacos; injertos farmacoactivos; implantes farmacoactivos; suturas farmacoactivas; endoprótesis vasculares farmacoactivas; endoprótesis cubiertas; reparación endovascular de aneurisma (REVA); endoinjertos; injerto endovascular; endoprótesis endovasculares cubiertas; terapia endovascular; colocación de endoprótesis vascular esofágica; disfunción de la trompa de Eustaquio; endoprótesis vascular y endoprótesis cubiertas ilíacas; vacunas; infección (por ejemplo, en los pulmones; garganta; senos nasales; riñones; vejiga; abdomen; y piel); infecciones de los órganos reproductores femeninos; infecciones de las vías urinarias y respiratorias inferiores; infecciones de todo el cuerpo (septicemia); enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn); defectos interauriculares; gripes; lesiones; insomnio; injertos de arteria torácica interna (ATI, arteria mamaria); endoprótesis vasculares intestinales; endoprótesis cubiertas intestinales; dispositivos médicos; endoprótesis cubiertas de liberación modificada; endoprótesis vasculares de liberación modificada; colocación de endoprótesis vascular nefroureteral; dispositivos neurológicos; colocación de endoprótesis vascular pancreática; cáncer de páncreas; páncreas; pancreatitis; angioplastia percutánea de arteritis de Takayasu; implantes de pene; endoprótesis vasculares y endoprótesis cubiertas periféricas; posicionamiento en la luz uretral; afecciones pulmonares; injertos de arteria radial; endoprótesis vascular y endoprótesis cubiertas rectales; reducción o contracción del aneurisma (saco); regenerar fibras nerviosas u órganos; reforzar estructuras que se caen; cáncer de células renales; tumores de carcinoma de células renales (CCR); insuficiencia renal; injertos renales; endoprótesis vasculares y endoprótesis cubiertas renales; trasplantes renales; trasplantes renales; reparación de aneurismas; reparación de células vivas; tejidos u órganos; estenosis de la arteria renal (por ejemplo, en la abertura); endoprótesis cubiertas; colocación de endoprótesis vascular; endoprótesis vascular; endoprótesis vasculares en arterias femorales; procedimientos quirúrgicos; injertos de liberación sostenida; endoprótesis cubiertas de liberación sostenida; reparación de aneurisma torácico; trombosis;

afecciones trombóticas; tratamiento de otras enfermedades, células, tejidos, órganos, huesos, referenciados en el volumen Gray's Anatomy and disorders; o combinaciones de los mismos, por ejemplo.

5 En el presente documento se han descrito los beneficios, otras ventajas y soluciones a problemas con respecto a realizaciones específicas. Sin embargo, los beneficios, ventajas, soluciones a problemas y cualquier elemento o combinación de elementos que puedan hacer que se produzca cualquier beneficio, ventaja o solución o se vuelva más pronunciada no deben interpretarse como características o elementos críticos, requeridos o esenciales de cualquiera o todas las reivindicaciones de la divulgación. Las estructuras, materiales, acciones y equivalentes correspondientes de todos los elementos de las siguientes reivindicaciones pretenden incluir cualquier estructura, material o acción para
10 realizar las funciones en combinación con otros elementos de las reivindicaciones según se reivindica específicamente.

REIVINDICACIONES

1. Un balón (400) que comprende:
 - 5 una primera membrana porosa (406) configurada para comenzar a perfundir a una presión, siendo la presión igual o mayor que la requerida para alcanzar el tamaño nominal, comprendiendo la primera membrana porosa una primera microestructura; y
 - 10 una segunda membrana porosa (404) configurada para soportar la carga hidrostática generada por la primera membrana (406) al inflarse, comprendiendo la segunda membrana porosa una segunda microestructura que es diferente a la primera microestructura, en donde el balón está configurado para permitir que el fluido sea transferido a través de al menos una porción de la pared del balón cuando se sobrepase la presión de trabajo máxima del balón, de manera que se evite un fallo catastrófico durante el uso, en donde la primera membrana porosa (406) y la segunda membrana porosa (404) comprenden ePTFE.
 - 15 2. El balón (400) de la reivindicación 1, en donde la primera membrana porosa (406) comprende un tamaño medio de los poros de flujo que es sustancialmente el mismo antes de la perfusión y durante la perfusión.
 3. El balón (400) de la reivindicación 1, en donde el balón (400) es adaptable.
 - 20 4. El balón (400) de la reivindicación 1, en donde el balón (400) se distiende mínimamente más allá del tamaño nominal.
 5. El balón (400) de la reivindicación 1, que comprende además una tercera membrana porosa (402), en donde la segunda membrana porosa (404) está al menos parcialmente dentro de la tercera membrana porosa (402), en donde la tercera membrana porosa (402) facilita la adhesión a un miembro alargado.
 - 25 6. El balón (400) de la reivindicación 1, que comprende además una endoprótesis vascular (1004) y una sustancia adhesiva (1008), en donde la endoprótesis vascular (1004) está dispuesta sobre al menos una porción del balón (400) y la sustancia adhesiva (1008) adhiere la endoprótesis vascular (1004) al balón (400).
 - 30 7. El balón (400) de la reivindicación 1, en donde el balón comprende una primera sustancia y una segunda sustancia y, en donde la primera membrana porosa (406) está configurada para perfundir la primera sustancia y no perfundir la segunda sustancia, opcionalmente en donde la segunda sustancia comprende un medio de contraste.
8. Un método que comprende:
 - 35 fabricar un balón (300) que comprende una capa de control del exudado (306), que comprende ePFTE y una primera microestructura, y una capa de refuerzo (304) que comprende ePTFE y que tiene una segunda microestructura diferente a la primera microestructura y que define un volumen interior, estando el balón (300) configurado para expandirse hasta un tamaño nominal como respuesta a la introducción de un fluido a una primera presión, en donde
 - 40 el fluido se perfunde a través del balón (300) por encima de una segunda presión, siendo la segunda presión al menos una de igual a y mayor que la primera presión, y en donde el balón (300) está configurado para permitir que el fluido se transfiera a través de al menos una porción de la pared del balón cuando se sobrepase la presión de trabajo máxima del balón, evitando así un fallo catastrófico durante el uso;
 - 45 disponer el balón (300) sobre un miembro alargado que tiene una luz; y
 - situar el volumen interior del balón (300) en comunicación de fluidos con la luz.
9. El método de la reivindicación 8, en donde el balón (300) se distiende mínimamente más allá del tamaño nominal, o en donde el balón (300) comprende además una capa de sellado (302).
- 50 10. El método de la reivindicación 8, en donde fabricar el balón (300) comprende envolver con cinta una primera membrana porosa para formar la capa de control del exudado (306) y envolver con cinta una segunda membrana porosa alrededor de al menos una porción de la primera membrana porosa para formar la capa de refuerzo (304).
- 55 11. El método de la reivindicación 8, que comprende además recubrir la capa de control del exudado con una sustancia terapéutica.

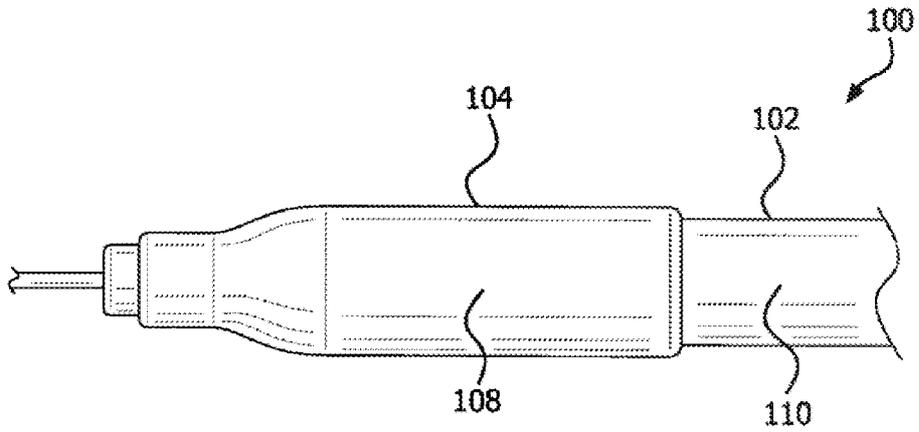


FIG. 1A

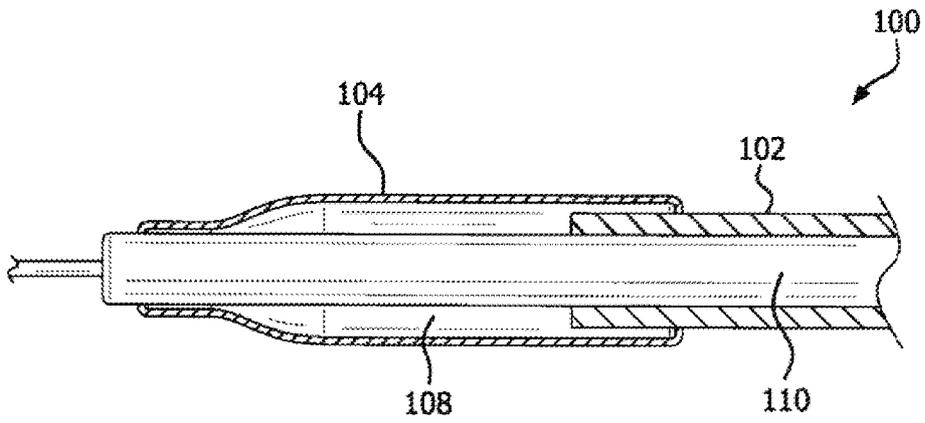


FIG. 1B

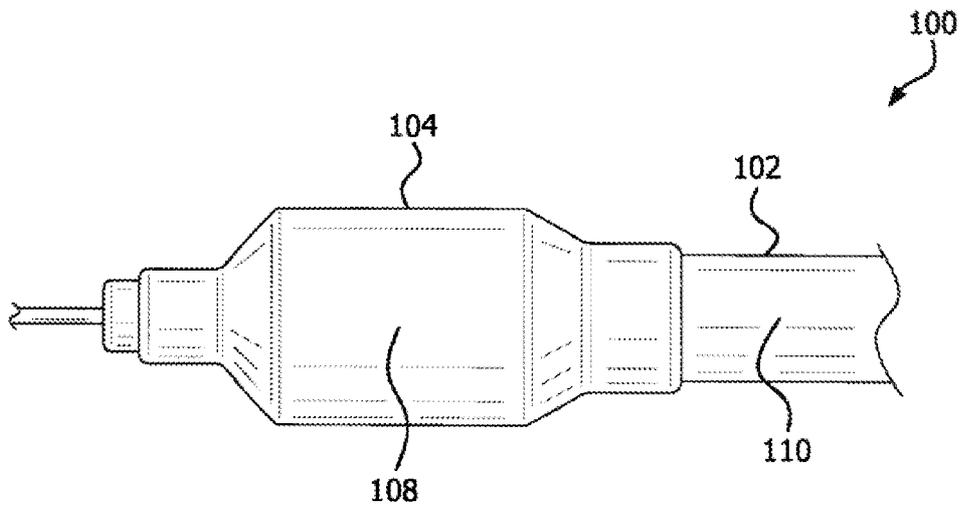


FIG. 2A

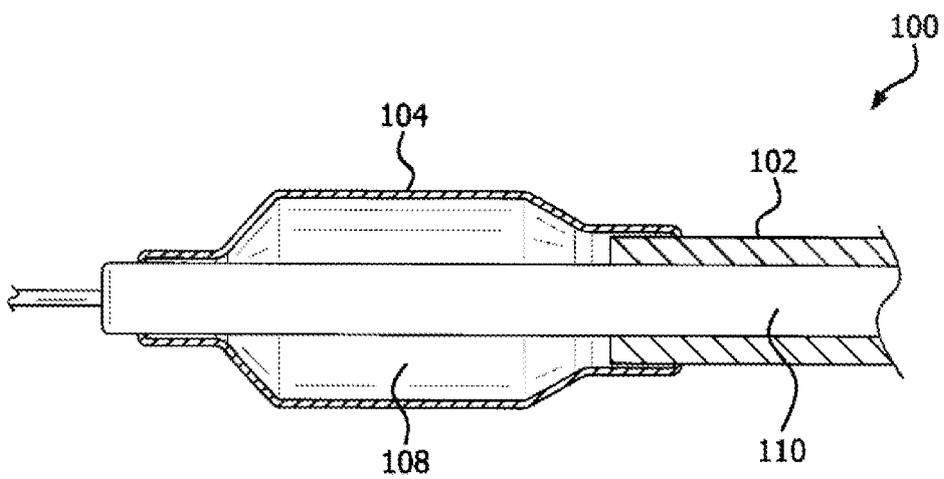


FIG. 2B

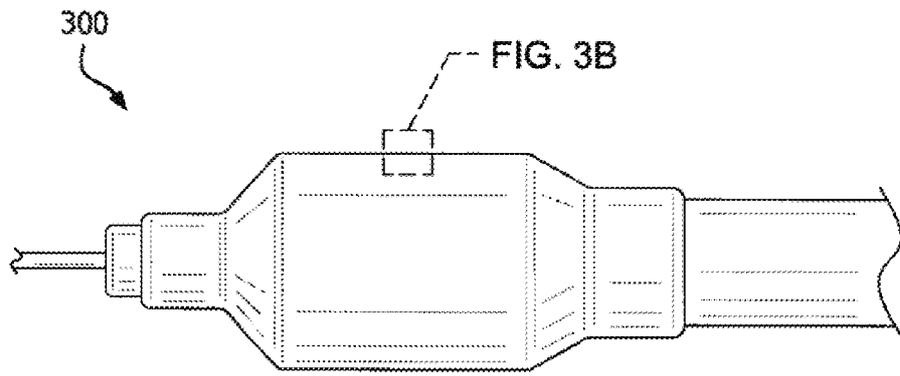


FIG. 3A

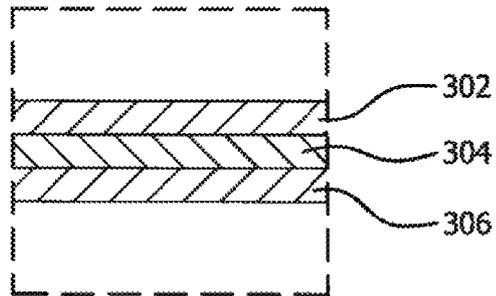


FIG. 3B

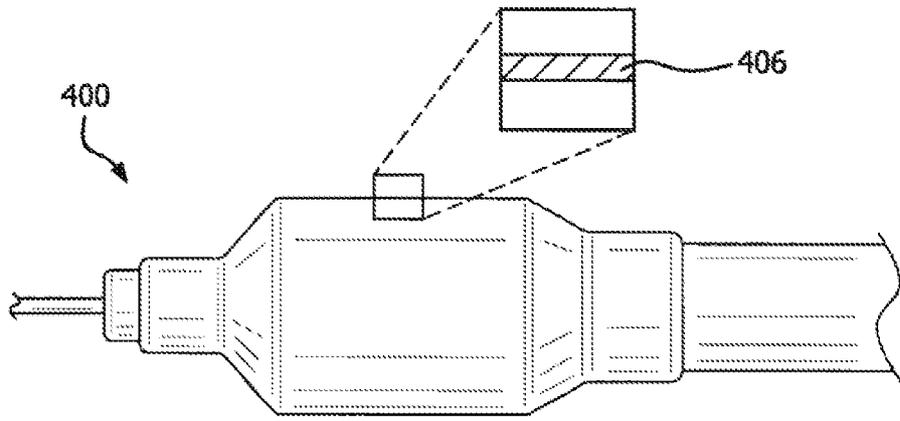


FIG. 4A

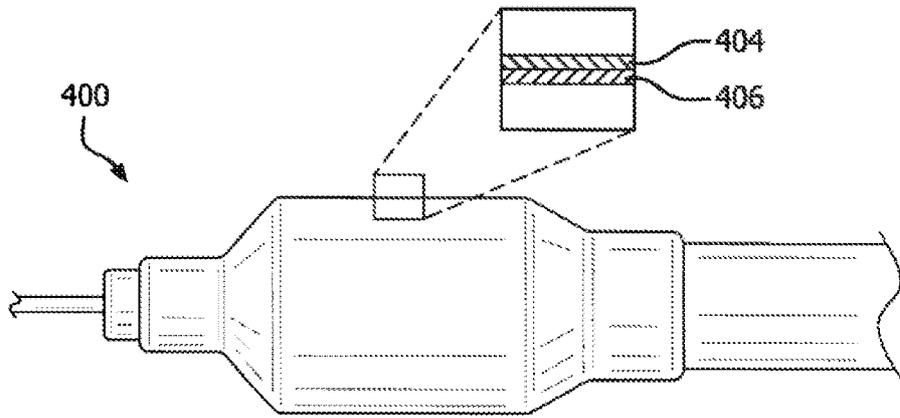


FIG. 4B

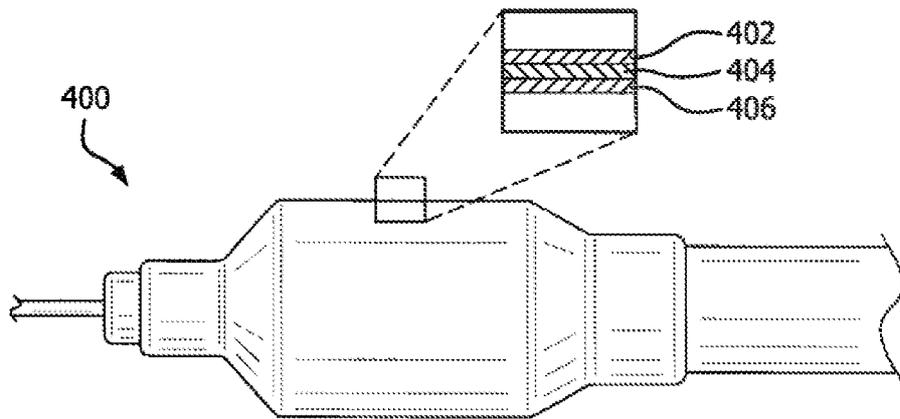


FIG. 4C

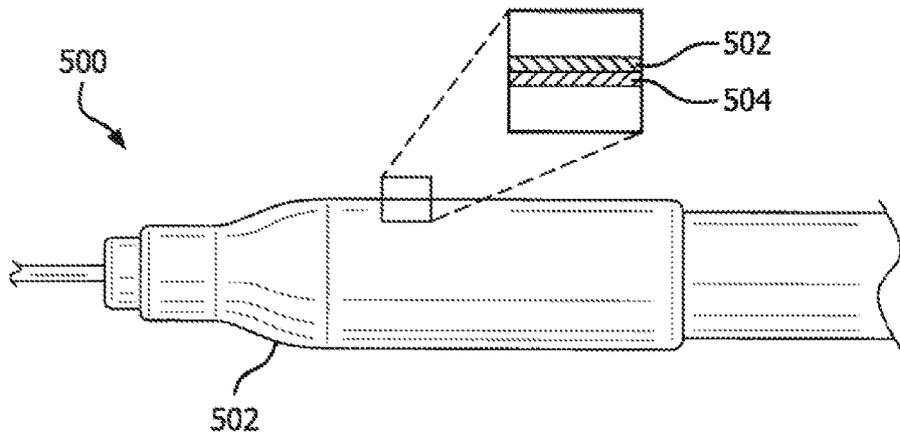


FIG. 5A

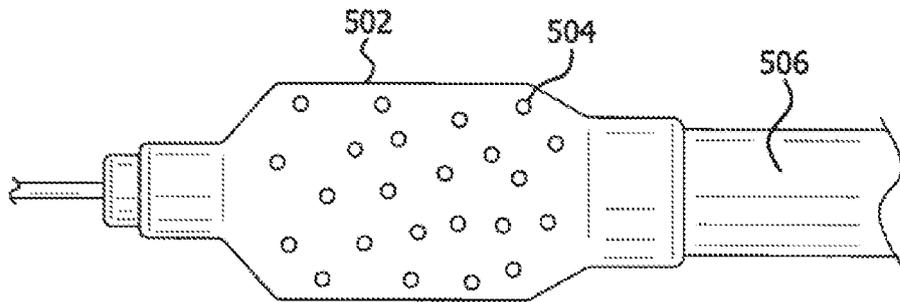


FIG. 6

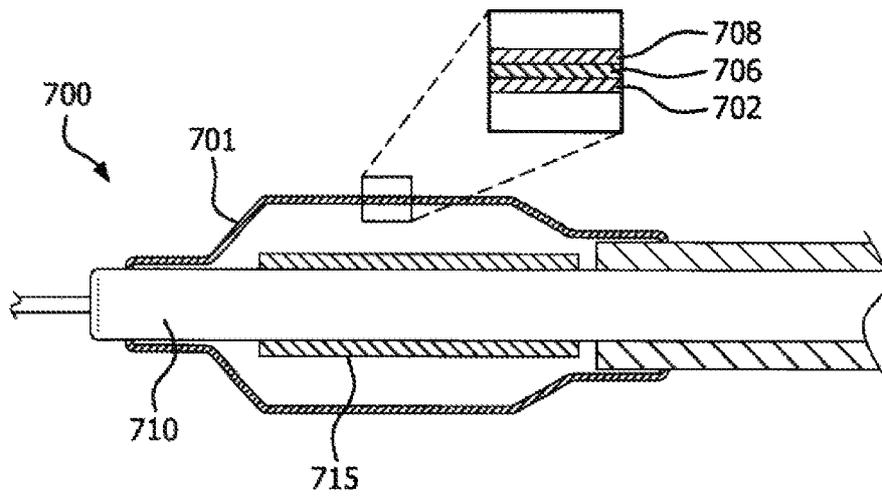


FIG. 7

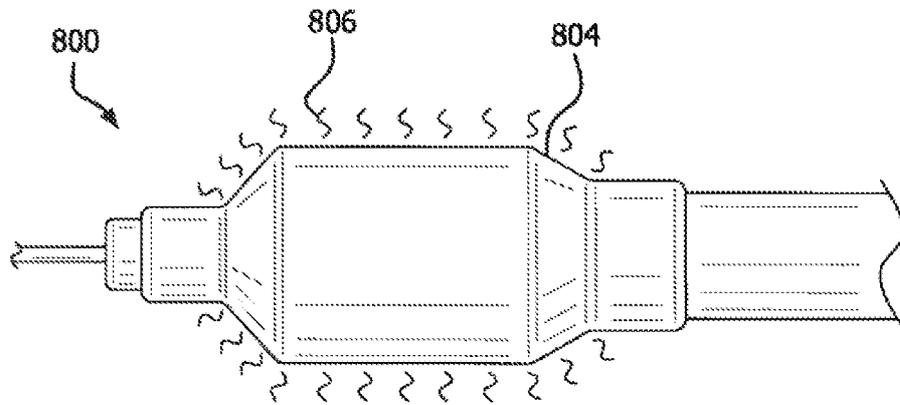


FIG. 8

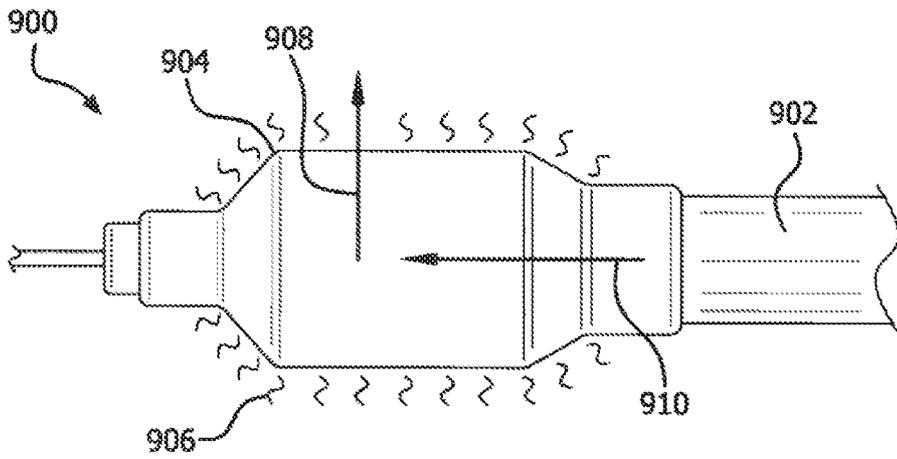


FIG. 9

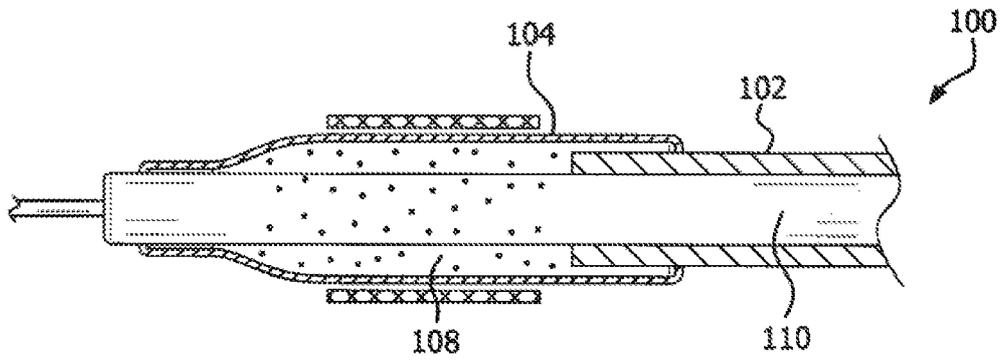


FIG. 10

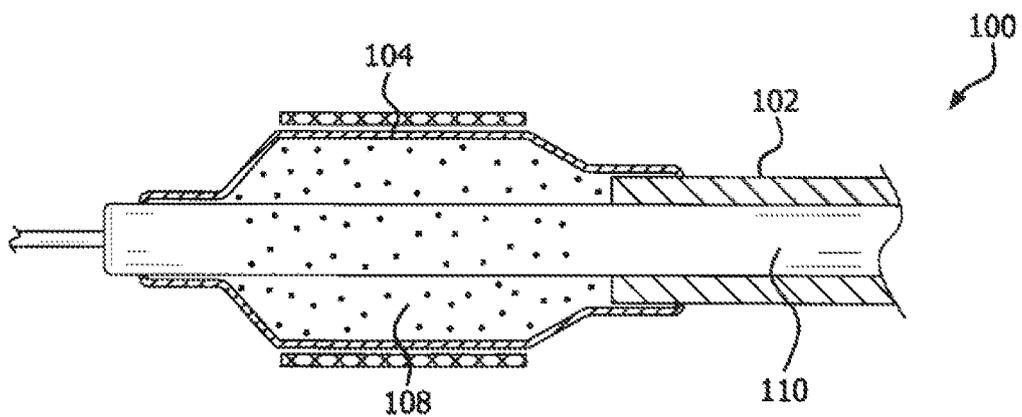


FIG. 11

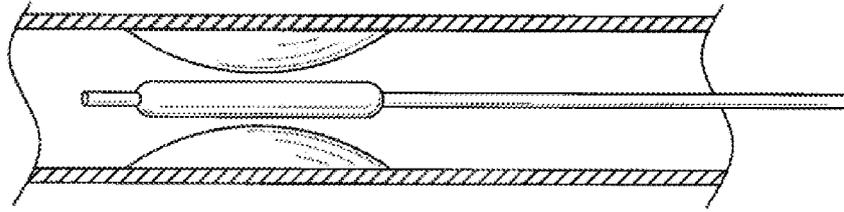


FIG. 12A

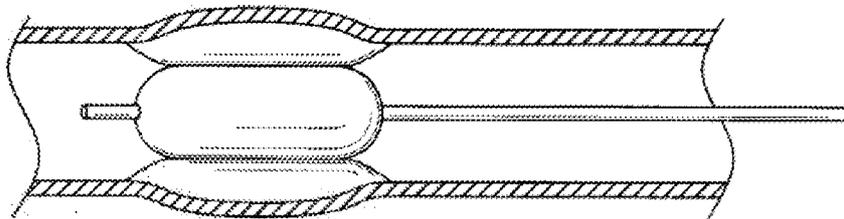


FIG. 12B

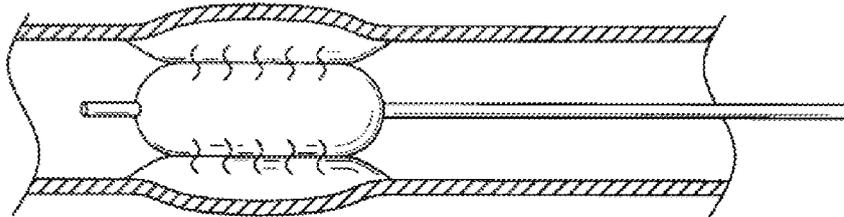


FIG. 12C

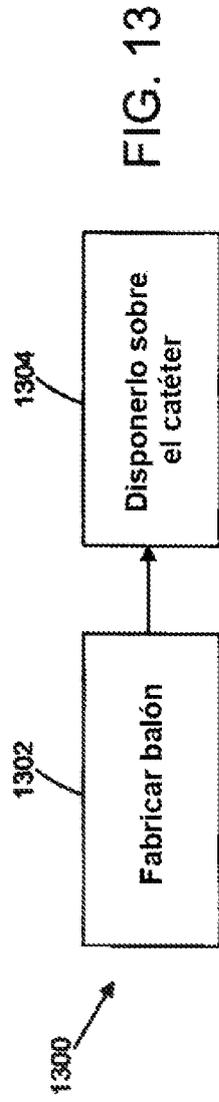


FIG. 13

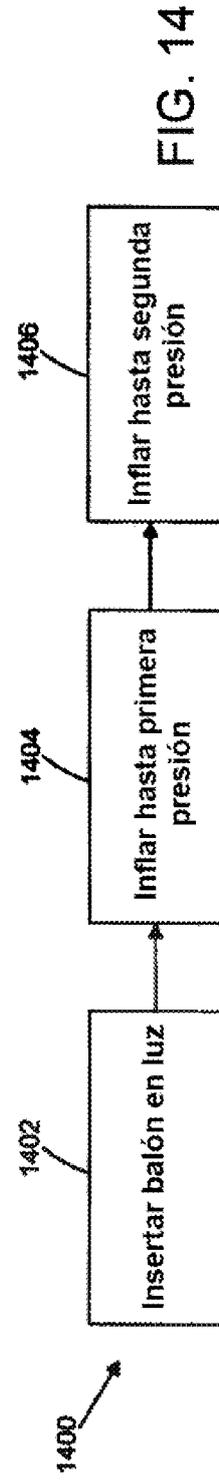


FIG. 14

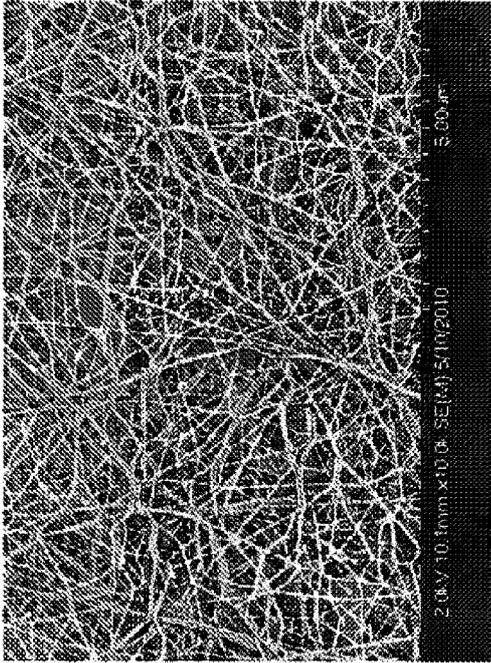


FIG. 15B

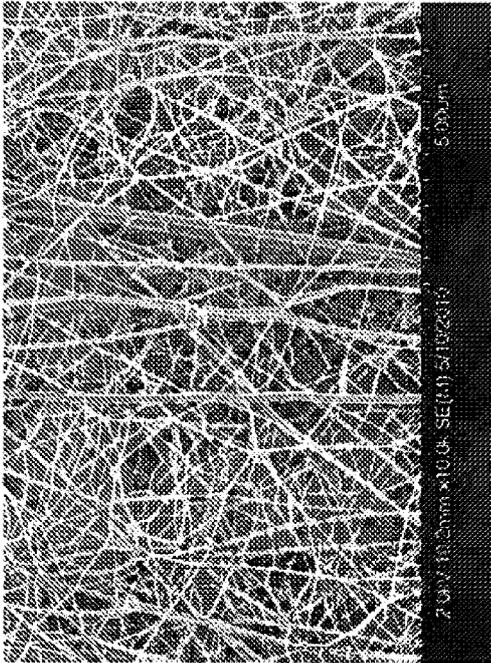


FIG. 15A

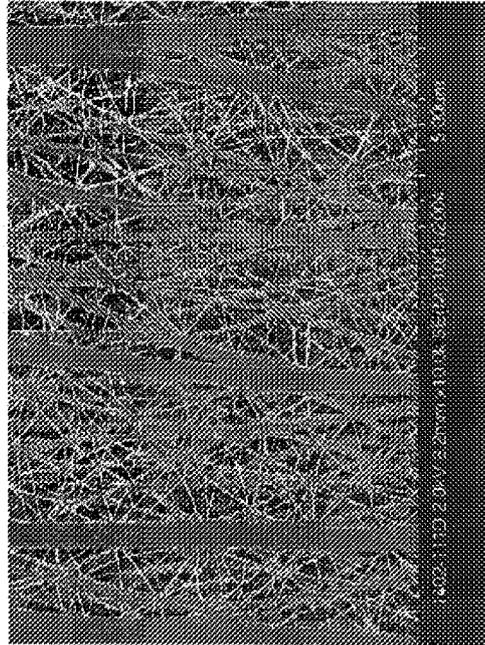


FIG. 15C

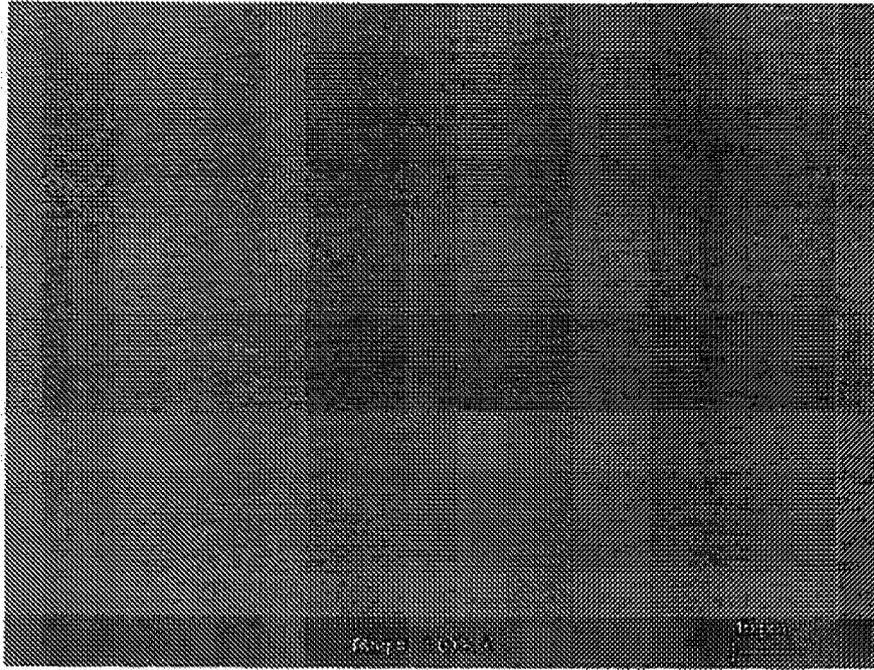


FIG. 16



FIG. 17

Intervalo de presiones WEEP del balón para porosidad de membrana determinada

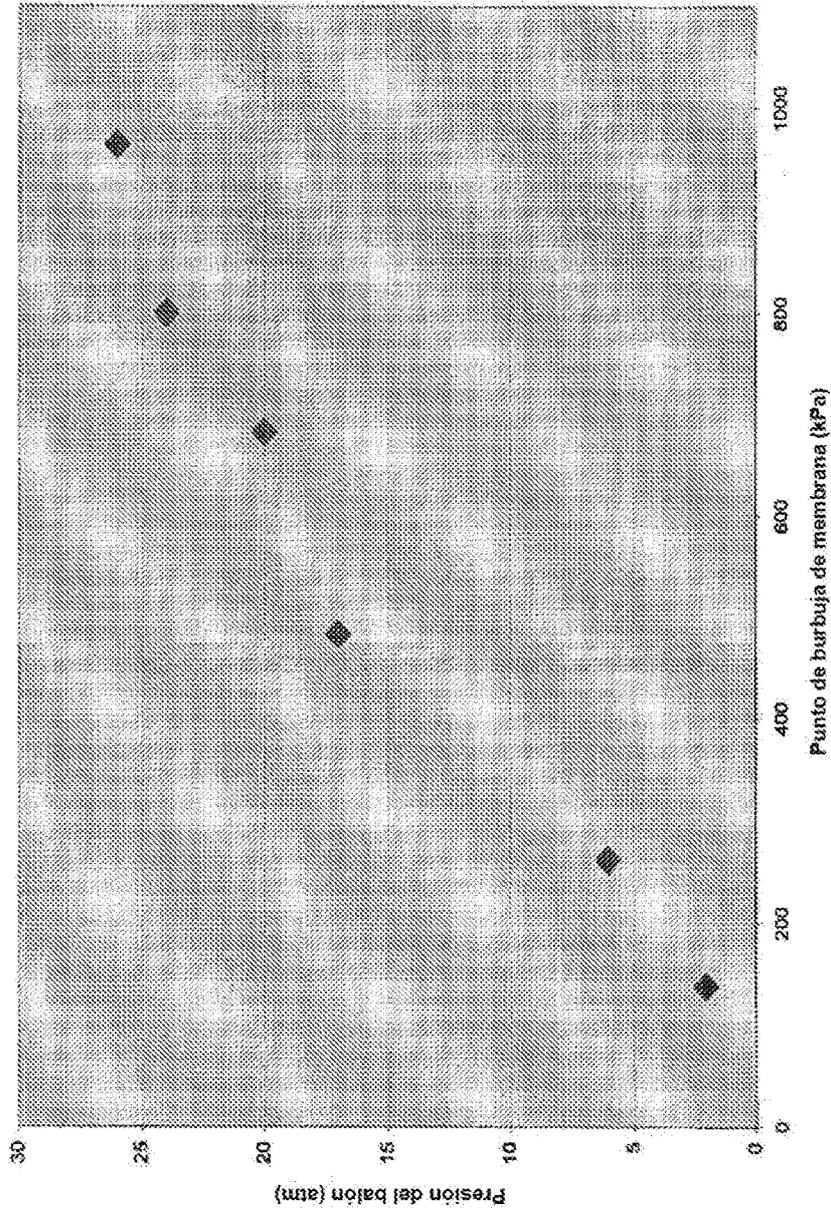
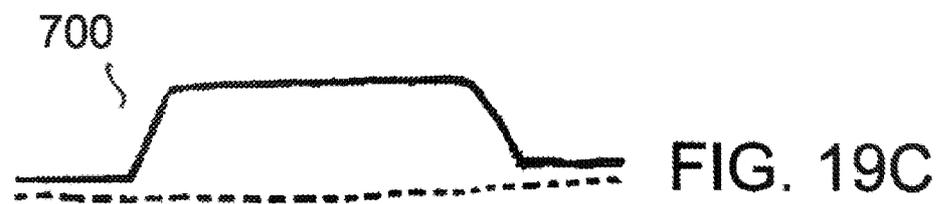
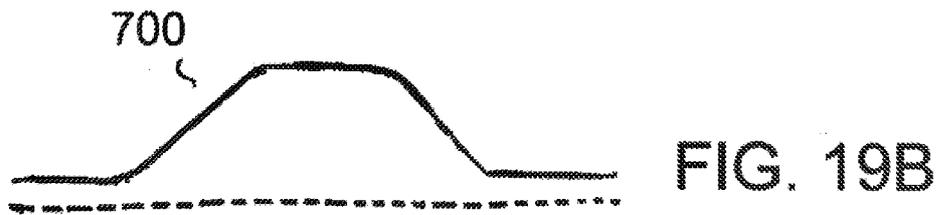
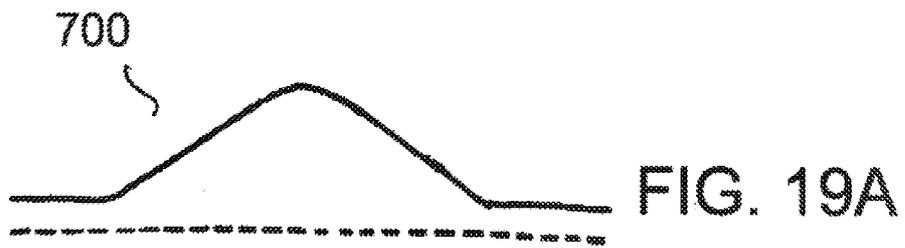


Figura 18



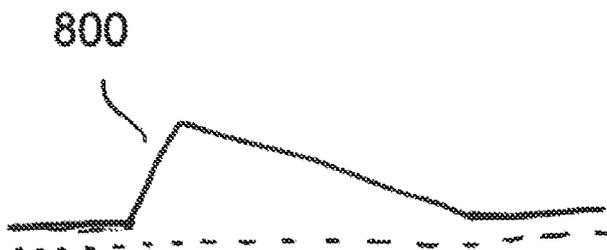


FIG. 20A

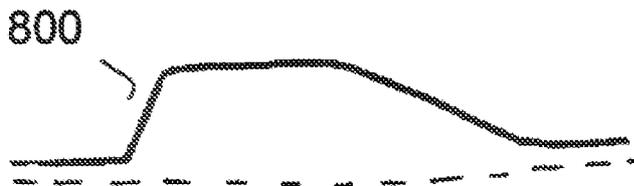


FIG. 20B

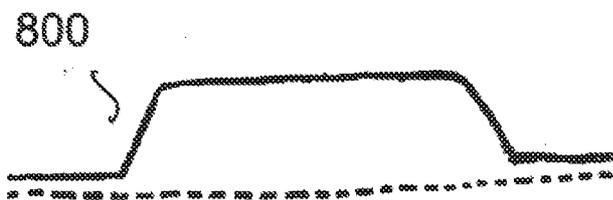


FIG. 20C