(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 755 162**

(51) Int. CI.:

A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2015 PCT/EP2015/059589**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15166081**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2015 E 15720959 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3137126**

(54) Título: **Dispositivos médicos con recubrimientos no uniformes para la ecogenicidad mejorada**

(30) Prioridad:

30.04.2014 EP 14166695

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2020

(73) Titular/es:

ENCAPSON B.V. (100.0%)
Institutenweg 25a
7521 PH Enschede, NL

(72) Inventor/es:

AYRES, LEE;
ASRIAN, DAVID;
OPSTEEN, JOHANNES ANTONIUS y
VRIEZEMA, DENNIS MANUEL

(74) Agente/Representante:

MANRESA VAL, Manuel

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 médicos con recubrimientos no uniformes para la ecogenicidad mejorada.

La invención se relaciona con los campos de la medicina, la física y la biotecnología.

A fin de ubicar con precisión un dispositivo médico, como por ejemplo una aguja o un catéter, dentro de un paciente, comúnmente se utilizan las imágenes por ultrasonido. La ecografía (imágenes por ultrasonido) se basa en diferentes modos en los que las ondas sonoras se reflejan a partir de los acoplamientos entre las sustancias. Las ondas de ultrasonido, que con frecuencias están por encima del rango de audición del oído humano normal, típicamente desde 20 kHz y hasta varios gigahercios, se reflejan en áreas de diferentes densidades. En la práctica, se usa un transductor que emite ondas de ultrasonido. Algunas de las ondas sonoras reflejadas son detectadas por el transductor que convierte las vibraciones en pulsos eléctricos. Estos pulsos eléctricos son procesados y transformados en imágenes digitales.

El uso de ecografías (imágenes por ultrasonido) para los dispositivos médicos es bien conocido en la técnica. Para mejorar la calidad de las imágenes ecográficas, la superficie de dicho dispositivo suele tener surcos u otro tipo de asperezas, o bien se aplica un recubrimiento para ecografías al menos a parte de la superficie del dispositivo. Por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos 5.289.831 y 5.081.997 describen dispositivos médicos ecogénicos que tienen una superficie con huellas parcialmente esféricas, o que tienen una superficie recubierta con partículas de forma esférica que dispersan una señal de ultrasonido. La solicitud de patente internacional WO-A-00/51136 describe el uso de burbujas de gas o partículas metálicas para mejorar una señal de ultrasonido. El uso de un material ecogénico que contiene cavidades o burbujas de gas también se describe en la solicitud de patente europea EP-A-0624342, mientras que las solicitudes de patente internacional WO-A-98/18387 y WO-A-00/66004 describen instrumentos médicos con medios de generación de burbujas que producen burbujas que son visibles mediante ultrasonido. Además, la solicitud de patente estadounidense 2004/0077948 describe una superficie ecogénica que tiene estructuras que atrapan gas, el gas atrapado hace que el dispositivo sea visible mediante el ultrasonido.

La solicitud de patente de los Estados Unidos 2005/0074406 describe una capa de recubrimiento para ultrasonido que contiene membranas que encapsulan un núcleo lleno de gas. La solicitud de patente europea EP 1118337 y la patente de los Estados Unidos 6,506,156 utilizan una capa ecogénica que contiene una matriz polimérica que tiene una pluralidad de espacios vacíos o partículas de microesferas de vidrio, o ambas. La solicitud de patente 2009/0318746 describe recubrimientos ecogénicos lubricantes que contienen gas/líquido polimérico que contiene micropartículas. El documento WO- A-2012/148265 describe una capa de recubrimiento para mejorar la visibilidad por ultrasonido de un dispositivo, dicho recubrimiento está hecho de un material de matriz que incluye micropartículas llenas de gas como agentes de contraste. En los ejemplos, se sumergían las cánulas en el recubrimiento. La solicitud de patente de los Estados Unidos 2002/0151796 se refiere a los dispositivos ecogénicos que comprenden un material polimérico poroso y a dispositivos que incluyen capas con partículas porosas.

Para la fluoroscopia, pueden usarse bandas indicadoras que son tubos cortos de pared delgada de oro o platino colocados en la punta del cuerpo del catéter. Dichas bandas indicadoras no son adecuadas para la ecografía.

El uso de superficies rugosas o ásperas para mejorar la visibilidad por ultrasonido implica un mayor riesgo de incomodidad para el paciente, ya que una superficie rugosa generalmente requiere más fuerza para desplazar el dispositivo dentro del cuerpo del paciente y es limitada la mejora en la visibilidad de la ecografía. El uso de burbujas de gas para mejorar la visibilidad de la ecografía tiene la desventaja de que es difícil controlar la concentración y el tamaño de las burbujas que se forman, lo que produce variaciones entre los recubrimientos y, por ende, es más difícil obtener un recubrimiento optimizado para las imágenes ecográficas.

Por consiguiente, es preferible usar partículas ecogénicas.

El documento WO 2012/148265 describe un recubrimiento para mejorar la visibilidad de la imagen obtenida por ultrasonido de un dispositivo, dicho recubrimiento está hecho de un material de matriz y de una pluralidad de micropartículas llenas de gas que tienen un diámetro de un rango entre 0.5 y 100 micrones, por ejemplo 20 micrones. Las micropartículas tienen la forma de un centro hueco rodeado por una pared, en donde un gas está presente dentro del centro hueco. La densidad de las micropartículas en el sustrato es entre 10^6 y 1 partículas/mm^2, preferiblemente entre 10^4 y 400 partículas/mm^2. En un modo de realización específico, el recubrimiento se aplica en forma de bandas o tiras a una distancia específica entre las dos bandas o tiras vecinas. Aunque existen varias alternativas para obtener imágenes de ultrasonido con micropartículas, aún es conveniente mejorar la visibilidad (es decir, la precisión) de las imágenes que se obtienen mediante el ultrasonido. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar recubrimientos mejorados para la

detección por ultrasonido. Otro objetivo es proporcionar dispositivos médicos que proporcionen una mejor determinación de su posición y orientación con imágenes de ultrasonido. Esto incluye proporcionar una determinación más precisa y/o más fácil de la posición y orientación del dispositivo en el cuerpo cuando se utiliza la ecografía. Si bien existen varias alternativas para obtener imágenes de ultrasonido con micropartículas, es ventajoso mejorar la visibilidad (es decir, la precisión) de las imágenes obtenidas por ultrasonido. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar recubrimientos mejorados para la detección por ultrasonido. Otro objetivo es proporcionar dispositivos médicos que proporcionen una mejor determinación de su posición y orientación con imágenes de ultrasonido. Esto incluye proporcionar una determinación más precisa y / o más fácil de la posición y orientación en el cuerpo del dispositivo cuando se utiliza la ecografía.

Un aspecto que proporciona la presente invención es la observación de que una imagen de ultrasonido mejora cuando al menos 60% de las micropartículas ecogénicas en al menos partes del dispositivo médico tienen un diámetro de entre 10 y 45 µm y la densidad de las micropartículas ecogénicas en la superficie del dispositivo es entre 45 y 450 partículas/mm^2. Esto surge con claridad de los Ejemplos: cuando se usan partículas de un diámetro de entre 10 y 45 µm, densidades de entre 45 y 450 partículas/mm^2 proporcionan una buena visibilidad de al menos partes del objeto recubierto, mientras densidades más bajas o más altas normalmente producen una imagen con una desviación no deseada del tamaño del objeto. Por lo tanto, la visibilidad de al menos partes del objeto es mejor cuando se usan densidades entre 45 y 450 partículas/mm^2. En una realización preferida, un dispositivo médico está al menos parcialmente recubierto con partículas ecogénicas, en donde al menos 60% de las micropartículas ecogénicas de un dispositivo médico tienen un diámetro de entre 22 y 45 µm, o entre 25 y 45 µm, y la densidad de las micropartículas ecogénicas en la superficie del dispositivo es entre 45 y 450 partículas/mm^2 o, preferiblemente, entre 60 y 450 partículas/mm^2.

En la invención, esto se aplica a recubrimientos no uniformes. El recubrimiento puede comprender partes que son diferentes entre sí y/o puede no cubrir toda la superficie del dispositivo médico. Esto, convenientemente, puede proporcionar el contraste de varias partes del dispositivo de la ecografía, en particular entre dichas partes. Este contrate puede, convenientemente, proporcionar una mejor visión de la orientación del dispositivo médico. Esto puede usarse para un mejor posicionamiento del dispositivo. Por lo tanto, el recubrimiento se aplica de modo no homogéneo. El recubrimiento se aplica de una manera espacialmente selectiva, de modo que el recubrimiento no cubra completamente la superficie del dispositivo. Además, diferentes partes recubiertas pueden tener diferente visibilidad por ultrasonido. Un recubrimiento no uniforme es típicamente no uniforme en la superficie que es coplanar a la superficie del dispositivo médico. Además, el revestimiento puede tener un espesor no uniforme, o puede tener un espesor uniforme.

El aspecto no uniforme del recubrimiento implica preferiblemente una diferencia en la ecogenicidad de las diferentes partes del recubrimiento, más en particular la visibilidad por ultrasonido, como la que se expresa como relación de contraste-ruido (*contrast to noise ratio* **CNR**). Esta diferencia se obtiene preferentemente por una diferencia que involucra las micropartículas aplicadas con el recubrimiento. Por ejemplo, el diámetro, la forma y/o la composición de las micropartículas pueden variar entre varias partes del recubrimiento, y además o alternativamente, las partes pueden diferir en la densidad de la superficie de las micropartículas en el dispositivo.

Como se usa en el presente, la frase “partes del recubrimiento” o “partes recubiertas” se refiere a las partes de recubrimiento que se aplican a diferentes partes de la superficie del dispositivo médico, en lugar de a diferentes subcapas de recubrimiento. El término por lo tanto se refiere a las partes de la superficie del dispositivo médico. Las partes de la superficie difieren en cuanto a su posición en la superficie del dispositivo médico, y no, o no solo, en cuanto a su posición a lo largo del espesor del recubrimiento. Típicamente, una parte puede tener un área de superficie de al menos 0.010 mm^2, o al menos 1 mm^2, por ejemplo, al menos 10 mm^2, o al menos 50 mm^2, o al menos 1 cm^2, o al menos 50 mm^2; o al menos una dimensión de al menos 0.10 mm o al menos 1.0 mm o al menos 10 mm. Las partes con dicho tamaño son relevantes para la visibilidad por ultrasonido, el tamaño distingue las variaciones aleatorias en el recubrimiento.

Las distribuciones del tamaño de las partículas, las densidades de las partículas y otras propiedades del recubrimiento especificadas para al menos partes del recubrimiento se refieren, por lo tanto, en el caso de un recubrimiento que no cubre completamente la superficie, preferiblemente a la totalidad del recubrimiento (y por consiguiente preferiblemente a todas las partes de la superficie del dispositivo médico que están recubiertas con el recubrimiento). Esto es, en particular, el caso de un dispositivo médico que tiene el recubrimiento aplicado a su superficie en un patrón, especialmente un patrón espacialmente selectivo. En el caso de un recubrimiento que cubre completamente la superficie del dispositivo, o de un recubrimiento que no está aplicado en un patrón, distribuciones de tamaños de partículas preferidas, las densidades de las partículas y otras propiedades del recubrimiento especificadas respecto de al menos partes del recubrimiento se refieren a partes de la superficie del recubrimiento. En este caso, se prevé especialmente la variante en donde solamente las partes del recubrimiento tienen propiedades específicas, por lo tanto, en donde el recubrimiento comprende partes adicionales que no tienen estas propiedades. Esto asimismo se aplica a distribuciones de tamaños de partículas,

densidades de partículas y otras propiedades de recubrimiento esenciales y preferidas.

En el caso de las partes del recubrimiento que son diferentes entre sí, las partes en particular pueden ser partes del recubrimiento que se aplican a diferentes partes en la superficie del dispositivo. Esto es preferible respecto de diferencias entre las capas de recubrimiento, es decir, partes de recubrimiento que se aplican a la misma superficie, pero tienen diferentes posiciones relativamente al espesor del recubrimiento.

El aspecto no uniforme del recubrimiento puede ser usado para proporcionarle al dispositivo un patrón que sea visible en las imágenes ecográficas del dispositivo. Un patrón altamente preferido comprende partes recubiertas con una ecogenicidad aumentada o disminuida respecto de las partes adyacentes recubiertas o no recubiertas de la superficie del dispositivo, preferiblemente en forma de tiras. Dicha tira puede tener un ancho de por ejemplo 0.010 mm o más, o 0.10 mm o más, 1 mm o más, 5 mm o más, 10 mm o más, por ejemplo, hasta 40 mm o hasta 10 mm o aún más alto. La longitud de la tira es, por ejemplo, al menos 2 veces el ancho de la tira, por ejemplo, al menos 5 veces el ancho. En el caso de un dispositivo médico alargado que comprende una parte que está alargada a lo largo de un eje, la tira puede ser aplicada por ejemplo paralela o perpendicularmente a dicho eje. En el caso de un dispositivo médico con una parte generalmente cilíndrica (incluyendo, pero sin limitación, un stent, una aguja, un catéter, un tubo, una cánula), la tira se aplica como una banda que se extiende radialmente alrededor de la superficie cilíndricamente curva. En tal caso, el ancho de la banda indicadora está en dirección axial respecto del dispositivo. Dicha banda indicadora puede formar un segmento axial de dicha parte del dispositivo.

Preferiblemente el recubrimiento comprende una o más partes, como ser tiras, con una visibilidad por ultrasonido más alta que las partes adyacentes recubiertas o no recubiertas de la superficie del dispositivo médico; preferiblemente las tiras son bandas de indicación. Preferiblemente la parte del recubrimiento tiene una relación de contraste-ruido (*contrast-to-noise ratio* (CNR)) que es al menos 1.3 veces más alta que la de las partes adyacentes de la superficie del dispositivo médico, más preferiblemente al menos 1.5 veces más alta, o al menos 1.8 veces más alta. Las partes pueden por ejemplo aplicarse a un sustrato curvo.

La banda indicadora puede comprender segmentos radiales (cada uno de los cuales cubre una parte radial de la superficie del dispositivo, de modo tal que la banda indicadora no es continua alrededor del dispositivo) y puede ser aplicada de manera espiral.

Las bandas indicadoras según un aspecto de la invención pueden ser colocadas como es convencional para las bandas indicadoras de radio opaco. Por ejemplo, las bandas indicadoras pueden ser colocadas a una distancia del extremo distal de un dispositivo, por ejemplo, al menos 0.10 mm, o al menos 1.0 mm o 1-10 cm desde el extremo distal. Sin embargo, el extremo distal también puede estar recubierto y, por ejemplo, una banda indicadora puede extenderse hasta el extremo distal o la punta de un dispositivo.

Para diferenciar entre las diferentes partes/ubicaciones de un dispositivo médico, se puede variar la visibilidad por ultrasonido. Por ejemplo, en el caso que el dispositivo médico comprende una aguja o un catéter, la punta está preferiblemente recubierta con un recubrimiento con alta visibilidad por ultrasonido para permitir la detección rápida en el cuerpo. Sin embargo, la visibilidad por ultrasonido alta puede causar una sobreestimación de la señal y, por lo tanto, para que el médico pueda juzgar mejor la posición de la aguja en el cuerpo, el cuerpo de la aguja o del catéter está además provisto de bandas indicadoras de ecumenicidad óptima. Esto proporciona la ventaja de que la distancia puede ser medida o estimada, la orientación del dispositivo puede definirse y pueden distinguirse asimismo otras partes del dispositivo y del tejido que lo rodea. Debido a que no hay sobreestimación para las bandas indicadoras de ecogenicidad óptima, el ancho real de estas bandas indicadoras y la distancia entre ellas puede corresponder exactamente a las distancias visibles de la ecografía. Esto permite un posicionamiento preciso del dispositivo y permite mediciones espaciales. Del mismo modo, puede producirse una subestimación si la ecogenicidad o la densidad de las partículas en la superficie son demasiado bajas, lo que también puede abordarse mediante el uso de bandas indicadoras con ecogenicidad y densidad óptima de las partículas en la superficie. Para discriminar mejor entre una parte (o partes) del dispositivo y otra parte (o partes) del dispositivo, dicha(s) parte (s) preferiblemente tienen una variación en la visibilidad del ultrasonido. Por ejemplo, la punta de una aguja o catéter tiene preferiblemente una alta visibilidad por ultrasonido y múltiples bandas indicadoras a lo largo del cuerpo, en donde cada marca indicadora disminuye en cuando a la visibilidad del ultrasonido mientras más lejos está ubicada del punto. A fin de que las bandas indicadoras tengan bordes claros (con una diferencia de contraste alta), las bandas indicadoras preferiblemente están espaciadas por partes sin recubrimiento.

Esto también puede aplicarse a otros dispositivos médicos cilíndricos y no cilíndricos en donde una parte (s) del dispositivo necesita ser discriminada de las demás partes del dispositivo.

Otros patrones adecuados incluyen tiras, puntos, parches, un patrón de damero, bloques, triángulos y muchos

otros, como flechas o una grilla. Dicho patrón puede obtenerse entre las partes recubiertas y las no recubiertas, entre las partes adyacentes al recubrimiento con diferentes propiedades ecogénicas, entre las partes recubiertas y las partes recubiertas espaciadas por partes no recubiertas y combinaciones de las mismas. Un ejemplo preferido se refiere a áreas recubiertas en un dispositivo médico con forma de anillo, en donde las áreas recubiertas están espaciadas por partes que no están recubiertas. Los triángulos pueden ser usados en, por ejemplo, un dispositivo con forma de anillo. Los triángulos y las flechas pueden proporcionar, como ventaja, que ellos pueden apuntar hacia una cierta dirección, mejorando la visibilidad de la orientación del dispositivo. Preferiblemente, un dispositivo médico, preferiblemente un dispositivo médico sensible al ultrasonido, tiene una punta y el recubrimiento comprende al menos dos bandas indicadoras que se alternan con partes no recubiertas de la superficie del dispositivo médico y en donde las bandas indicadoras adyacentes tienen una visibilidad del ultrasonido diferente. Preferiblemente el recubrimiento comprende al menos tres bandas indicadoras, y las bandas indicadoras están espaciadas entre sí y separadas y se alternan con partes no recubiertas de la superficie. Preferiblemente, el dispositivo médico tiene un cuerpo y un recubrimiento que comprende tres bandas indicadoras adyacentes con una visibilidad del ultrasonido que aumenta o disminuye desde la punta a lo largo del cuerpo, preferiblemente disminuye desde la punta a lo largo del cuerpo, preferiblemente con una densidad de superficie decreciente de las micropartículas. Preferiblemente, la diferencia en la densidad de la superficie promedio de las micropartículas entre las bandas indicadoras adyacentes (o cualquier parte recubierta adyacente, ya sea que está o no separada por partes sin recubrimiento) tiene al menos 10 partículas/mm^2, más preferiblemente al menos 20 partículas/mm^2, aún más preferiblemente al menos 50 partículas/mm^2, o al menos 90 partículas/mm^2, o al menos 100 partículas/mm^2.

Se prefiere particularmente las bandas indicadoras con una visibilidad del ultrasonido (como CNR) decreciente desde la punta a lo largo del cuerpo. Preferiblemente, las tres bandas indicadoras adyacentes se preparan usando formulaciones de recubrimiento con diferentes concentraciones de masas o microesferas. Alternativamente, a las bandas indicadoras se les puede aplicar un recubrimiento en spray para un momento diferente (con el mismo flujo) o, más generalmente, aplicarse diferentes cantidades de recubrimiento por área de superficie. Preferiblemente, las bandas indicadoras se aplican con concentración de microesferas decreciente para las bandas indicadoras adyacentes en la dirección desde la punta a lo largo del cuerpo.

En un dispositivo médico preferido, el recubrimiento comprende al menos una primera y una segunda parte, en donde en cada una de dichas partes, el diámetro de al menos 60% de las micropartículas es entre 22 y 45 µm, o entre 25 y 45 µm, y en donde la densidad de la superficie de las micropartículas es entre 45 y 450 partículas por mm^2 de la superficie de dicho dispositivo médico, en donde la densidad de superficie promedio de las micropartículas en la primera parte es al menos 1.25 veces la densidad de la superficie de la segunda parte, más preferiblemente al menos 1.5 veces, aún más preferiblemente al menos 2 veces o al menos 3 veces o al menos 4 veces, preferiblemente cada una de dichas partes tiene un área de al menos 0.010 mm^2, o al menos 1.0 mm^2, o al menos 1 cm^2. La densidad de superficie promedio en este contexto se refiere al número de partículas por mm^2 de la superficie del dispositivo médico en dicha parte. Esto puede determinarse contando el número de partículas en una o más ubicaciones de muestra en dicha parte. En caso de que las ubicaciones de muestra tengan diferentes dimensiones (áreas), el promedio se basa en el área de cada ubicación de muestra.

En un dispositivo médico preferido, el recubrimiento comprende al menos una primera parte recubierta y una segunda parte recubierta, en donde la densidad de superficie promedio de las micropartículas (número de partículas por área de superficie del dispositivo) en la primera parte recubierta difiere de la densidad de superficie promedio de las micropartículas en la segunda parte recubierta, preferiblemente, la densidad de superficie promedio de las micropartículas en la segunda parte recubierta es al menos 0.1 veces la densidad de superficie promedio de las micropartículas en la primera parte recubierta, de modo que al menos 0.2 veces, al menos 0.4 veces, al menos 0.6 veces, al menos 0.8 veces, o al menos 0.9 veces la densidad de superficie promedio de la primera parte cubierta, especialmente dicho número de veces más alta que la densidad de superficie promedio de la primera parte cubierta. Preferiblemente cada una de dichas primeras partes cubiertas y dichas segundas partes cubiertas tiene un área de al menos 0.010 mm^2, o al menos 0.10 mm^2, o al menos 1 cm^2, si bien también es posible que sea al menos 1.0 mm^2.

En un dispositivo médico preferido, el recubrimiento comprende al menos una primera parte y una segunda parte, opcionalmente al menos una tercera parte aún, cada una de dichas partes opcionalmente tiene una superficie de al menos 0.010 mm^2 o al menos 10 mm^2, las partes son adyacentes entre sí o están separadas por un separador, y dicho separador está seleccionado entre:

- una parte sin recubrimiento de la superficie del dispositivo médico (que es la más preferida),
- una parte de recubrimiento que está esencialmente libre de micropartículas y/o
- una parte de recubrimiento que tiene una relación contraste a ruido inferior a 1.5, preferiblemente 1.1 o menos,

la primera parte y la segunda parte son diferentes en al menos uno de los siguientes aspectos y preferiblemente todos los siguientes aspectos:

- la segunda parte tiene una densidad de superficie de micropartículas de al menos 0.1 veces la densidad de la superficie de micropartículas de la primera parte, de modo tal que al menos 0.2 veces, al menos 0.4 veces, al menos 0.6 veces, al menos 0.8 veces, o al menos 0.9 veces la densidad de la superficie de micropartículas de la primera parte, especialmente las veces más altas que la densidad de la primera parte,
- las micropartículas de la primera parte tienen un número de tamaño de partícula promedio al menos 1.2 veces más alta que las micropartículas de la segunda parte, preferiblemente al menos 1.5 veces más alta,
- la segunda parte tiene una densidad de superficie de partículas con un diámetro entre 10 y 45 µm, más preferiblemente entre 22 y 45 µm, o entre 25 y 45 µm, es decir, al menos 0.1 veces más alta que la densidad de la superficie de las partículas de la primera parte, como ser, al menos 0.2 veces, al menos 0.4 veces, al menos 0.6 veces, al menos 0.8 veces, o al menos 0.9 veces más alta que la densidad de la superficie de las partículas de la primera parte, en donde la densidad de la superficie se expresa en el número de partículas por mm^2 de superficie del dispositivo médico. Esto conveniente proporciona un patrón claro en las imágenes de ultrasonido y puede ayudar a colocar el dispositivo en un paciente.

Otro dispositivo médico preferido aún es un dispositivo, en donde en dicha primera parte recubierta y la segunda parte recubierta se verifican una o más de las siguientes condiciones A), B), C), D), E), y F), siempre que la condición para la primera parte recubierta sea diferente de la condición de la segunda parte recubierta:

A) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 45 µm, y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2, o

B) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm, y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 150 y 450 partículas/mm^2, o

C) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 µm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es 70 y 450 partículas/mm^2, o

D) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 32 y 38 µm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 225 partículas/mm^2, o

E) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 38 y 45 µm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 150 partículas/mm^2.

Preferiblemente dicha primera y segunda parte son cada una de ellas una banda indicadora en una superficie curva de un eje de un dispositivo médico, separado entre sí en la dirección axial de dicho eje por dicho separador, preferiblemente en al menos 1 mm, o al menos 4 mm, o al menos 10 mm, en el sentido del eje del cuerpo. Dicha separación ayuda en el reconocimiento de las bandas indicadoras y la orientación del dispositivo.

Preferiblemente, la segunda parte has una densidad de superficie de partículas con un diámetro entre 10 y 45 µm, más preferiblemente entre 22 y 45 µm, o entre 25 y 45 µm, es decir, al menos 0.1 veces más alta, como ser al menos 0.2 veces, al menos 0.4 veces, al menos 0.6 veces, al menos 0.8 veces, o al menos 0.9 veces más alta que la densidad de la superficie de las partículas de la primera parte. Esto proporciona un buen contraste entre las partes y por consiguiente la orientación del dispositivo puede verse claramente en las imágenes ecográficas. Todas las densidades de superficie pueden ser expresadas en el número de partículas por mm^2 de superficie del dispositivo médico recubiertas con el recubrimiento o por la parte del recubrimiento.

Como se usa en este documento, la visibilidad de un objeto medido con ondas de ultrasonido (también llamada la visibilidad por ultrasonido de un objeto) se define como la exactitud con la que puede determinarse la ubicación exacta de dicho objeto. Por consiguiente, la visibilidad es proporcional al detalle o la nitidez de la imagen de ultrasonido obtenida; mientras más detallada (nítida) es la imagen, mejor el usuario puede ubicar el objeto y, por consiguiente, mejor es la visibilidad del objeto. Curiosamente, dentro de los rangos de densidad comprobados de entre 0-1800 microesferas/mm^2, que corresponden aproximadamente a una compactación de la superficie de entre 0.1 y 100% (una compactación de superficie del 100% significa la más alta posible y por consiguiente, se logra una compactación hexagonal completa de partículas esféricas en un plano), parecería que los objetos con una densidad de superficie, y por consiguiente una reflectividad por encima de un valor óptimo lleva a una sobreestimación del tamaño del objeto sometido a ultrasonido. Por consiguiente, una reflectividad de las ondas ultrasónicas no siempre tiene el resultado de una mejor visibilidad de un objeto médico. Por el contrario, los inventores han comprobado que existe una densidad de partículas óptima, según el tamaño de la partícula. Si la densidad es demasiado alta, la reflectividad aumentará, pero la capacidad del usuario de determinar la ubicación exacta de un dispositivo disminuirá porque la imagen ultrasonido le estará

proporcionando una sobreestimación del tamaño del objeto. Los límites entre el objeto y el ambiente se vuelven más vagos, y por consiguiente disminuye la visibilidad del objeto. Si la densidad de partículas es demasiado baja, puede producirse una subestimación de la señal y del tamaño del objeto.

Sin desear atenerse a ninguna teoría, se cree que a medida que el número de partículas en la superficie aumenta, más ondas de ultrasonido se dispersan y regresan al transductor, lo que produce un aumento de la reflectividad. A bajas densidades de las partículas, este aumento en la reflectividad aumenta la relación contraste a ruido de la señal del dispositivo recubierto en la pantalla de los equipos ecográficos, cuando se los compara con la señal del medio circundante y también aumenta la nitidez de la imagen en una imagen de ultrasonido mejorada en una pantalla. Sin embargo, cuando el número de partículas aumenta más allá de un punto óptimo, la dispersión también aumenta, pero la imagen de ultrasonido del dispositivo se vuelve más grande y mejor definida, produciendo una imagen menos definida y menos nítida en la pantalla. Esto a su vez produce una sobre estimación del tamaño del dispositivo, la aparición de artefactos de ultrasonido y una imagen con menos definición para el usuario. El resultado de ello es una imagen menos que óptima del dispositivo.

El hallazgo de la presente invención contradice la enseñanza general del estado de la técnica. Por ejemplo, Couture et al (Ultrasound in Medicine y Biology, Vol. 32, No. 8, pp. 1247-1255, 2006) describe dos modelos matemáticos que predicen la mejora de la señal o la reflectividad, de micropartículas en una superficie. En el llamado modelo de capas, las partículas de ultrasonido se ven como una película continua que cubre la superficie, con un espesor correspondiente al diámetro de la partícula. Según este modelo, la reflectividad depende solo del espesor de la película (tamaño de partículas) y no de la densidad de las partículas. En el segundo modelo matemático propuesto en Couture et al., en una baja concentración en superficie, la respuesta a la radiación de ultrasonido se modela como la suma de la respuesta al impulso individual de todas las partículas, con todas las fases que se han tenido en cuenta. Para la ecuación (5) de la página 1249 de Couture et al queda claro que, de acuerdo con este modelo, la reflectividad es proporcional a la densidad de la superficie de las partículas de ultrasonido. Los datos experimentales a continuación demuestran que esto es, en efecto, el caso de la confluencia de fracciones (compactación de la superficie) de hasta 200% (que comportaría una densidad de partículas de aproximadamente hasta 70 000 partículas/mm^2 cuando se usan las partículas de 5 µm de Couture et al). Por razones prácticas, dichas altas densidades de partículas normalmente no se usan en dispositivos médicos ya que sería problemático unir dichas altas cantidades de partículas a una superficie. Por consiguiente, Couture et al solo investigan la reflectividad de ultrasonido de partículas ecogénicas y enseñan una relación lineal entre la reflectividad y la densidad de las partículas hasta 70 000 partículas/mm^2. Los que no surge de Couture et al, sin embargo, es el hallazgo de la presente invención de que la cantidad de reflectividad de las partículas de ultrasonido no siempre se correlaciona con la visibilidad del dispositivo en un paciente. La presente invención proporciona la idea de que demasiada reflectividad en realidad disminuye la visibilidad debido a la pérdida de calidad de la imagen de ultrasonido. De acuerdo con la invención, si la reflectividad es demasiado alta, comienzan a aparecer la ampliación de la señal y los artefactos y la imagen de ultrasonido que ve el usuario se vuelve menos detallada (menos nítida). En tal caso, el usuario sobreestimará el tamaño del dispositivo y perderá precisión. Por lo tanto, la presente invención proporciona dispositivos médicos recubiertos con una visibilidad del ultrasonido mejorada. Los diámetros y las densidades de las partículas ecogénicas se ajustan a fin de obtener una imagen de ultrasonido con mejor visibilidad, es decir que el usuario es capaz de determinar precisamente la posición del dispositivo dentro del cuerpo.

Por lo tanto, en uno de sus aspectos, la invención proporciona un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante el ultrasonido, en donde en al menos partes del recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 10 y 45 µm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico por área de superficie de partes del recubrimiento es entre 45 y 450 partículas/mm^2, y en donde dicho recubrimiento es no uniforme. Por consiguiente, el dispositivo médico está al menos parcialmente recubierto con un recubrimiento. El recubrimiento comprende al menos partes que comprenden micropartículas visibles por ultrasonido con una densidad de superficie entre 45 y 450 partículas/mm^2 y en donde al menos 60% de las micropartículas tienen un diámetro de 10 y 45 µm. El dispositivo puede opcionalmente comprender otras partes recubiertas en donde las partículas pueden, por ejemplo, tener un diámetro diferente y/o una densidad de superficie diferente. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender más partes de recubrimiento desde más de 450 hasta 1800 partículas/mm^2 o 500 a 1800 partículas/mm^2, o partes en donde al menos 60% de las micropartículas tienen un tamaño de menos de 10 µm o más de 45 µm, por ejemplo 1.0 a 9.0 µm o 46 a 53 µm. El dispositivo puede además comprender partes no recubiertas (con una densidad de superficie de 0 partículas/mm^2).

Preferiblemente, al menos 65% de dichas micropartículas en al menos partes del recubrimiento en dicho dispositivo médico tienen un diámetro de entre 10 y 45 µm. Más preferiblemente, al menos 70%, o al menos 75%, de dichas micropartículas en al menos partes del recubrimiento en dicho dispositivo médico tienen un diámetro de entre 10 y 45 µm. Más preferiblemente, al menos 80%, o al menos 85%, o al menos 90% de dichas

micropartículas en al menos partes del recubrimiento en dicho dispositivo médico tienen un diámetro de entre 10 y 45 µm. Más preferiblemente, al menos 95% de dichas micropartículas en al menos partes del recubrimiento en dicho dispositivo médico tienen un diámetro de entre 10 y 45 µm. Usando una proporción alta de partículas con un diámetro entre 10 y 45 µm, y una densidad de superficie de entre 45 y 450 partículas/mm^2 en al menos partes del recubrimiento, en combinación con un recubrimiento no uniforme, se obtiene una visibilidad óptima del dispositivo médico. En un modo de realización particularmente preferido, se proporciona un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección mediante ultrasonido, en donde dicho recubrimiento comprende al menos partes del recubrimiento que comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido y en donde el diámetro de al menos 60% (preferiblemente de al menos 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tiene entre 22 y 45 µm, o entre 25 y 45 µm, o entre 20 y 25 mm, o entre 25 y 40 mm, y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2 en dichas al menos partes del recubrimiento. En otra realización preferida, dicha densidad es entre 60 y 450 partículas/mm^2 en al menos dichas partes del recubrimiento. Adicionalmente, estos tamaños de partículas y densidades son preferibles respecto de la distribución del tamaño de las partículas y las densidades en el promedio de todo el recubrimiento.

Preferiblemente, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuida en forma aleatoria entre 10 y 45 µm en al menos partes de dicho recubrimiento. En otra realización, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuida en forma aleatoria entre 22 y 45 µm, o entre 20 y 45 µm, o entre 25 y 45 µm. También es posible usar una mezcla de partículas con una proporción mayor de partículas con un tamaño de diámetro que oscile en un sub-rango más acotado. Por ejemplo, una realización preferida proporciona un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención, que tiene por lo menos partes en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm, o entre 20 y 27 µm, o entre 25 y 30 µm. Opcionalmente, dicha parte tiene una densidad de partículas de entre 50 y 450 partículas/mm^2, o 450-1800 partículas/mm^2 en combinación con partes que tienen una densidad de superficie de 45 a 450 partículas/mm^2. Una densidad de partículas de entre 150 y 450 partículas/mm^2 proporciona una visibilidad óptima de la parte y por lo tanto es preferible. Aún más preferiblemente, esa densidad de partículas está entre 150 y 300 partículas/mm^2 para una visibilidad óptima.

Un modo de realización por lo tanto proporciona un dispositivo médico en donde al menos partes están recubiertas con un recubrimiento para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos partes del recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm, y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 150 y 450 partículas/mm^2, más preferiblemente entre 150 y 300 partículas/mm^2. Preferiblemente, al menos 65%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 22 y 27 µm.

En otro modo de realización, un dispositivo médico está al menos en parte recubierto con un recubrimiento que comprende partículas visibles mediante ultrasonido en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 µm. Para dichas partes, la densidad de las partículas es entre 70 y 450 partículas/mm^2 debido a que una combinación del tamaño de las partículas de entre 27 y 32 µm y una densidad de entre 70 y 450 partículas/mm^2 mejora la visibilidad de la parte de un dispositivo médico dentro de un cuerpo. Aún más preferiblemente, esa densidad de partículas es entre 80 y 300 partículas/mm^2 para una visibilidad óptima.

Asimismo, se proporciona un dispositivo médico al menos parcialmente recubierto con un recubrimiento para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 mm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 70 -450 partículas/mm^2, preferiblemente 80 a 300 partículas/mm^2 en estas partes. Preferiblemente, al menos 65%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 27 y 32 µm.

En otro modo de realización, un dispositivo médico está al menos parcialmente recubierto con un recubrimiento que comprende partículas visibles mediante ultrasonido en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 32 y 38 µm. En este caso, es adecuada una densidad de partículas de entre 45 y 225 partículas/mm^2. Una densidad de entre 45 y 225 partículas/mm^2 mejora particularmente la visibilidad de un dispositivo médico dentro de un cuerpo.

En otro modo de realización, un dispositivo médico está al menos parcialmente recubierto por partículas de

ultrasonido en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 38 y 45 µm in partes del recubrimiento. En este caso, se usa una densidad de partículas entre 45 y 150 partículas/mm^2 porque un tamaño de partícula de entre 38 y 45 µm y una densidad de entre 45 y 150 partículas/mm^2 en la parte del recubrimiento mejora aún más la visibilidad de la parte del dispositivo. Preferiblemente, al menos 65%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 38 y 45 µm.

La observación de la presente invención contradice las enseñanzas de la técnica anterior, como las patentes de los Estados Unidos 5.289.831 y 5.081.997, que sugieren que cualquier cantidad de partículas proporcionarán una buena imagen. Las patentes de los Estados Unidos 5.081.997 (columna 6) y 5.289.831 (columna 7) enseñan que microesferas de vidrio con un diámetro exterior de aproximadamente 5 micrones es una opción aceptable. Además, se proporciona un rango de tamaño general de 1-50 micrones. La solicitud de patente de los Estados Unidos 2009/0318746 describe un rango de partículas ecogénicas preferido de 0.1-30 µm. Asimismo, la solicitud europea de patente EP-A-1118337 y la patente de los Estados Unidos 6.506.156 describen rangos de tamaños generales de 20-200 µm y 50-150 µm. Por consiguiente, de acuerdo con el arte anterior, el tamaño de las partículas ecogénicas no es muy crítica. Asimismo, no existe una correlación entre los tamaños de las partículas y las densidades óptimas de las partículas, como sí se establece en la presente invención. Es esta observación acerca de las combinaciones específicas de los tamaños de las partículas y las densidades de las partículas, lo que mejora la visibilidad de las imágenes ecográficas de los dispositivos médicos en un cuerpo. Los rangos óptimos de la densidad y los tamaños de las partículas proporcionados por la presente invención no han sido descriptos ni sugeridos en el arte anterior.

Un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención puede estar recubierto de manera no uniforme con un recubrimiento que comprende una o más de varios tipos de micropartículas que son visibles mediante ultrasonido. Estas micropartículas son conocidas en la técnica. Las micropartículas adecuadas comprenden, por ejemplo, o están hechas de un material seleccionado de un grupo que consiste en polímeros, cerámicas, vidrios, silicatos, materiales orgánicos, metales y cualquier combinación de ellos. En un modo de realización, se usan micropartículas sólidas, que no están vacías ni llenas de gas. Preferiblemente, las micropartículas son esencialmente esféricas, hechas de polímeros, cerámicas, vidrios, silicatos, materiales orgánicos, metales y cualquier combinación de los mismos. Esto puede proporcionar una buena ecogenicidad, por los reflejos desde la superficie de las partículas que se acoplan a la matriz del recubrimiento.

En una realización preferida, dichas micropartículas ecogénicas son microesferas ecogénicas. En un modo de realización, dichas micropartículas están presentes en al menos partes del recubrimiento como una monocapa debido a que esto reduce el espesor y la rugosidad de la superficie, en comparación con dos capas y capas múltiples. Una superficie menos áspera generalmente requiere menos fuerza para desplazar el dispositivo dentro del cuerpo del paciente. Un recubrimiento más delgado afecta menos las propiedades del dispositivo médico. Preferiblemente, el recubrimiento se aplica en un espesor de 10 a 100 µm, más preferiblemente 10 a 60 µm, aún más preferiblemente 20 a 50 µm. Se usan micropartículas ecogénicas con un diámetro entre 10 y 45 µm o entre 22 y 45 µm en al menos partes del recubrimiento, o entre 20 y 45 o 25 µm, o entre 25 y 45 o 30 µm. Esto significa que al menos 60%, preferiblemente al menos 65%, preferiblemente al menos 70%, preferiblemente al menos 75%, preferiblemente al menos 80%, preferiblemente al menos 85%, preferiblemente al menos 90% y más preferiblemente al menos 95% de las partículas tienen un diámetro entre 10 y 45 µm o entre 22 y 45 µm en al menos partes del recubrimiento, o entre 20 y 45 o 25 mm, o entre 25 y 45 o 30 µm. Por consiguiente, se toleran algunas variaciones, siempre que la mayoría de las partículas tenga un diámetro dentro del rango de diámetro establecido. Las micropartículas ecogénicas con un diámetro entre 10 y 45 µm se usan en al menos partes del recubrimiento para el recubrimiento de dispositivos médicos, porque las partículas significativamente más pequeñas tienen una capacidad de dispersión por ultrasonido más baja, y de ese modo la ecogenicidad a menudo no mejora lo suficiente y la relación contraste a ruido a menudo resulta demasiado baja, mientras las partículas significativamente más grandes a menudo tienen un efecto de dispersión de gran aumento y por lo tanto se produce una sobreestimación del tamaño del dispositivo médico. Asimismo, con partículas con un diámetro de 45 µm o menor, una parte de un dispositivo médico menos recubierta es típicamente lo suficientemente suave como para evitar una molestia al sujeto, lo que podría deberse a la resistencia que se experimenta cuando se desplaza el dispositivo con una superficie áspera dentro del cuerpo del sujeto.

En el presente, se define como dispositivo médico cualquier dispositivo que pueda usarse en el cuerpo de un ser humano o un animal. Dicho dispositivo médico puede preferiblemente insertarse o implantarse en dicho cuerpo. Preferiblemente dicho dispositivo médico es un instrumento usado en cirugías, tratamientos o diagnósticos. Dichos instrumentos quirúrgicos son bien conocidos en la técnica. Algunos ejemplos no limitativos de dispositivos médicos incluyen catéteres, agujas, stentes, cánulas, traqueótomos, endoscopios, dilatadores, tubos, introductores, marcadores, estiletes, pinzas, dispositivos de angioplastia, trócares y fórceps. Un

dispositivo médico de acuerdo con la presente invención, por lo tanto, preferiblemente se selecciona de entre el grupo que consiste en catéteres, agujas, stentes, cánulas, traqueótomos, endoscopios, dilatadores, tubos, introductores, marcadores, estiletes, pinzas, dispositivos para angioplastia, fiduciales, trócares y fórceps. El dispositivo médico típicamente no es un portaobjetos. Típicamente, la superficie a la que se aplica el recubrimiento no es una superficie de vidrio.

Como se usa en este documento, un recubrimiento para detección mediante ultrasonido comprende cualquier recubrimiento que sea tolerado por el cuerpo humano o animal y que comprende micropartículas que pueden ser visualizadas, debido a la dispersión de las ondas de ultrasonido. Típicamente, dicho recubrimiento comprende materiales biocompatibles no tóxicos, hipoalergénicos y estables.

Una onda de ultrasonido (también llamada "una señal de ultrasonido " o, simplemente, "ultrasonido") se define como una presión de sonido con una frecuencia por encima de la audición humana. Típicamente, las ondas de ultrasonido tienen una frecuencia por encima de los 20 kHz. Para las imágenes para los dispositivos médicos se usan preferiblemente ondas de ultrasonido con una frecuencia entre 2 MHz y 50MHz.

Como se usa en este documento, el término "imagen por ultrasonido" significa cualquier visualización de un objeto utilizando ondas de ultrasonido. Típicamente, las ondas de ultrasonido reflejadas se convierten en pulsos eléctricos que son procesados y transformados en imágenes digitales. Dichas imágenes están comprendidas dentro de la frase “imagen por ultrasonido”.

En el presente, se define micropartícula como una partícula cuyo tamaño está por debajo de los 1000 µm (preferiblemente igual o mayor que 1 µm y menor que 1000 µm). Las micropartículas pueden tener cualquier forma, como ser forma regular (por ejemplo, esférica, ovalada o cúbica, placas, agujas) o una forma irregular.

En el presente, se define microesfera como una partícula esencialmente esférica con un diámetro inferior a los 1000 µm, preferiblemente inferior a los 500 µm, típicamente más de 1 µm. El término "esencialmente esférico" refleja el hecho de que las partículas no necesitan ser perfectamente esféricas en la medida que las distancias entre el centro y cualquier punto de la superficie no difiera en más del 50%, más preferiblemente no más del 30%, entre sí, in al menos 70%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90% de las partículas.

A menos que se especifique de otra manera, los tamaños de las partículas se miden con microscopía electrónica o microscopía óptica. Los tamaños de las partículas incorporadas dentro de una matriz pueden ser determinados por microscopía electrónica en base a su sección transversal. Los porcentajes de las micropartículas como se usan en las distribuciones de los tamaños de las partículas se refieren al porcentaje, como número de las partículas, a menos que se especifique de otra manera.

La densidad superficial de las partículas podrá determinarse mediante análisis de imagen óptica. Una distribución aleatoria de diámetros de partículas incluye una distribución normal.

Una monocapa, también llamada capa única, en el presente se define como una capa de partículas del espesor de una sola partícula; esto significa que hay en promedio no más de una partícula en un eje perpendicular a la superficie del dispositivo. En el presente se define como “doble capa” a una capa de partículas de dos partículas de espesor en la en la superficie de un dispositivo; eso significa que hay en promedio no más de dos partículas en un eje perpendicular a la superficie del dispositivo. Las micropartículas ecogénicas en el presente están definidas como micropartículas que tienen la capacidad de reflejar una onda de ultrasonido.

De acuerdo con la invención, un diámetro de una micropartícula se define como el tamaño máximo de dicha partícula. Dicha partícula no necesita ser exactamente esférica si bien, en la práctica, se prefieren partículas esencialmente esféricas.

En el presente se define a una micropartícula de un diámetro que está dentro de un rango particular como una micropartícula que tiene un diámetro que se ubica dentro del rango determinado, incluyendo el valor inferior y el valor superior de dicho rango. Por ejemplo, una micropartícula con un diámetro entre 10 y 45 µm puede tener un diámetro de 10 mm, a diámetro de 45 µm, o a diámetro con un valor cualquiera dentro de este rango.

Un silicato se define aquí como cualquier compuesto que comprende SiO_2 y/o grupos de SiO_4, o cualquier sal derivada de los ácidos silícicos o de la sílice.

Como se usa en este documento, el término “vidrio” se refiere a un material sólido que exhibe la transición del vidrio cuando se lo calienta hacia el estado líquido. Preferiblemente, se utiliza vidrio de sílice, que es un SiO_2 con contenido de vidrio. Típicamente, se usa vidrio de sosa-cal-sílice, que es el tipo prevalente. Comprende por

ejemplo SiO_2, carbonato de sodio, óxido de calcio, óxido de magnesio y/u óxido de aluminio. Pueden usarse otros tipos de vidrio, como por ejemplo cuarzo, borosilicato de sodio u otros vidrios de borosilicato, óxido de plomo y/o aluminosilicato.

El término "plástico" se refiere a polímeros orgánicos de alto peso molecular. Ejemplos no limitativos de plásticos incluyen poli (éter sulfonas), poliisocianatos, poliuretanos, politetrafluoroetileno, polímeros o copolímeros de N-vinil-pirrolidona (por ejemplo, copolímeros con butilacrilato), poli- (4-vinilpiridina), poliacrilamida (por ejemplo poli (N-isopropilacrilamida)s, poli (amidoamina) s, poli (etilenimina) s, copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, un poli (óxido de etileno-bloque-óxido de propileno) u poli (óxido de etileno) - bloque-óxido de propileno-bloque-óxido de etileno)), copolímeros en bloque de estireno (por ejemplo, un poli (estireno-bloque-isobutileno-bloque-estireno) o poli (hidroxiestireno-bloque-isobutileno-bloque-hidroxiestireno)), polidialquilsiloxanos , polisacáridos, poliestirenos, poliacrilatos, polialquilacrilatos (p. ej., un polimetilmetacrilato o un poli (2-hidroxietilmetacrilato)), polialcanos (p. ej., polietileno, polipropileno y polibutadieno), pole (éter cetona) s (p. ej., poli (éter cetona) o poli (éter cetona)), poliésteres (p. ej. poli (tereftalato de etileno), poli glicólidos, poli (tereftalato de trimetileno) o poli (naftalato de etileno), poli (ácido láctico), policaprolactona, polil (tereftalato de butileno), poliamidas (p. ej. nylon-6,6, nylon-6, una poliftalamida o una poliaramida), y una o más combinaciones de las anteriores. Estos pueden, por ejemplo, ser utilizados como material de superficie del dispositivo médico.

Como se usa en este documento, el término "cobertura de superficie" se refiere al porcentaje de una superficie que está cubierta por micropartículas ecogénicas. La cobertura de la superficie típicamente se determina dividiendo la suma de las dimensiones de las partes de la superficie cubiertas de micropartículas por la dimensión total de la superficie como un todo.

El término "la densidad superficial" se define aquí como la cantidad de partículas (como número de partículas) por milímetro cuadrado de la superficie de un dispositivo cubierto por una parte de recubrimiento. Por consiguiente, en el caso de una parte de recubrimiento, el término se refiere al número de partículas por área de la parte de la superficie del dispositivo cubierta por la parte del recubrimiento. El término "densidad de la partícula" se usa intercambiablemente con "la densidad superficial". En la práctica común, típicamente se permite alguna variación no significativa entre la densidad real de un objeto recubierto y un valor de densidad indicado. Por ejemplo, una diferencia del 5-10% normalmente se considera no significativa.

El término "reflectividad," como se usa en este documento, típicamente se refiere a la fracción o la cantidad de ondas de ultrasonido que regresan desde una superficie o interfaz, por ejemplo, para ser recibida por un transductor de ultrasonido.

El término "relación contraste-ruido " (*contrast-to-noise ratio* - CNR) se define en el presente como la diferencia entre la reflexión de una (la/s) partícula(s) ecogénica(s) según la descripción de las mismas en el presente y la reflexión de los tejidos circundantes (reflexión de fondo). Los métodos para calcular las CNRs están por ejemplo descriptas en Song et al (*Applied Optics*, Vol. 43, No. 5 (2004); 1053-1062) y en Baldelli *et al* (*Eur. Radiol.* 19 (2009); 2275-2285).

Más preferiblemente aún, al menos partes del dispositivo tienen un recubrimiento en donde la densidad de la superficie es inferior a las150 partículas/mm^2 y el diámetro de al menos 60% de las micropartículas es entre 38 y 45 µm. Respecto de dichas partículas, es preferible una densidad de superficie de menos de 150 partículas/mm^2 para obtener una mayor exactitud, ya que se reduce el riesgo de sobreestimación del tamaño del dispositivo y hay también menos riesgo de que se produzca una deformación de los resultados, comparativamente con un modo de realización menos preferible de la invención en densidades de superficies más altas de dichas partículas.

Esto por ejemplo se ilustra en el Ejemplo 5 y la Figura 9: la imagen correcta se obtiene con un dispositivo recubierto en donde el diámetro de al menos 60% de las micropartículas en dicho dispositivo médico es de entre 38 y 45 µm y la densidad de micropartículas ecogénicas en la superficie de dicho dispositivo es aproximadamente 250 partículas/mm^2; la imagen del medio se obtiene con un dispositivo recubierto con el mismo tipo y tamaño de partículas en donde la densidad de micropartículas ecogénicas en la superficie de dicho dispositivo es aproximadamente 180 partículas/mm^2 y la imagen de la izquierda se obtiene con un dispositivo recubierto con el mismo tipo y tamaño de partículas en donde la densidad de micropartículas ecogénicas en la superficie de dicho dispositivo es aproximadamente 130 partículas/mm^2. Queda claro que la imagen derecha de la Figura 9 tiene un menos detalle (nitidez), y, por ejemplo, un cirujano tendrá más dificultad de ubicar con exactitud el extremo o la punta de dicho dispositivo. Más aun, puede verse una nube en el extremo izquierdo del dispositivo, que no es lo especialmente preferido en cuanto a la calidad y la exactitud de la imagen obtenida. Además, una comparación entre la imagen izquierda de la Figura 9 (recubrimiento con una densidad de partículas ecogénicas de aproximadamente 130 partículas/mm^2) y la imagen del medio de la Figura 9 (recubrimiento con una densidad de partículas ecogénicas de aproximadamente 180 partículas/mm^2) muestra

que el detalle (nitidez) y, por consiguiente, la visibilidad de la imagen izquierda de la Figura 9 es mejor que el detalle (nitidez) de la imagen del medio de la Figura 9. El ejemplo 5 y la Figura 9 muestran el aspecto de la invención que se refiere a la distribución de tamaños de partículas y la densidad superficial preferidas.

De nuevo y contrariamente a lo esperado, la presente invención proporciona la observación de que la presencia de más micropartículas ecogénicas, que es lo que produce más reflectividad, no siempre aumenta la visibilidad de un dispositivo. Por el contrario, la visibilidad es menos clara cuando se usan densidades que están por encima de lo óptimo. Ubicar la posición del extremo o la punta de dicho dispositivo puede mejorar con, por ejemplo, una banda indicadora en el recubrimiento, o aplicando recubrimiento de otro modo no uniforme.

En un modo de realización, un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención comprende una superficie plástica. Por lo tanto, la superficie del dispositivo médico que actúa como un sustrato para el recubrimiento preferiblemente comprende un material polimérico o plástico. Ejemplos no limitativos son materiales poliméricos (plásticos) seleccionados del grupo que consiste en poliuretano, cloruro de polivinilo y siliconas, y PEBAX (poliéter amida en bloque). Un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención también puede comprender una superficie metálica (incluidas las aleaciones), como por ejemplo acero inoxidable, Nitinol (aleación metálica de níquel y titanio), cromo, oro o platino.

Como se indicó antes, las micropartículas adecuadas para un dispositivo médico de acuerdo con la invención preferiblemente comprenden, y más preferiblemente están, por ejemplo, hechas de un material seleccionado del grupo que incluye polímeros, cerámicas, vidrios, silicatos, materiales orgánicos, metales y cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, se usan micropartículas de vidrio o silicato. En un modo de realización particularmente preferido, dichas micropartículas son microesferas ecogénicas. Dichas micropartículas pueden ser micropartículas sólidas. También resultan adecuadas las micropartículas huecas, en particular micropartículas o microesferas llenas de gas, como partículas llenas de gas o de silicato. En un modo de realización, dichas partículas están llenas de aire, nitrógeno, un gas noble, un hidrocarburo y/o un gas fluorado. Preferiblemente, dichas partículas están llenas de aire o de un gas fluorado.

En principio, cualquier recubrimiento capaz de aplicar las micropartículas a un dispositivo médico y que sea adecuado para usos en vivo es adecuado para un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención. Dicho recubrimiento es preferiblemente no tóxico, hipoalergénico y estable. El recubrimiento típicamente comprende un material de matriz en el que están incrustadas las partículas. El material de matriz comprende un componente polimérico, posiblemente un componente polimérico seleccionado del grupo que consiste en una poli(éter sulfona); un poliisocianato; un poliuretano; un politetrafluoroetileno; un polímero o copolímero de N-vinilpirrolidona tal como un copolímero con butilacrilato; una poli (4-vinil piridina); una poliacrilamida tal como poli (N-isopropilacrilamida); una poli (amidoamina); una poli (etilenimina); un copolímero en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno tal como un poli (óxido de etileno-bloque-óxido de propileno) o un poli (óxido de etileno-bloque-óxido de propileno-bloque-óxido de etileno); un copolímero de bloques o estireno tal como poli (estireno-bloque-isobutileno-bloque-estireno) o poli (hidroxiestireno-bloque-isobutileno-bloque-hidroxiestireno); un polidialquilsiloxano; un polisacárido; un poliestireno, un poliacrilato, un polialcano tal como polietileno, polipropileno o polibutadieno, un poli (éter cetona) tal como poli (éter cetona), poli (éter éter cetona), poliésteres tales como poli (tereftalato de etileno), poliglicolida, poli (tereftalato de trimetileno), poli (naftalato de etileno), poli (ácido láctico), policaprolactona, poli (tereftalato de butileno), poliamidas como nylon-6,6, nylon-6, poliftalamidas o poliaramidas, un polialquilmetacrilato como un polimetilmetacrilato, un poli (2- hidroxietilmetacrilato), polivinil éteres, y combinaciones de los mismos, la mayoría seleccionados de entre poli (éter sulfones), poliuretanos, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliamidas, policarbonatos, y combinaciones de los mismos.

En un modo de realización un dispositivo médico de acuerdo con la invención comprende un tubo plástico. Dicho dispositivo, por ejemplo, comprende un catéter.

En otro aspecto aun, la invención está dirigida a métodos para preparar un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención. Son bien conocidos en la técnica los métodos para preparar recubrimientos y para aplicar estos recubrimientos en dispositivos médicos. Por ejemplo, las técnicas conocidas para preparar las microcápsulas de polímero son: evaporación de disolventes, coacervación, polimerización interfacial, secado por aspersión y revestimiento de lecho fluido. Las microcápsulas de vidrio pueden, por ejemplo, prepararse usando pirolisis por pulverización ultrasónica, procesamiento de sol-gel, procesamiento de gotas líquidas o precipitación por electrodispersión. Posteriormente, un dispositivo médico se recubre, por ejemplo, con las micropartículas mediante revestimiento por inmersión, revestimiento por pulverización, tampografía, revestimiento por rodillo, impresión, pintura o impresión por inyección de tinta. Se puede usar una máscara para obtener un recubrimiento no uniforme. Por ejemplo, puede aplicarse una capa de máscara en un sustrato, el sustrato enmascarado puede ser sometido a revestimiento recubrimiento por inmersión, de modo que el recubrimiento se adhiera a las partes expuestas del sustrato (que no están cubiertas por la máscara), y luego la máscara se puede quitar. Otra opción incluye someter el sustrato a un pretratamiento que proporcione a la superficie del sustrato un patrón que luego

se traduzca en una cobertura selectiva del recubrimiento. Por ejemplo, el patrón puede implicar que las partes seleccionadas de la superficie sean hidrofóbicas y luego aplicar un recubrimiento a base de agua, de modo tal que las partes de superficie hidrofóbica no queden cubiertas. Puede también por ejemplo usarse la impresión, la tampografía (incluido el estampado), la impresión por chorro de tinta y la pintura para proporcionar el recubrimiento como, o con, un patrón, en particular para patrones con un detalle fino. El revestimiento con rodillo es adecuado por ejemplo para aplicar bandas del recubrimiento.

Por ejemplo, se hace referencia a las patentes de los Estados Unidos 5.289.831, 5.921.933, y 6.506.156, a la solicitud de patente internacional WO-A-2007/089761 y a la publicación *Ultrasound in Medicine y Biology*, Vol. 32, No. 8, pp. 1247-1255, 2006, que describen métodos para preparar partículas ecogénicas y recubrimientos. Dicho recubrimiento es preferiblemente biocompatible, no tóxico, hipoalergénico y estable. Un dispositivo médico de acuerdo con la invención preferiblemente comprende un recubrimiento que comprende un material de matriz antes descripto, que comprende micropartículas ecogénicas de acuerdo con la presente invención.

Un aspecto, por lo tanto, proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento no uniforme para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos parte de dicho recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 10 y 45 µm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es de entre 45 y 450 partículas/mm^2. Dicho método comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con un recubrimiento no uniforme que comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que, en al menos parte de dicho recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas es entre 10 y 45 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2.

En al menos parte de dicho recubrimiento, al menos 60%, preferiblemente al menos 65%, más preferiblemente 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 10 y 45 µm.

Asimismo se proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento no uniforme para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos parte de dicho recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas es entre 22 y 45 µm, o entre 20 y 45 o 25 µm, o entre 25 y 45 o 30 µm, y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2, el método comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con un recubrimiento no uniforme que comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que en al menos parte de dicho recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 45 µm, o entre 20 y 45 o 25 µm, o entre 25 y 45 o 30 µm, y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2. En una realización preferida, dicho dispositivo está recubierto con micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que en al menos parte de dicho recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 45 µm, o entre 20 y 45 o 25 µm, o entre 25 y 45 o 30 µm, y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 60 y 450 partículas/mm^2.

Preferiblemente, en al menos parte de dicho recubrimiento, al menos 60%, más preferiblemente al menos 65%, más preferiblemente 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tiene un diámetro entre 22 y 45 µm, o entre 20 y 45 o 25 µm, o entre 25 y 45 o 30 µm.

En un modo de realización, en al menos parte del recubrimiento, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuida en forma aleatoria entre 10 y 45 µm. En otra realización, en al menos parte del recubrimiento, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuida en forma aleatoria entre 22 y 45 µm o entre 20 y 45 o 25 µm, o entre 25 y 45 o 30 µm. También es posible usar una mezcla de partículas con una proporción mayor de partículas con un tamaño de diámetro dentro de un sub-rango más limitado. Por ejemplo, una realización preferida proporciona un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención, en donde en al menos parte del recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm o entre 20 y 45 o 25 µm, o entre 25 y 45 o 30

µm. En dicho caso, una densidad de partículas entre 150 y 450 partículas/mm^2 en al menos parte del recubrimiento es preferible para proporcionar una visibilidad particularmente buena de la parte del dispositivo médico. Aún más preferible es una densidad de partículas entre 150 y 300 partículas/mm^2 en al menos parte del recubrimiento.

Un modo de realización por lo tanto proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento no uniforme para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos parte del recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm, o entre 20 y 25 µm o entre 25 y 30 y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 150 y 450 partículas/mm^2, preferiblemente entre 150 y 300 partículas/mm^2, el método comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con un recubrimiento no uniforme que comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que en al menos parte del recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm, o entre 20 y 25 µm, o entre 25 y 30 µm, y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 150 y 450 partículas/mm^2, preferiblemente entre 150 y 300 partículas/mm^2.

Preferiblemente, al menos 65%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 22 y 27 mm, o entre 20 y 25 mm o entre 25 y 30 mm, en al menos parte del recubrimiento.

En otro modo de realización, un dispositivo médico está recubierto en forma no uniforme con partículas de ultrasonido en donde en al menos parte del recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 µm. En este caso, se usa una densidad de partículas entre 70 y 450 partículas/mm^2 porque una combinación de un tamaño de partícula de entre 27 y 32 µm y una densidad de entre 70 y 450 partículas/mm^2 mejora la visibilidad de un dispositivo dentro de un cuerpo. Aún más preferiblemente, esa densidad de partículas es entre 80 y 300 partículas/mm^2 para una visibilidad óptima en al menos parte del recubrimiento.

Asimismo, se proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento no uniforme para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos parte del recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/mm^2, preferiblemente entre 80 y 300 partículas/mm^2, el método comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con un recubrimiento no uniforme que comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que en al menos parte del recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/mm^2, preferiblemente entre 80 y 300 partículas/mm^2. Preferiblemente, al menos 65%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 27 y 32 µm.

En otro modo de realización, un dispositivo médico está recubierto en forma no uniforme con partículas de ultrasonido en donde en al menos parte del recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 32 y 38 µm. En este caso, se utiliza una densidad de partículas entre 45 y 225 partículas/mm^2 debido a que una combinación de un tamaño de partículas de entre 32 y 38 mm y una densidad de entre 45 y 225 partículas/mm^2 mejora la visibilidad de un dispositivo médico dentro de un cuerpo. Se proporciona asimismo un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento no uniforme para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos parte del recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 32 y 38 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 225 partículas/mm^2, el método comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con un recubrimiento no uniforme que comprende micropartículas que son visibles

mediante ultrasonido, de modo tal que, en al menos parte de dicho recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 32 y 38 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 225 partículas/mm^2. Preferiblemente, al menos 65%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 32 y 38 µm.

En otro modo de realización, un dispositivo médico está recubierto en forma no uniforme con partículas de ultrasonido en donde en al menos parte del recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 38 y 45 µm. En este caso, se usa una densidad de partículas entre 45 y 150 partículas/mm^2 porque una combinación de un tamaño de partícula de entre 38 y 45 µm y una densidad de entre 45 y 150 partículas/mm^2 mejora la visibilidad del dispositivo aún más.

Asimismo, se proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento no uniforme para detección mediante ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos parte del recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 38 y 45 µm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 150 partículas/mm^2, el método comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con un recubrimiento no uniforme que comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que en al menos parte del recubrimiento el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 38 y 45 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 150 partículas/mm^2.

Preferiblemente, en al menos parte de dicho recubrimiento, al menos 65%, más preferiblemente al menos 70%, más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 85%, más preferiblemente al menos 90%, más preferiblemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 38 y 45 µm.

La invención también se relaciona en general con un recubrimiento aplicado a un artículo, el recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde en al menos partes del recubrimiento, el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas es entre 10 y 45 µm y la densidad de dichas micropartículas por área de superficie del artículo es entre 45 y 450 partículas/mm^2. La invención también se refiere al uso del recubrimiento para imágenes por ultrasonido de un artículo recubierto. La invención también se refiere a un artículo recubierto con el recubrimiento. El artículo puede, por ejemplo, ser un dispositivo del tipo de un dispositivo médico.
Preferiblemente, dicho recubrimiento es no uniforme en dicho artículo. Las características preferidas de los recubrimientos para dispositivos médicos también se aplican a artículos recubiertos que son distintos de los dispositivos médicos. La invención además está ilustrada por los siguientes ejemplos. Estos ejemplos de ningún modo limitan la invención, sino que solo sirven para clarificar la invención.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Trazado de la relación CNR respecto de la densidad de microesferas en la superficie respecto de distintos tamaños de microesferas.
Figura 2: para microesferas con un diámetro entre 22 y 27 µm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario.
Figura 3: para microesferas con un diámetro entre 27 y 32 µm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario.
Figura 4: para microesferas con un diámetro entre 32 y 38 µm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario.
Figura 5: para microesferas con un diámetro entre 38 y 45 µm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario.
Figura 6: para microesferas con un diámetro entre 45 y 53 µm, (no de acuerdo con la invención) la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario.
Figura 7: Valores de CNR para superficies de vidrio y plástico recubiertas con microesferas de vidrio sólido con un diámetro de entre 38 a 45 µm.
Figura 8: Valores de CNR para portaobjetos de vidrio recubiertos con micropartículas de vidrio sólido y vidrio hueco.

Figura 9: Imagen por ultrasonidos de recubrimientos con aproximadamente 130 (figura 9B), 180 (figura 9D) y 250 partículas/mm^2 (figura 9F) y blancos (figuras 9A, 9C y 9E)
Figura 10: Imagen por ultrasonidos tomada en un gel phantom en portaobjetos en los que se aplicaron bandas indicadoras (ancho 1 cm) de recubrimiento Sono-Coat con contenido de diferentes concentraciones de microesferas (rango de tamaño 38-45 µm): aproximadamente 38 (figura 10A), 125 (figura 10B) y 346 (figura 10C) partículas/mm^2.
Figura 11: Estimación de error US trazado respecto de la densidad de microesferas en superficies de vidrio y plástico recubiertas con microesferas con un diámetro entre 27-32 µm.
Figura 12: La Figura 12 muestra esquemáticamente algunos modos de realización ejemplares de un dispositivo de acuerdo con la invención. En la figura 12A, la parte del dispositivo 1 comprende un recubrimiento de acuerdo con la invención aplicada como una banda indicadora 12. La parte del dispositivo 1 puede por ejemplo ser el cuerpo de un catéter. En la figura 12B, el recubrimiento se aplica como una tira. En la figura 12C, se combinan distintos patrones de recubrimiento. El recubrimiento se aplica en segmentos (4), en un patrón en espiral (5), y como puntos (6). La banda de recubrimiento 7 comprende una banda más delgada 8 con una alta densidad de partículas que se alternan con bandas más estrechas 9 con una menor densidad de partículas. El contraste con la imagen por ultrasonido proporcionada por estos patrones de recubrimiento mejora la visibilidad del dispositivo. En la figura 12D, el dispositivo 10 comprende una parte de una punta 11 recubierta con una parte de recubrimiento 12 con una alta densidad superficial de las partículas. La parte de recubrimiento 12 tiene una menor densidad superficial de las partículas.
Figura 13: Imagen por ultrasonido de una aguja que comprende tres bandas indicadoras con densidad superficial de microesferas que disminuye (rango de tamaño 25-32 mm) en el sentido de la punta de la aguja a lo largo del cuerpo.
Figura 14: Imagen por ultrasonido de tres bandas indicadoras aplicadas a un tubo mediante recubrimiento por pulverización.
Figura 15: Imágenes por ultrasonido de un dispositivo con un recubrimiento según la invención y dispositivo con un recubrimiento comparativo.

Ejemplos

Los Ejemplos 1-7 muestran en particular el efecto de la distribución del tamaño de las partículas y la densidad de las partículas. Estas pueden ser combinadas con los patrones de recubrimiento no uniforme que se han descripto en el presente.

Ejemplo 1

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido disponibles en el comercio (de Cospheric) con diámetros que oscilaron entre los 10 a 22 µm, 22 a 27 µm, 27 a 32 µm, 32 a 38 µm, 38 a 45 µm y 45 a 53 µm, todos con una densidad de 2.5 g/mL, mediante una matriz de recubrimiento de poliuretano. Se agregaron las microesferas en cantidades diferentes a fin de preparar mezclas con contenidos de 0.5 a 75.0 vol. en % de microesferas en la matriz de recubrimiento. A continuación, se colocaron películas con recubrimientos de 30 o de 60 µm de espesor tanto en el vidrio como en los portaobjetos PEBAX 6233 como sustratos utilizando un aplicador de película. Se dispuso que la densidad de la microesferas variaría de 2 a 1831 partículas/mm^2.

Se midieron los sustratos recubiertos mediante ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo de brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron a un ángulo aproximado de 45 grados dentro de una ecografía *phantom* disponible en el mercado, que actuó como el medio.

A partir de las imágenes registradas se determinó la relación contraste a ruido (CNR) comparando la intensidad de pixeles promedio y la desviación estándar de los objetos recubiertos con los valores obtenidos para el medio circundante, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\mathrm{CNR} = \frac{P_{ROI} - P_{medium}}{\sqrt{\frac{{\sigma_{ROI}}^2 + {\sigma_{medium}}^2}{2}}}$$

en donde P_{ROI} = intensidad media de píxeles de la región de interés; P_{medium} = promedio de intensidad de pixeles del medio; δ_{R0I} = desviación estándar en la región de interés; $\delta_{médium}$ = desviación estándar en el medio.

Las relaciones CNR que se determinaron se graficaron respecto de la densidad de microesferas en partículas/mm^2 (Figura 1). Como puede verse en la Figura 1, la CNR se acerca a un valor de aproximadamente 3.5 con una cantidad de microesferas en la superficie en aumento. Respecto de las microesferas en un rango de

entre 10 y 22 µm, la mayor relación CNR que se consiguió fue aproximadamente de 2.5. No pudo obtenerse valores CNR más altos debido a que la superficie completa está recubierta con microesferas de vidrio. Agregar encima una segunda capa de microesferas no produjo una mejora de la CNR. Por lo tanto, las más preferidas son las partículas con un diámetro de entre 22 y 45 µm.

Ejemplo 2

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido disponibles en el comercio con diámetros que oscilan entre 10 a 22 µm, 22 a 27 µm, 27 a 32 µm, 32 a 38 µm, 38 a 45 µm y 45 a 53 µm, todas con una densidad de 2.5 g/mL, mediante una matriz de recubrimiento de poliuretano. Las microesferas se agregaron en diferentes cantidades a fin de preparar mezclas con contenido de 1.0 a 75.0 vol. en porcentaje de microesferas en la matriz de recubrimiento. A continuación, se aplicó una tira reactiva con recubrimiento de 30 o 60 µm de espesor sobre portaobjetos de vidrio usando un aplicador de película. Estas tiras reactivas se aplicaron enmascarando el área que se quería dejar sin recubrimiento. Se midió el ancho de las tiras reactivas.

Los sustratos recubiertos se midieron por ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo de brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron a un ángulo aproximado de 45 grados dentro de un espectro de ultrasonido disponible en el mercado que actuó como medio.

De las imágenes registradas, se determinó el ancho de las tiras de prueba que se visibilizaron por ultrasonido La subestimación o la sobreestimación del ancho de las tiras de prueba vistas por ultrasonido se expresó de la siguiente manera:

$$\text{US estimation error} = \frac{L_{US} - L_{actual}}{L_{actual}} \times 100\% \qquad (1)$$

En donde L_{us}= ancho de la señal de ultrasonido que deriva de las tiras de prueba y L_{actua}|= el ancho real de las tiras de prueba.

En principio, se considera aceptable una estimación de error US por debajo del 10%. Preferiblemente, dicha estimación de error US error está entre 0 y es de alrededor del 5%.

En la Figura 2, respecto de microesferas con un diámetro entre 22 y 27 mm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario. Como puede observarse en la Figura 2, el rango óptimo para estas microesferas es entre 150 y 450 partículas/mm^2. Menos microesferas en la superficie conducen a una subestimación del ancho de estas tiras de prueba, mientras por encima del límite superior, se produce una sobreestimación del ancho. El rango óptimo para estas microesferas es entre 150 y 300 partículas/mm^2.

De este modo se estableció la densidad de microesferas óptima respecto de cada rango de tamaño.

En la Figura 3, respecto de microesferas con un diámetro entre 27 y 32 mm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario. Como puede observarse en la Figura 3, el rango óptimo para estas microesferas es entre 70 y 450 partículas/mm^2. Menos microesferas en la superficie conducen a una subestimación del ancho de estas tiras de prueba, mientras por encima del límite superior, se produce una sobreestimación del ancho. Un rango particularmente óptimo para estas microesferas es entre 80 y 300 partículas/mm^2.

En la Figura 4, respecto de microesferas con un diámetro entre 32 y 38 mm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario. Como puede observarse en la Figura 4, el rango óptimo para estas microesferas es entre 45 y 225 partículas/mm^2. Menos microesferas en la superficie conducen a una subestimación del ancho de estas tiras de prueba, mientras por encima del límite superior, se produce una sobreestimación del ancho.

En la Figura 5, respecto de microesferas con un diámetro entre 38 y 45 µm, la CNR está graficada respecto de la densidad de microesferas, junto con el error de estimación US en el eje “y” secundario. Como puede observarse en la Figura 5, el rango óptimo para estas microesferas es entre 45 y 150 partículas/mm^2. Menos microesferas en la superficie conducen a una subestimación del ancho de estas tiras de prueba, mientras por encima del límite superior, se produce una sobreestimación del ancho.

Respecto de microesferas no según la invención con diámetros entre 45 y 53 mm, por otra parte, no se encontró

una densidad de partículas óptima ya que la sobreestimación del ancho de las tiras de prueba se manifiesta en todo el rango de la densidad de partículas (Figura 6).

Ejemplo 3

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido con un diámetro que oscila entre 38 y 45 µm, como ya se ha descripto antes, con una densidad de 2.5 g/mL, a través de una matriz de revestimiento de poliuretano. A continuación, se recubrieron portaobjetos de vidrio y plásticos (PEBAX 6233) con estas partículas en diferentes densidades. Se midieron los sustratos así recubiertos mediante ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron a un ángulo aproximado de 45 grados dentro de un espectro de ultrasonido disponible en el mercado que actuó como medio. Se determinó la relación contraste a ruido (CNR) de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, y las relaciones CNR que se determinaron se graficaron respecto de la concentración de microesferas (Figura 7).

Como puede observarse en la Figura 7, los valores de CNR respecto de vidrio y plástico recubierto con la misma cantidad de partículas son comparativos. Esto demuestra que el material de las superficies usadas no afecta significativamente las relaciones CNR.

Ejemplo 4

Se repitió el Ejemplo 1 con las microesferas de vidrio sólido con un diámetro que oscila entre 22 a 27 mm, como ya se ha descripto antes, y con microesferas de vidrio hueco con diámetro que oscila entre 25 a 27 mm y densidades de 0.14 g/mL y 0.46 g/mL. Se recubrieron los portaobjetos de vidrio con estas partículas en diferentes densidades. Se midieron los sustratos así recubiertos mediante ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron a un ángulo aproximado de 45 grados dentro de un espectro de ultrasonido disponible en el mercado que actuó como medio. Se determinó la relación contraste a ruido (CNR) de la misma manera que se describió en el Ejemplo 1, y las relaciones CNR que se determinaron se graficaron respecto de la concentración de microesferas (Figura 8).

Como puede observarse en la Figura 8, los valores de la relación CNR respecto de las partículas sólidas y huevas son comparativos, lo que significa que las partículas sólidas y las huecas son apropiadas para mejorar la visibilidad de un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención.

Ejemplo 5

Se mezclaron microesferas de vidrio lleno de aire del tipo de las disponibles en el mercado (de Cospheric) con diámetros entre 38 y 45 µm y una densidad de 0.46 g/mL mediante una matriz de recubrimiento, recubrimiento Labo, que puede conseguirse en el mercado de la firma Labo Groep (Tilburg, Países Bajos). Las microesferas se agregaron en diferentes cantidades a fin de preparar mezclas con contenido de 2.0, 3.0 y 4.0 de peso en porcentaje de microesferas en la matriz de recubrimiento. El recubrimiento se aplicó por recubrimiento por inmersión en tubos de poliuretano, dando como resultado tubos recubiertos con una densidad de microesferas de alrededor de 130 partículas/mm^2 (Figura 9B), alrededor de 180 partículas/mm^2 (Figura 9D), y alrededor de 250 partículas/mm^2 (Figura 9F), respectivamente. Los tubos recubiertos fueron probados mediante ultrasonido utilizando una pechuga de pollo como medio para registrar las imágenes. Cabe notar que las Figuras 9A, 9C y 9E muestran un blanco que es la pechuga de pollo sin tubo; las figuras 9B, 9D, y 9F muestran los resultados con una pechuga de pollo con un tubo recubierto.

Al analizar los distintos tubos con el ultrasonido se observó que, a cantidades mayores de micropartículas en la superficie, la superficie del tubo comienza a verse más rugosa, mientras en cantidades más bajas la superficie se ve más lisa (ver Figura 9). En cantidades más bajas, la visibilidad (nitidez de la imagen) mejora.

Ejemplo 6

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido con un diámetro que oscila entre 38 a 45 µm, como ya se ha descripto antes in Ejemplo 1, mediante una matriz de recubrimiento de poliuretano. Las microesferas se agregaron en diferentes cantidades a fin de preparar mezclas con contenido de 1.0 a 75.0 vol. en porcentaje de microesferas en la matriz de recubrimiento. A continuación, se estiraron bandas indicadoras ya sea de 30 o de 60 mm de espesor con recubrimiento en portaobjetos de vidrio usando un aplicador de película. Estas bandas indicadoras se aplicaron enmascarando las áreas que se requerían libres de recubrimiento. Se midió el ancho de las bandas indicadoras.

Los sustratos recubiertos se midieron por ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm que funciona en modo de brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron

Los sustratos se colocaron a un ángulo aproximado de 45 grados dentro de un espectro de ultrasonido disponible en el mercado que actuó como medio.

La Figura 10 muestra una imagen por ultrasonidos tomada en un gel phantom de portaobjetos de vidrio en los que se aplicaron bandas indicadoras (ancho 1 cm) de Sono-Coat que comprendían las microesferas (rango de tamaño 38-45 µm) en una concentración de 38 partículas/mm^2 (figura 10A), 125 partículas/mm^2 (figura 10B), y 346 partículas/mm^2 (figura 10C). Queda claro que la figura 10B, que están dentro del rango de densidad de 45-150 partículas/mm^2 de acuerdo con la invención, proporciona la mejor visibilidad, conjuntamente con una medición exacta del ancho de la banda indicadora. La Figura 10C (densidad de 346 partículas/mm^2) es menos nítida y se produce la sobreestimación de la banda indicadora ancho, mientras la figura 10A es también menos nítida y se muestra como una línea de puntos y subestima el ancho de la banda indicadora.

Ejemplo 7

Se repitió el mismo tipo de experimento como en el Ejemplo 2. Se usó el mismo tipo de microesferas de 27-32 µm. Estas microesferas se recubrieron en los portaobjetos de vidrio y en superficies de plástico (PEBAX poliéter amida en bloque). En la Figura 11, el error de estimación US está graficado respecto de la densidad de microesferas. La Figura 11 demuestra que el rango óptimo de densidad de microesferas es el mismo tanto para las superficies recubiertas de vidrio como para las superficies de plástico. Al igual que en la Figura 3, el rango óptimo respecto de estas microesferas es entre 70 y 450 partículas/mm^2. Por consiguiente, la visibilidad depende del efecto de dispersión del recubrimiento, no de la misma superficie.

Ejemplo 8

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido disponibles en el comercio (de Cospheric) con diámetros que oscilan entre 25 a 32 µm, con una densidad de 2.5 g/mL a través de una matriz de recubrimiento de poliuretano. Se prepararon tres formulaciones diferentes que contenían microesferas al 35 % (p/p), 20 %(p/p) y 10 %(p/p). A partir de cada formulación de recubrimiento, se aplicó una banda indicadora de 1 cm de ancho en una aguja de acero inoxidable de tipo 304 (diámetro 0,865 mm) mediante recubrimiento por inmersión y enmascarando las partes no recubiertas. En general, se obtuvieron tres bandas indicadoras con una concentración decreciente de microesferas, dispuestas en dirección desde la punta hacia el cuerpo.

Se visualizó la aguja recubierta mediante ultrasonido utilizando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo de brillo (modo B) a 6 MHz. La aguja se colocó a un ángulo aproximado de 45 grados dentro de un espectro de ultrasonido disponible en el mercado que actuó como medio. En la Figura 13 se representa un ultrasonograma de la aguja que contiene tres bandas indicadoras de diferentes concentraciones de microesferas. De dicha Figura 13 surge que la visibilidad del ultrasonido, expresada como la CNR, de las tres bandas indicadoras decreció desde la punta a lo largo del cuerpo (CNR 5.97, 3.15 y 1.92). La Figura 13 ilustró una imagen por ultrasonido de una aguja de acero inoxidable de tipo 304 (diámetro 0.865 mm) incluyendo tres bandas indicadoras de Sono-Coat con una densidad superficial de microesferas decreciente (rango de tamaño 25-32 mm) en el sentido de la punta de la aguja a lo largo del cuerpo. La visibilidad del ultrasonido, expresada como la CNR, disminuye por lo tanto en la misma dirección. Se debe hacer notar que los valores de la relación CNR no son comparables a los que se obtuvieron en los Ejemplos anteriores. La diferencia en los valores de la CNR surge de la diferencia de la geometría de los sustratos, es decir, superficie plana en comparación con los Ejemplos anteriores, y una superficie cilíndrica en el presente ejemplo.

Ejemplo 9

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido disponibles en el comercio (de Cospheric) con diámetros que oscilan entre 25 a 32 mm, con una densidad de 2.5 g/mL a través de una matriz de recubrimiento de poliuretano. La concentración de las microesferas en la matriz de recubrimiento fue de 47.5 %(p/p). Se aplicaron tres diferentes bandas indicadoras En un tubo de nylon 12 (diámetro 6.0 mm) mediante recubrimiento por pulverización y enmascarado de las partes no recubiertas. La densidad superficial de las microesferas en el tubo fue variada ajustando el tiempo de pulverización, es decir el tiempo de pulverización respecto de la banda indicadora cercano a la punta fue de 20 segundos, para la banda indicadora adyacente fue de 10 segundos y para la banda indicadora ubicada a la distancia mayor desde la punta pue de 5 segundos. El tubo de nylon 12 recubierto fue visualizado mediante ultrasonido utilizando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo brillo (modo B) a 6 MHz. El tubo se colocó dentro de un phantom de ultrasonido disponible en el mercado, que actuó como medio. Como se puede ver en la Figura 14, la visibilidad del ultrasonido, expresada como la CNR de las bandas indicadoras aplicadas disminuyó cuando se acortaron los tiempos de pulverización (CNR 6.21, 3.81 y 2.08). La Figura 14 muestra la imagen por ultrasonido de las tres bandas indicadoras Sono-Coat aplicadas sobre un tubo de nylon 12 (diámetro 6.0 mm) mediante recubrimiento por pulverización. La densidad superficial de las

micropartículas fue variada entre las diferentes bandas indicadoras variando el tiempo de pulverización, manteniendo la misma presión y la distancia de pulverización. Los valores de CNR medidos en este Ejemplo no son comparables a los obtenidos en los Ejemplos anteriores debido a una diferencia en la geometría de los sustratos.

Ejemplo Comparativo 10

El dispositivo 1 es una aguja completamente recubierta con un recubrimiento comparativo que consiste en partículas de vidrio de un tamaño promedio de aproximadamente 6.5 µm y un tamaño de mediana de aproximadamente 6 µm. Más del 60% del número de las partículas son más pequeñas de 10 um. La densidad es de aproximadamente 3400 partículas por mm^2, medidas con un microscopio óptico. El Dispositivo 2 es un alambra provisto del recubrimiento según esta invención. El recubrimiento se aplicó como una banda indicadora sobre una longitud de 2 cm a lo largo del alambre. El tamaño de las partículas era tal que el 60% de las mismas tenía un tamaño de partícula 20 µm y 32 µm con un diámetro promedio de 23 µm. La densidad fue de aproximadamente 270 partículas por mm^2 de la superficie del dispositivo. Los resultados ilustrados en la Figura 15 muestran imágenes de ultrasonografía capturadas en una gelatina phantom US a un ángulo de aproximadamente 60° (Figura 15A y 15B) y acerca de 45° (figura C y D). El Dispositivo 2 (figuras 15A y 15C) tiene una visibilidad mucho más alta que el dispositivo 1 con un recubrimiento comparativo (figuras 15B y 15D), si bien el recubrimiento comparativo tiene una densidad mayor de las partículas. El Dispositivo 2 en particular tiene mejor visibilidad en ángulos más inclinados.

Referencias

Baldelli et al. (Eur. Radiol. 19 (2009); 2275-2285);
Couture et al., Ultrasound in Medicine y Biology, Vol. 32, No. 8, pp. 1247-1255, 2006;
Song et al (Applied Optics, Vol. 43, No. 5 (2004); 1053-1062);
EP 0624342; EP 1118337; US 5,081,997 ; US 5,289,831; US 5,921,933;
US 6,506,156; US 2004/0077948; US 2005/0074406; US 2009/0318746;
WO 98/18387; WO 00/51136; WO 00/66004; WO 2007/089761.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para la detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde las micropartículas no son huecas ni están llenas de gas, en donde el diámetro de por lo menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tiene entre 10 y 45 µm y la densidad de dichas micropartículas por área de superficie es entre 45 y 450 partículas/mm^2, y en donde dicho recubrimiento se aplica como un patrón que cubre selectivamente y espacialmente partes de la superficie.

2. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dichas partículas son esencialmente esféricas.

3. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 en donde dicho recubrimiento comprende una o más partes con visibilidad por ultrasonido mayor que las partes adyacentes recubiertas o no recubiertas de la superficie del dispositivo médico.

4. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha parte de recubrimiento tiene un valor de relación contraste a ruido (CNR) que es al menos 1.3 veces más alto que el de las partes adyacentes de la superficie del dispositivo médico, más preferentemente por lo menos 1.5 veces más alto.

5. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde en dichas partes:

- el diámetro de por lo menos 60% de dichas micropartículas de dichos dispositivos médicos es entre 22 y 45 µm y la densidad de dichas micropartículas es entre 45 y 450 partículas/mm^2, o
- el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm y
donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 150 y 450 partículas/mm^2, o
- el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 µm y
donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/mm^2, o
- el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 32 y 38 µm y
donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 45 y 225 partículas/
mm^2, o
- el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 38 y 45 µm y
donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 45 y 150 partículas/ mm^2.

6. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde dichas micropartículas comprenden un material seleccionado entre el grupo que consiste en polímeros, cerámicos, vidrios, silicatos, materiales orgánicos, metales y cualquier combinación de los mismos,
preferentemente dichas micropartículas comprenden vidrio o silicato;
preferentemente dicho recubrimiento comprende un material de matriz seleccionado de entre el grupo de los polímeros.

7. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicho recubrimiento comprende una o más tiras de un ancho de 1 mm o más con una visibilidad por ultrasonido más alta que las partes adyacentes recubiertas o no recubiertas de la superficie del dispositivo médico.

8. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el dispositivo médico tiene una punta y en donde dicho recubrimiento comprende por lo menos dos bandas indicadoras que se alternan con partes sin recubrimiento de la superficie del dispositivo médico y en donde bandas indicadoras adyacentes tienen una visibilidad por ultrasonido diferente.

9. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho recubrimiento comprende al menos una primera parte recubierta y una segunda parte recubierta, en donde la densidad de superficie promedio de las micropartículas en la primera parte recubierta difiere de la densidad de superficie promedio de las micropartículas de la segunda parte recubierta, preferentemente la densidad de la superficie promedio de las micropartículas en la segunda parte recubierta es de al menos 0.1 veces más

alta que la densidad de la superficie promedio de las micropartículas de la primera parte recubierta, como ser al menos 0.2 veces, al menos 0.4 veces, al menos 0.6 veces, al menos 0.8 veces o al menos 0.9 veces, preferentemente, cada uno de dichas primera parte recubierta y dicha segunda parte recubierta tiene un área de al menos 0.010 mm^2 o al menos 0.10 mm^2 o al menos 1 cm^2.

10. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1-9, en donde dicho recubrimiento comprende al menos una primera parte y una segunda parte y cada una de dichas partes preferentemente tiene una superficie de al menos 0.010 mm^2, preferiblemente al menos 10 mm^2, las partes son adyacentes entre sí o están separadas por un separador; dicho separador se selecciona de entre:

- una parte no recubierta de la superficie del dispositivo médico,
- una parte de recubrimiento que está esencialmente libre de micropartículas y/o
- una parte de recubrimiento con una relación contraste-ruido inferior a 1.5,

La primera parte y la segunda parte son diferentes en al menos una de las siguientes opciones:

- la segunda parte tiene una densidad de superficie de micropartículas el menos 0.1 veces la densidad de superficie de las micropartículas de la primera parte, como al menos 0.2 veces, al menos 0.4 veces, al menos 0.6 veces, al menos 0.8 veces, o al menos 0.9 veces la densidad de la superficie de micropartículas de la primera parte,
- las micropartículas de la primera parte tienen un tamaño de partícula promedio en número al menos 1.2 veces más alto que las micropartículas de la segunda parte, preferiblemente al menos 1.5 veces más alto,
- la segunda parte tiene una densidad de superficie de las partículas con un diámetro entre 10 y 45 µm, más preferiblemente entre 22 y 45 µm, es decir, al menos 0.1 veces más alta que la densidad de superficie de dichas partículas en la primera parte, como al menos 0.2 veces, al menos 0.4 veces, al menos 0.6 veces, al menos 0.8 veces, o al menos 0.9 veces la densidad de superficie de dichas partículas en la primera parte, en donde la densidad de superficie se expresa en el número de partículas por mm^2 de superficie de dicho dispositivo médico.

11. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde en una primera parte recubierta y una segunda parte recubierta, cumple con una o más de las siguientes condiciones A), B), C), D), y E), siempre que la condición de la primera parte recubierta sea diferente de la condición de la segunda parte recubierta:

A) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 45 µm y donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2, o
B) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 22 y 27 µm y donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 150 y 450
partículas/mm^2, o
C) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 27 y 32 µm y donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/mm^2, o
D) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 32 y 38 µm y donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 45 y 225 partículas/mm^2, o
E) el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico es entre 38 y 45 µm y donde la densidad de dichas micropartículas de la superficie del dispositivo médico es entre 45 y 150 partículas/mm^2.

12. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 10 o 11, en donde cada una de dichas primera y segunda parte es una banda indicadora puesta sobre una superficie curva de un cuerpo de un dispositivo médico, separadas entre sí en dirección axial de dicho cuerpo mediante dicho separador.

13. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-12, en donde la primera parte tiene una densidad de superficie de partículas con un diámetro entre 10 y 45 µm, más preferiblemente entre 22 y 45 µm, es decir, al menos 1.2 veces más alta que la densidad de superficie de dichas partículas en la segunda parte, la densidad de superficie en número de partículas por mm^2 de superficie de dicho dispositivo médico.

14. Un dispositivo médico, que tiene las características de las reivindicaciones 1, 5 y 8 en combinación, en donde dichas partículas son esencialmente esféricas.

15. Un método para preparar un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con un recubrimiento que comprenda micropartículas que no sean huecas o estén llenas de gas, que sean visibles mediante ultrasonido en un modo no uniforme, de modo que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas de dicho dispositivo médico sea entre 10 y 45 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2, en donde dicho recubrimiento se usa como un patrón que cubre espacialmente y selectivamente partes de la superficie.

16. Un método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde dicho dispositivo está recubierto con un recubrimiento que comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas de dicho dispositivo médico es entre 22 y 45 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 450 partículas/mm^2.

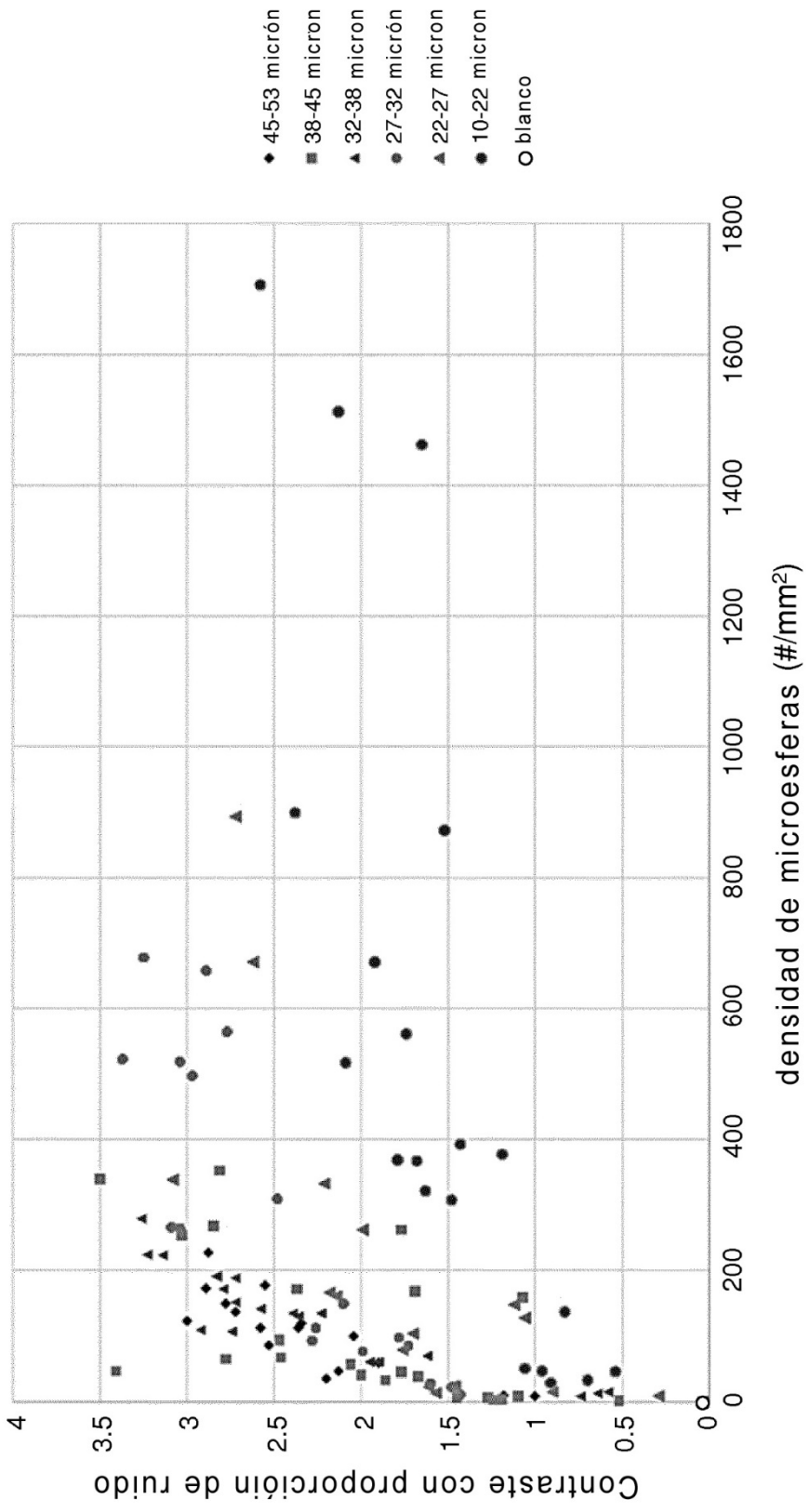

45-53 micrón
38-45 micron
32-38 micron
27-32 micrón
22-27 micron
10-22 micron
blanco
Contraste con proporción de ruido
densidad de microesferas (#/mm²)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800

FIG. 1

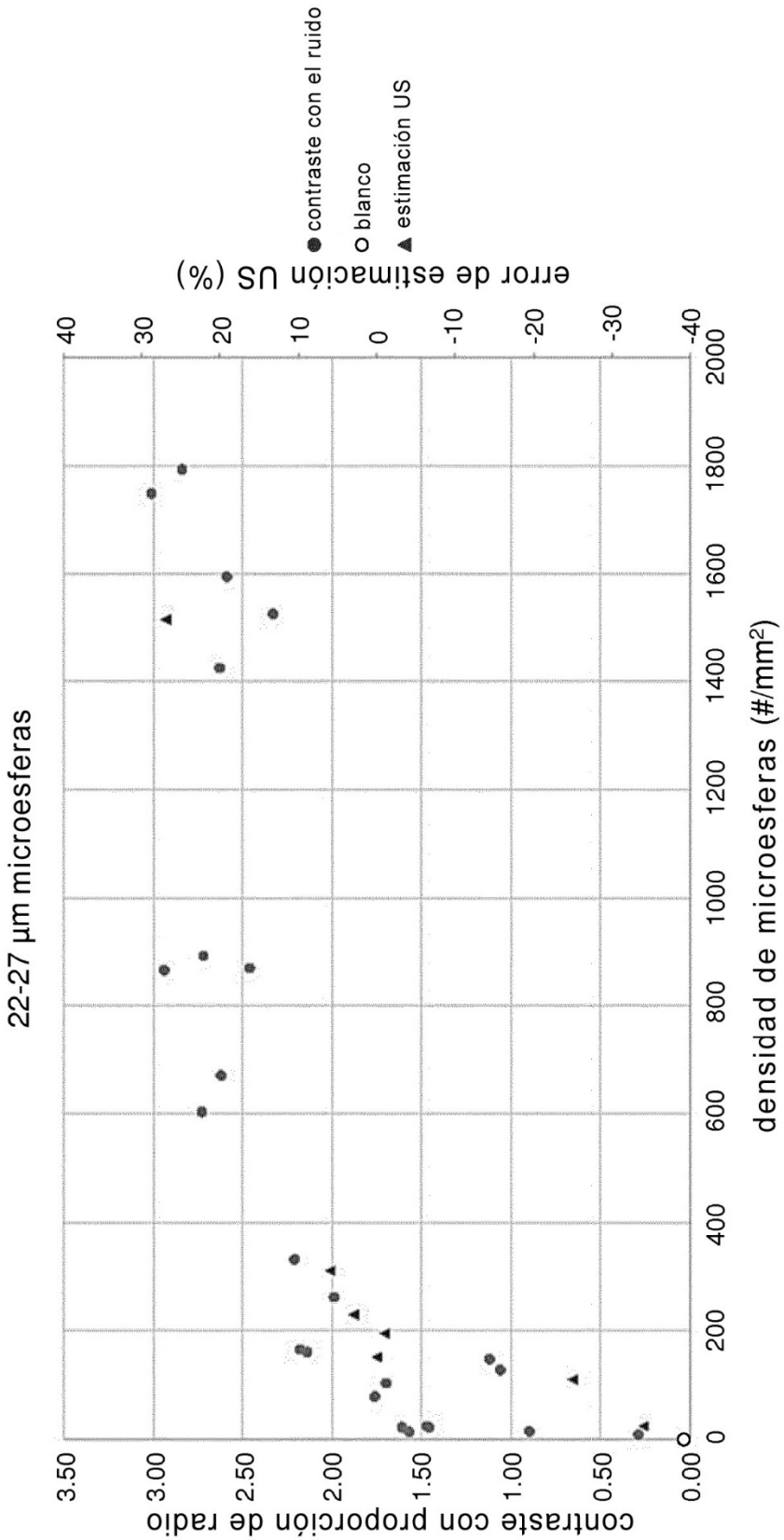

22-27 µm microesferas
contraste con proporción de radio
densidad de microesferas (#/mm²)
error de estimación US (%)
● contraste con el ruido
o blanco
▲ estimación US
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
1800
2000
40
30
20
10
0
-10
-20
-30
-40

FIG. 2

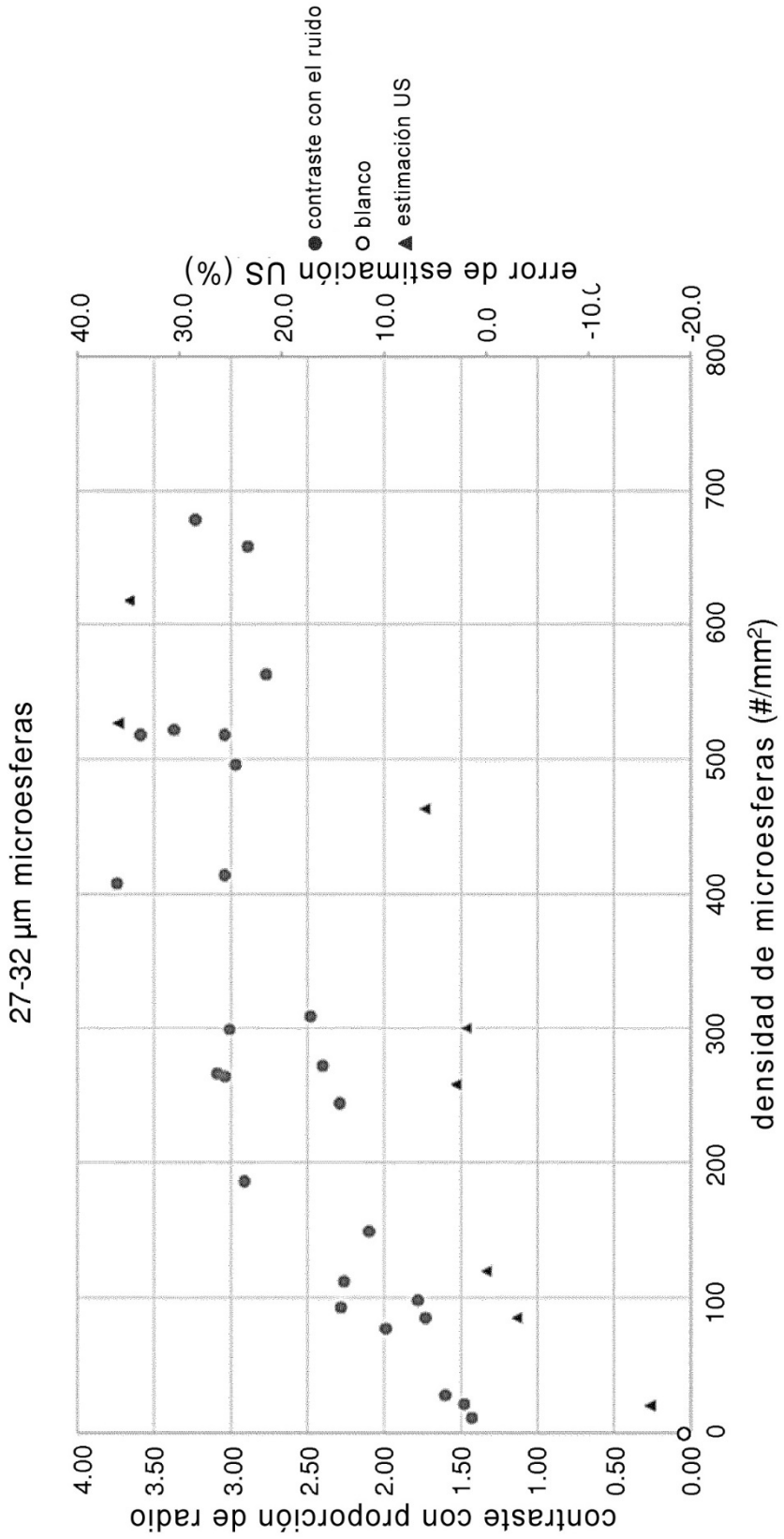

27-32 µm microesferas
contraste con proporción de radio
densidad de microesferas (#/mm²)
error de estimación US (%)
● contraste con el ruido
o blanco
▲ estimación US
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
100
200
300
400
500
600
700
800
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
-20.0

FIG. 3

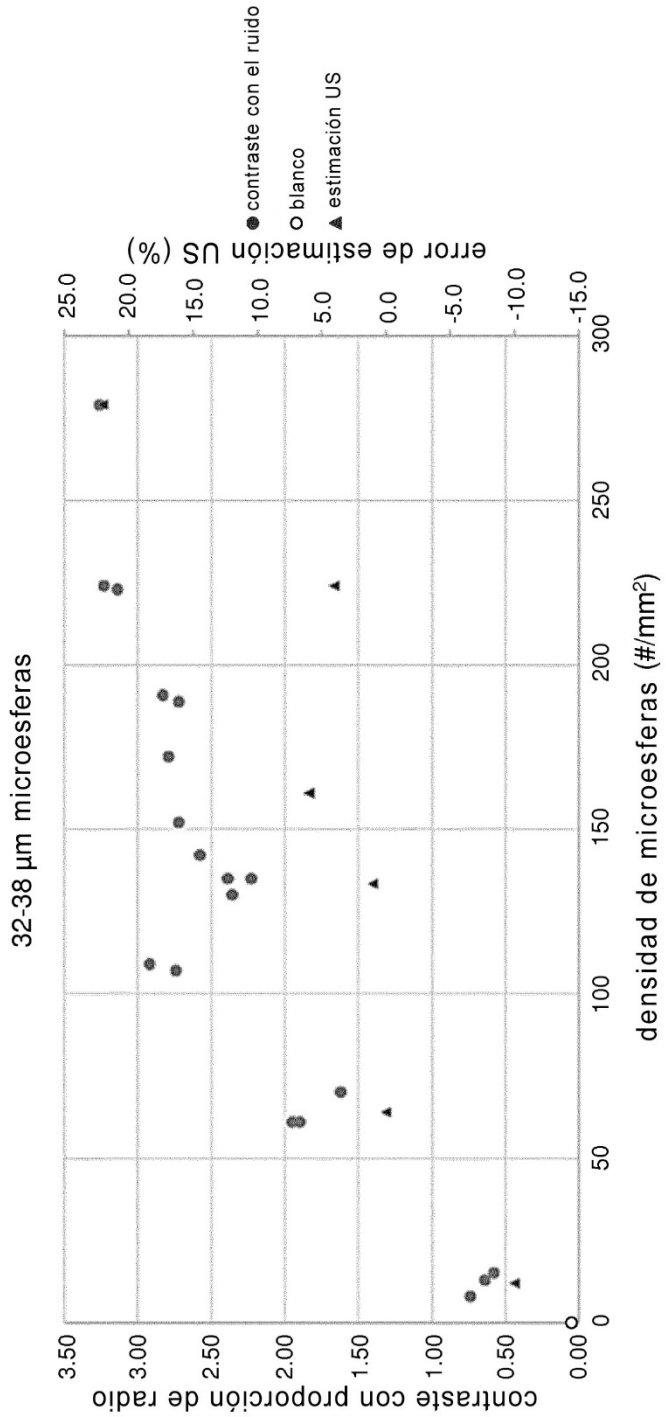

32-38 µm microesferas
contraste con proporción de radio
densidad de microesferas (#/mm²)
error de estimación US (%)
contraste con el ruido
blanco
estimación US
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
50
100
150
200
250
300
25.0
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
-15.0

FIG. 4

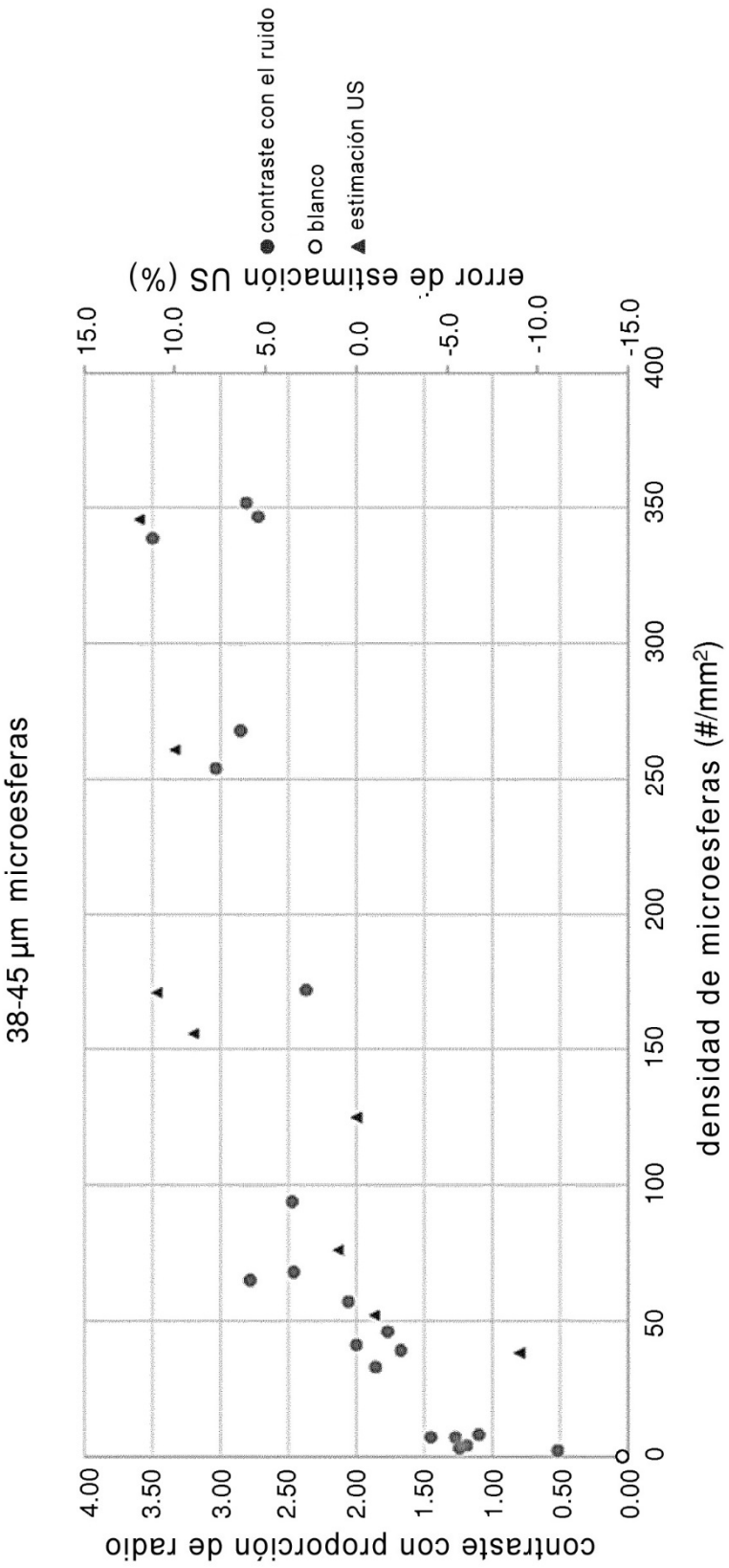

38-45 µm microesferas
contraste con proporción de radio
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0
50
100
150
200
250
300
350
400
densidad de microesferas (#/mm2)
error de estimación US (%)
15.0
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
-15.0
contraste con el ruido
blanco
estimación US

FIG. 5

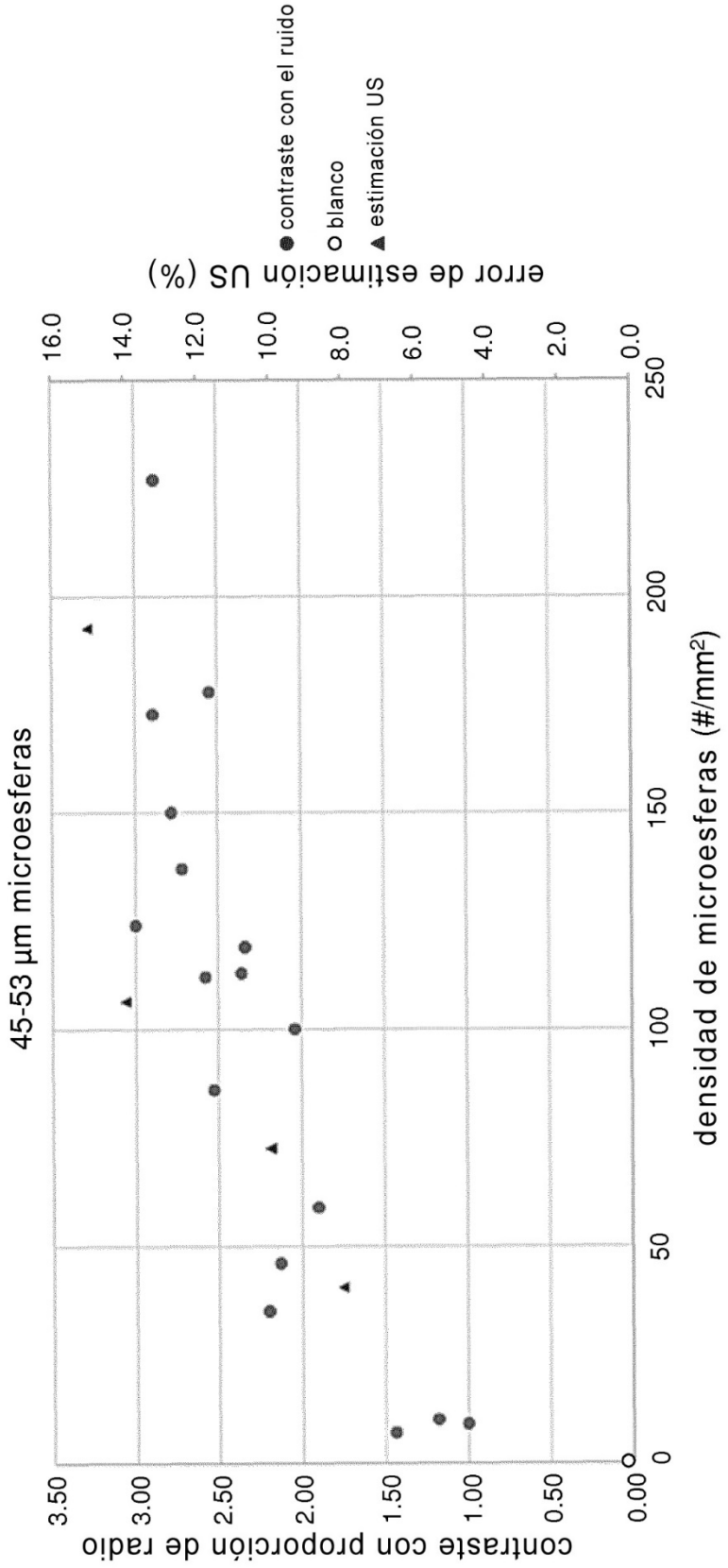

45-53 µm microesferas
densidad de microesferas (#/mm²)
contraste con proporción de radio
error de estimación US (%)
● contraste con el ruido
○ blanco
▲ estimación US
0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
0
50
100
150
200
250
0.0
2.0
4.0
6.0
8.0
10.0
12.0
14.0
16.0

FIG. 6

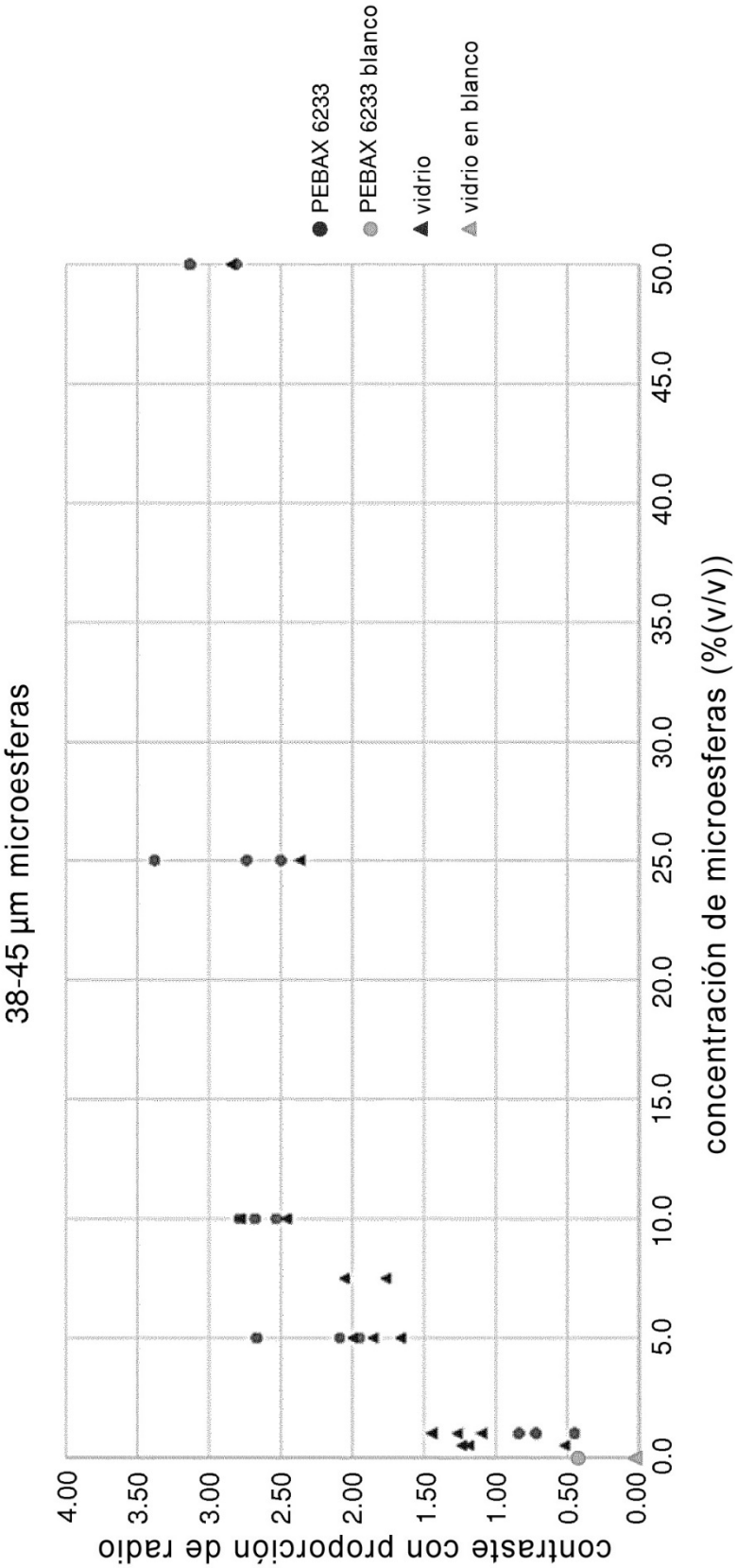

38-45 µm microesferas
contraste con proporción de radio
concentración de microesferas (%(v/v))
PEBAX 6233
PEBAX 6233 blanco
vidrio
vidrio en blanco
4.00
3.50
3.00
2.50
2.00
1.50
1.00
0.50
0.00
0.0
5.0
10.0
15.0
20.0
25.0
30.0
35.0
40.0
45.0
50.0

FIG. 7

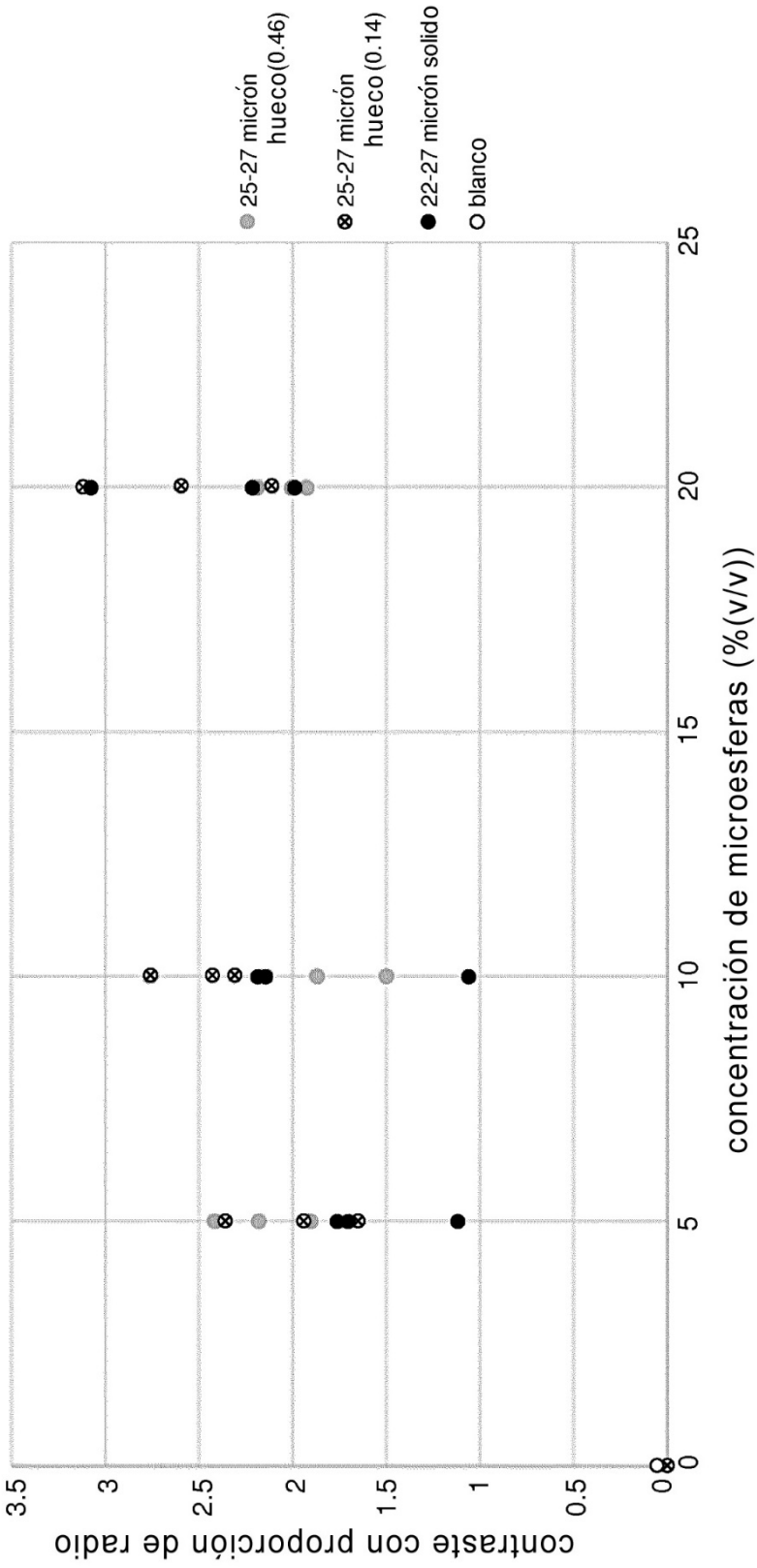

25-27 micrón hueco(0.46)
25-27 micrón hueco (0.14)
22-27 micrón solido
blanco
contraste con proporción de radio
concentración de microesferas (%(v/v))
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
0
5
10
15
20
25

FIG. 8

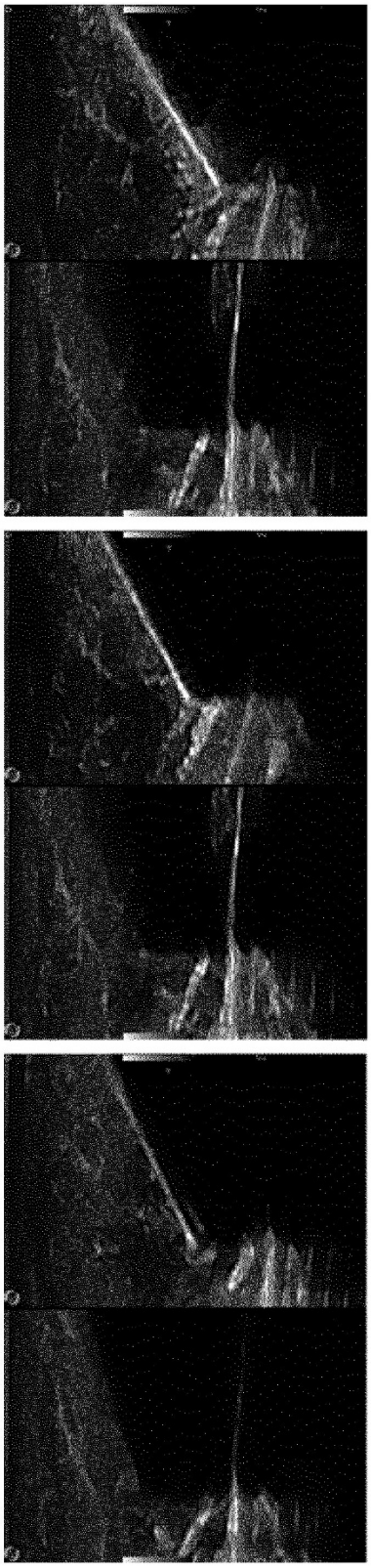


FIG. 9

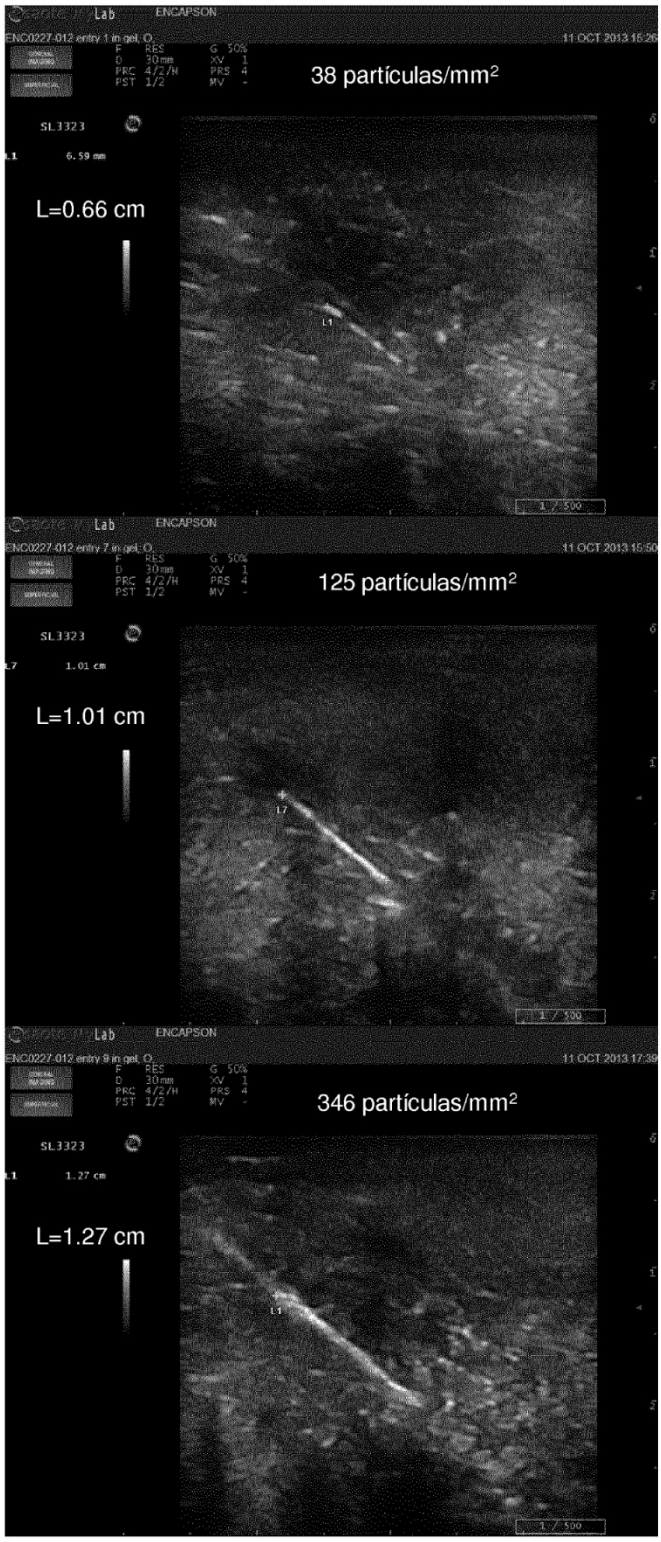

Lab
ENCAPSON
38 partículas/mm²
L=0.66 cm
A
Lab
ENCAPSON
125 partículas/mm²
L=1.01 cm
B
Lab
ENCAPSON
346 partículas/mm²
L=1.27 cm
C

FIG. 10

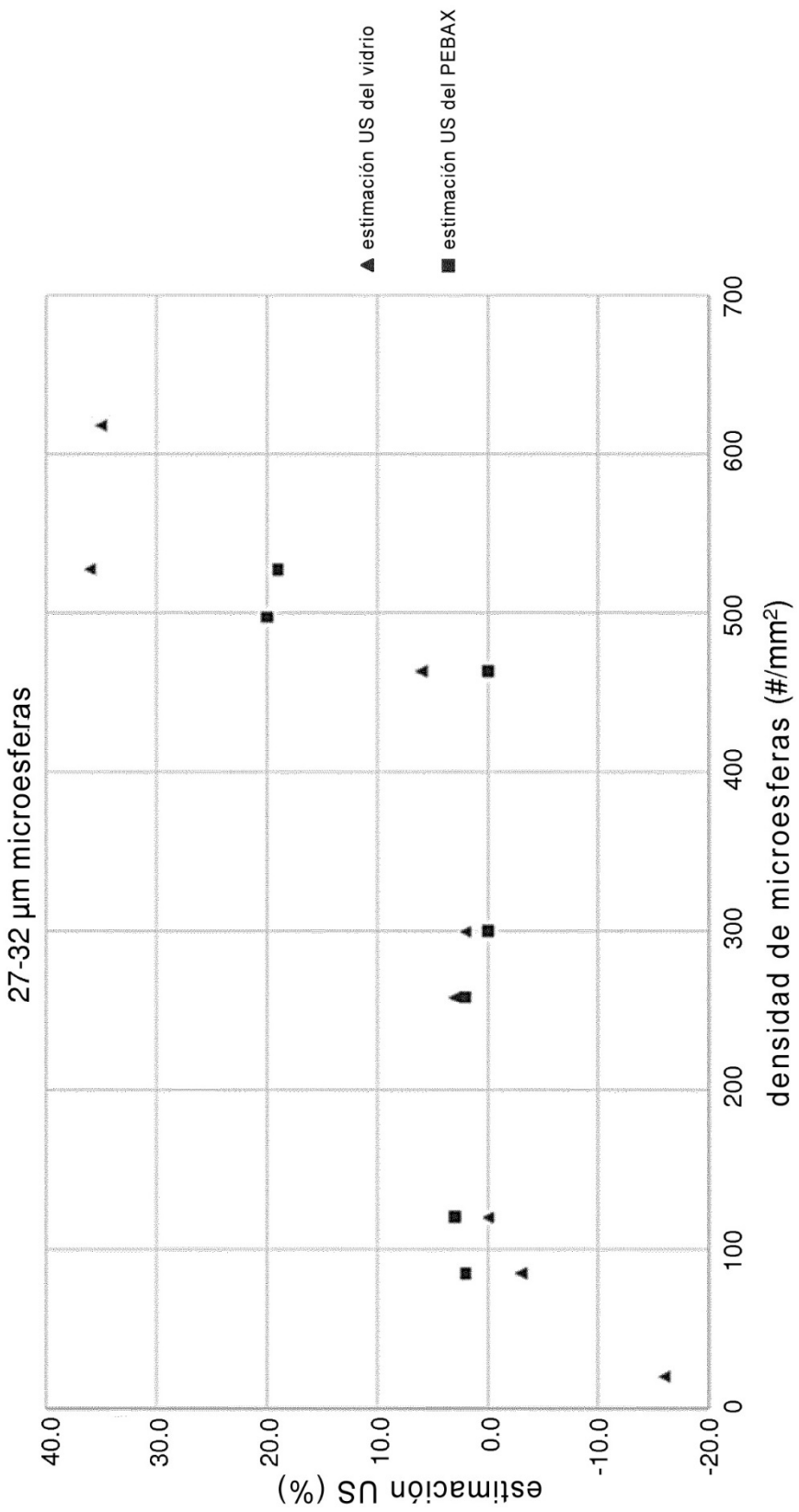

27-32 µm microesferas
estimación US del vidrio
estimación US del PEBAX
estimación US (%)
40.0
30.0
20.0
10.0
0.0
-10.0
-20.0
0
100
200
300
400
500
600
700
densidad de microesferas (#/mm²)

FIG. 11

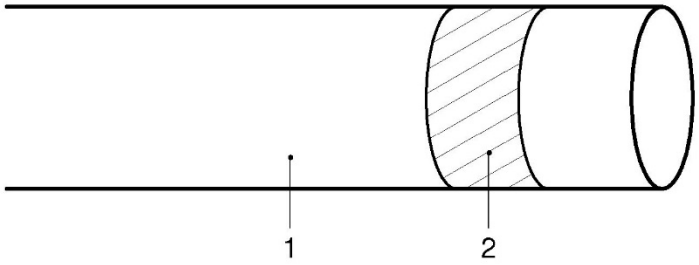


FIG. 12A

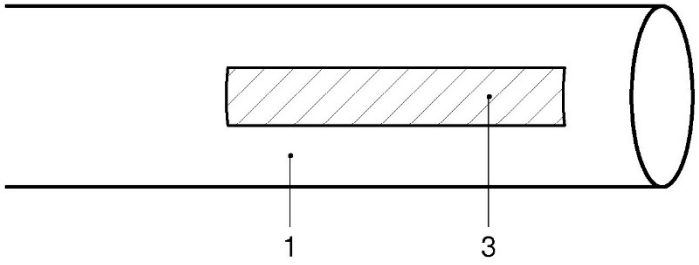


FIG. 12B

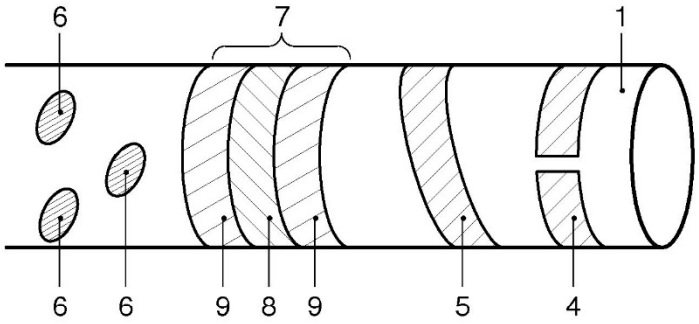


FIG. 12C

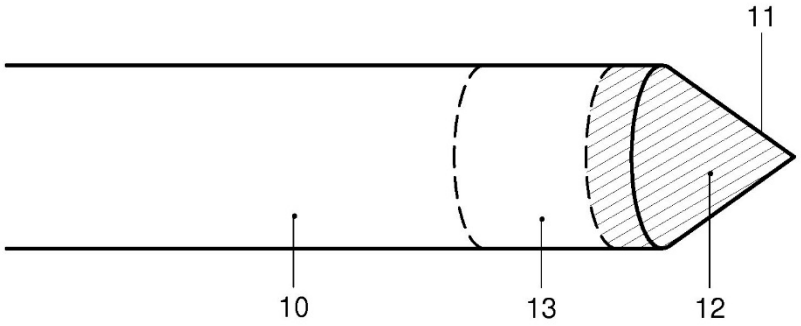


FIG. 12D

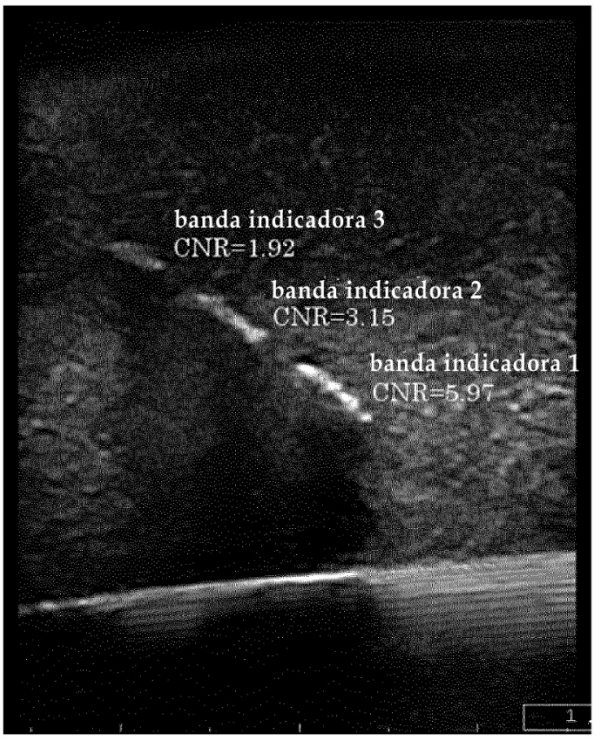

banda indicadora 3
CNR=1.92
banda indicadora 2
CNR=3.15
banda indicadora 1
CNR=5.97

FIG. 13

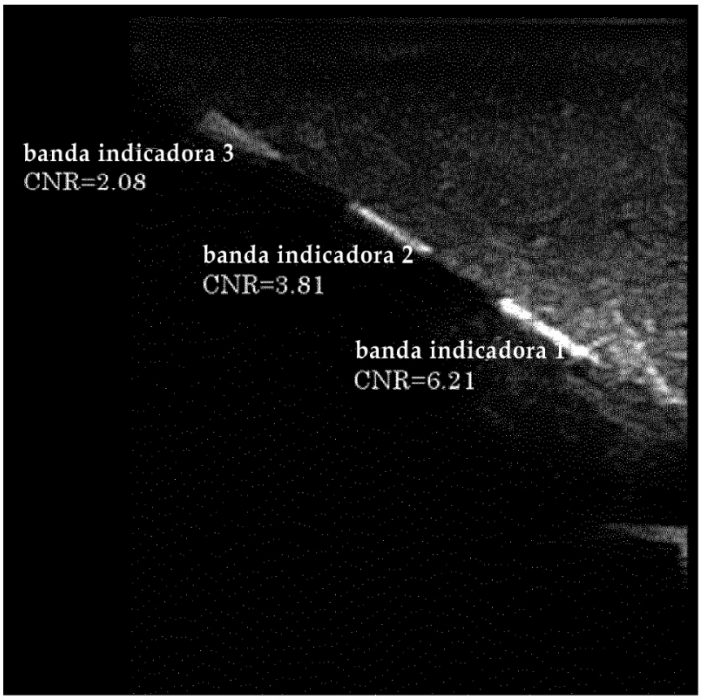
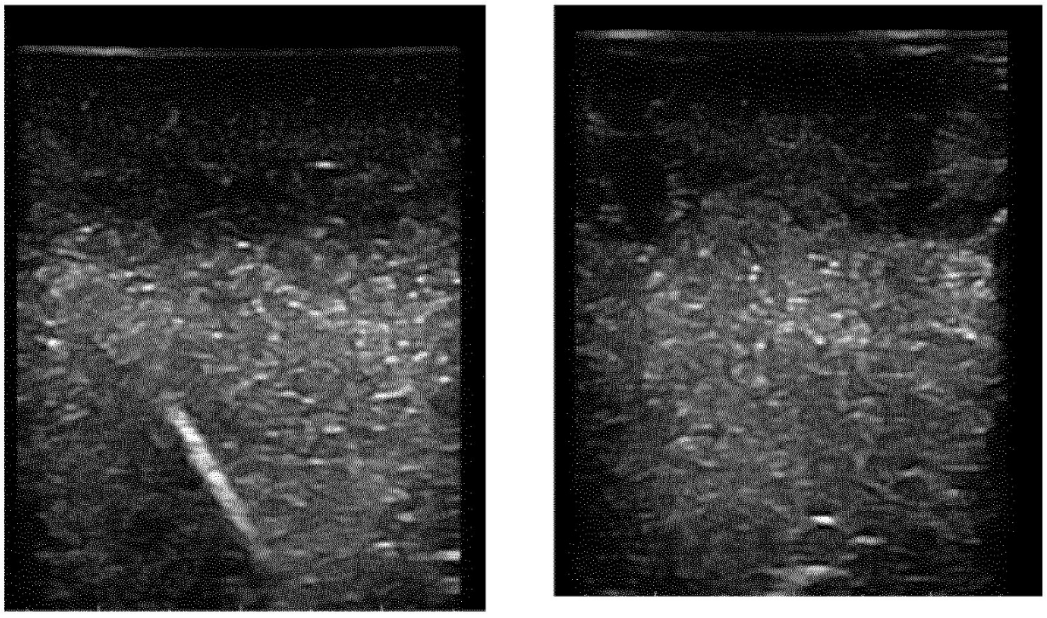

banda indicadora 3
CNR=2.08
banda indicadora 2
CNR=3.81
banda indicadora 1
CNR=6.21

FIG. 14



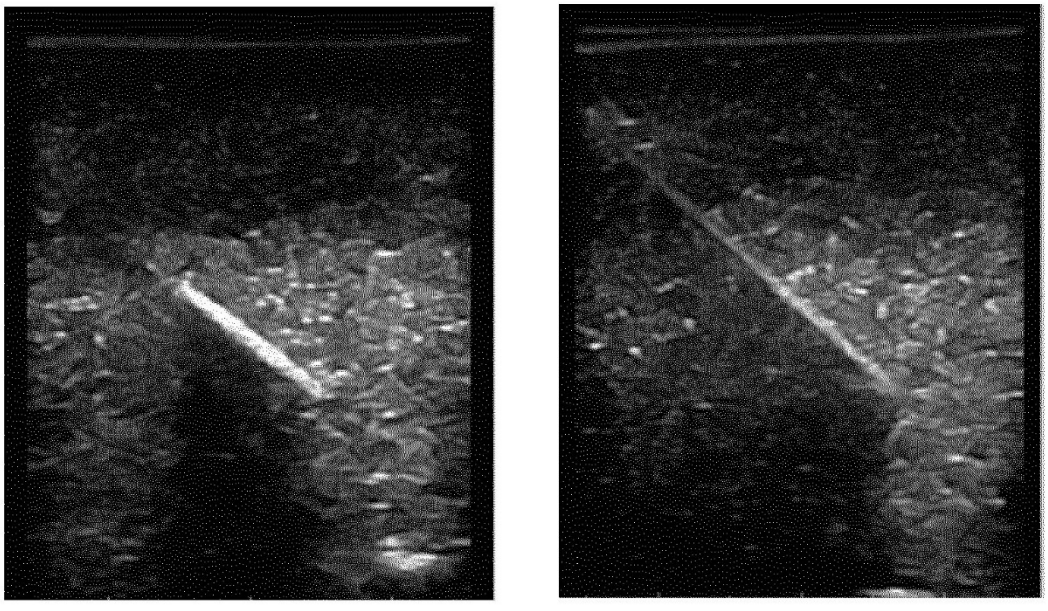


FIG. 15