

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 448**

51 Int. Cl.:

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: **31.10.2013 PCT/NL2013/050779**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.05.2014 WO14070012**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2013 E 13795879 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 2914310**

54 Título: **Dispositivos médicos con revestimientos para una ecogenicidad mejorada**

30 Prioridad:

31.10.2012 EP 12190924

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

08.03.2021

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MANRESA MEDINA, José Manuel

ES 2 810 448 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Dispositivos médicos con revestimientos para una ecogenicidad mejorada

5 La invención se refiere a los campos de la medicina, la física y la biotecnología.

Para ubicar con precisión un cierto dispositivo médico como, por ejemplo, una aguja o un catéter, en un paciente, comúnmente se usan las ecografías. La ecografía se basa en las diferentes maneras en las que las ondas de ultrasonido se reflejan a partir de interfaces entre sustancias. Las ondas de ultrasonido, cuyas frecuencias están por encima del rango audible del oído humano normal, generalmente oscilan entre los 20kHz y varios gigahercios, y se reflejan en áreas de diferentes densidades. En la práctica, se utiliza un transductor que emite ondas de ultrasonido, en el que después de que el transductor detecta algunas de las ondas de sonido reflejadas, convierte las vibraciones en pulsos eléctricos. Estos pulsos eléctricos son procesados y transformados en imágenes digitales.

15 El uso de las imágenes de ultrasonido para dispositivos médicos es bien conocido en la técnica. Para mejorar la calidad de las imágenes ecográficas de los dispositivos médicos, normalmente la superficie de dichos dispositivos debe ser estriada, acanalada o rugosa, o bien se aplica un recubrimiento para imágenes de ultrasonido en 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 cuyas superficies tienen hendiduras o cavidades parcialmente esféricas, o con una superficie recubierta con partículas de forma esférica, que propagan una señal de ultrasonido. La Solicitud de patente internacional WO 00/51136 describe la utilización 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 está descrito en la solicitud de patente europea EP 0624342, mientras las solicitudes de patentes internacionales WO 98/18387 y WO 00/66004 describen instrumentos médicos con medios para generar burbujas, que producen burbujas que son visibles mediante ultrasonido. Asimismo, la solicitud de patente de los Estados Unidos 2004/0077948 describe una superficie ecogénica que tiene estructuras que atrapan gas; el gas atrapado hace que el dispositivo sea ultrasónicamente visible.

La solicitud de patente de los Estados Unidos 2005/0074406 describe un recubrimiento para ecografía que contiene membranas que encapsulan un núcleo relleno de gas.

30 Las solicitudes de patente europea EP 1118337 y de patente de los Estados Unidos 6.506.156 utilizan una capa ecogénica que comprende una matriz polimérica y una pluralidad de espacios vacíos, o partículas de microesferas de vidrio, o ambas. La solicitud de patente de los Estados Unidos 2009/0318746 describe recubrimientos ecogénicos lubricados que contienen gas o líquido que contienen micropartículas.

35 No obstante, la utilización de superficies rugosas para mejorar la visibilidad de la ecografía implica la posibilidad de causar mayor de incomodidad al paciente, ya que la superficie rugosa normalmente exige ejercer más fuerza para desplazar el dispositivo dentro del cuerpo del paciente y además sólo permite un limitado mejoramiento de la visibilidad de la ecografía. El uso de burbujas de gas para mejorar la visibilidad en la ecografía tiene la desventaja que es difícil controlar la concentración y el tamaño de las burbujas que se forman, lo que produce variaciones entre los recubrimientos y por lo tanto resulta más difícil obtener un recubrimiento optimizado para la imagen de ultrasonido.

Se prefiere, por lo tanto, utilizar partículas ecogénicas.

45 El documento WO 2012/148265 describe un recubrimiento para mejorar la visibilidad de ultrasonido de un dispositivo, dicho revestimiento está hecho de un material de matriz y de una pluralidad de micropartículas rellenas de gas que tienen un diámetro dentro de un rango de 0.5 a 100 micrones, por ejemplo, 20 micrones. Las micropartículas tienen la forma de un centro hueco rodeado por una pared, en donde en el centro hueco está presente un gas. La densidad de las micropartículas en el sustrato es entre 10^6 y 1 partícula/mm², preferentemente entre 10^4 y 400 partículas/mm².

50 Si bien ya existen varias alternativas de ecografías con micropartículas, resulta ventajoso optimizar la visibilidad, es decir, la exactitud, de las imágenes obtenidas por ultrasonido. Es un objeto de la presente invención proporcionar dichos recubrimientos optimizados para la detección por ultrasonido.

55 La presente invención proporciona el conocimiento de que es posible optimizar una imagen ecográfica si al menos un 60% de las micropartículas ecogénicas de un 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/mm². Esto se desprende

de los Ejemplos: cuando se utilizan partículas de un diámetro entre 10 y 45 μm , densidades de entre 45 y 450 partículas/ mm^2 se obtiene una buena visibilidad del objeto recubierto, mientras densidades más bajas o más altas normalmente producen una imagen con una desviación no deseada de la medida del objeto. Por lo tanto, la visibilidad del objeto es mejor cuando se utilizan densidades de entre 45 y 450 partículas/ mm^2 . En una realización preferida, un dispositivo médico está recubierto con partículas ecogénicas en las que al menos 60% de las micropartículas ecogénicas de un dispositivo médico tienen un diámetro entre 22 y 45 μm y la densidad de las micropartículas ecogénicas en la superficie del dispositivo es entre 45 y 450 partículas/ mm^2 o, preferentemente, entre 60 y 450 partículas/ mm^2 .

En el presente, la visibilidad de un objeto medida mediante ondas de ultrasonido (también llamada la visibilidad ecográfica de un objeto) se define como la precisión con la que puede determinarse la ubicación exacta de dicho objeto. Por lo tanto, la visibilidad es proporcional al grado de detalle, la nitidez de la imagen ecográfica obtenida; mientras más detallada (más nítida) sea la imagen, mejor podrá el usuario ubicar el objeto y, por lo tanto, mejor será la visibilidad del objeto. Es interesante notar que dentro de los rangos de densidad sometidos a ensayo, entre 0-1800 microesferas/ mm^2 , que correspondían aproximadamente a una densidad de superficie entre 0.1 y 100% (densidad de superficie del 100% significa que se logra la densidad hexagonal más alta posible de partículas esféricas en un plano), al parecer, los objetos con una densidad de superficie, y por lo tanto, una reflectividad, por encima de un valor óptimo conducen a la sobreestimación del tamaño del objeto que se está sometiendo al estudio de ultrasonido. Por lo tanto, una reflectividad mayor de las ondas de ultrasonido no siempre produce una mejor visibilidad del objeto médico. Por lo contrario, los investigadores han descubierto que existe una densidad de partículas óptima que depende del tamaño de la partícula. Si la densidad es demasiado alta, la reflectividad aumentará, pero será menor la capacidad del usuario de determinar la ubicación exacta de un dispositivo porque la imagen de ultrasonido proporcionará una sobreestimación del tamaño del objeto. Los límites entre el objeto y su entorno se vuelven más vagos (difusos) y eso hace que disminuya la visibilidad del objeto .

Sin desear limitarse a ninguna teoría, se cree que a medida que aumenta el número de partículas en la superficie, se dispersan más ondas de ultrasonido y son devueltas al transductor, lo que produce un aumento de la reflectividad. A bajas densidades de partículas, este aumento en la reflectividad aumenta la relación de "contraste a ruido" de la señal del dispositivo recubierto en la pantalla de las máquinas de ultrasonido, en comparación con la señal del medio circundante, y también aumenta la nitidez de la imagen, dando como resultado una mejor imagen de ultrasonido en la pantalla. Sin embargo, cuando el número de partículas aumenta más allá de un punto óptimo, también aumenta la dispersión, pero la imagen de ultrasonido del dispositivo se hace más grande y menos definida, produciendo una imagen de menor definición o menor nitidez en la pantalla. Esto hace que el usuario obtenga un tamaño sobrestimado del dispositivo y una menor definición de la apariencia de los artefactos de ultrasonido y de la imagen de ultrasonido. El resultado de todo ello es una imagen insuficiente del dispositivo médico y, por lo tanto, una menor visibilidad.

Este entendimiento de la presente invención contrasta con las enseñanzas generales de la técnica actual. Por ejemplo, el documento Couture et al (Ultrasonido en Medicina y Biología, Vol. 32, No. 8, págs. 1247-1255, 2006) describe dos modelos matemáticos para predecir el mejoramiento de la señal, o la reflectividad, de micropartículas en una superficie. En el modelo conocido como "de capas", las partículas de ultrasonido son consideradas una película continua que cubre la superficie y cuyo espesor corresponde al diámetro de la partícula. Según dicho modelo, la reflectividad depende solamente del espesor de la película (tamaño de la partícula) y no de la densidad de la partícula. En el segundo modelo matemático propuesto en el documento Couture et al, a una concentración baja en superficie, la respuesta a la radiación de ultrasonido queda modelada como la suma de las respuestas a impulsos individuales de todas las partículas, contando todas las fases. De la ecuación (5) en la página 1249 de Couture et al, está claro que, de acuerdo a este modelo, la reflectividad es proporcional a la densidad de la superficie de las partículas de ultrasonido. Datos experimentales posteriores demuestran que éste es, en efecto, el caso de las fracciones de confluencia (concentración de superficie) de hasta el 200% (lo que aproximadamente incluiría una densidad de partícula de hasta 70.000 partículas/ mm^2 cuando se utilizan las partículas 5 μm de Couture et al). Por razones prácticas, estas altas densidades de partícula normalmente no se usan en dispositivos médicos dado que resultaría problemático circunscribir dichas altas cantidades de partículas a una superficie. Por lo tanto, en Couture et al solo se investiga la reflectividad de ultrasonido de partículas ecogénicas y se describe una relación lineal entre la reflectividad y una densidad de partículas de hasta 70.000 partículas/ mm^2 . Lo que en Couture et al no se contempla, sin embargo, es la comprensión de la presente invención de que el grado de reflectividad de las partículas de ultrasonido no siempre guarda una correlación con la visibilidad del dispositivo en el cuerpo de un paciente. La presente invención proporciona el entendimiento de que demasiada reflectividad en realidad disminuye la visibilidad. De acuerdo con la invención, si la reflectividad es demasiado alta, aparece una ampliación de la señal y de los objetos y la imagen de ultrasonido que

ve el usuario se vuelve menos detallada (menos nítida). En dicho caso, el usuario sobrestimaré el tamaño del dispositivo y perderá exactitud. La presente invención por lo tanto proporciona dispositivos médicos recubiertos que proporcionan una visibilidad mejorada. Los diámetros y las densidades de las partículas ecogénicas se ajustan a fin de obtener una imagen de ultrasonido con visibilidad mejorada, lo que significa que el usuario es capaz de determinar con exactitud la posición del dispositivo dentro de un cuerpo.

Por lo tanto, la invención proporciona un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en el que las micropartículas son sólidas, y en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 10 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 . Preferentemente, al menos 65% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 10 y 45 μm . Más preferentemente, al menos 70%, o al menos 75%, de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 10 y 45 μm . Más preferentemente, al menos 80%, o al menos 85%, o al menos 90% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 10 y 45 μm . Y más preferentemente aún, al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 10 y 45 μm . Utilizando una gran proporción de partículas con un diámetro entre 10 y 45 μm , y una densidad de superficie de entre 45 y 450 partículas/ mm^2 , se obtiene una visibilidad óptima del dispositivo médico. En una realización particularmente preferida, se proporciona un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, en donde dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido y en donde el diámetro de al menos 60% (preferentemente de al menos 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% o 95%) de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 . En otra realización preferida, dicha densidad es de entre 60 y 450 partículas/ mm^2 .

En un modo de realización, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuido en forma aleatoria entre 10 y 45 μm . En otra realización, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuido en forma aleatoria entre 22 y 45 μm . También es posible utilizar una mezcla de partículas con una proporción mayor de partículas con un tamaño de diámetro en un sub-rango más reducido. Por ejemplo, una realización preferida proporciona un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre los 22 y 27 μm . En dicho caso, una densidad de partículas de entre 150 y 450 partículas/ mm^2 proporciona una visibilidad óptima del dispositivo médico y, por lo tanto, es preferible. Aún más preferiblemente, dicha densidad de partículas es entre 150 y 300 partículas/ mm^2 para una visibilidad óptima.

Por lo tanto, una realización proporciona un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por 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 mide 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 , preferentemente entre 150 y 300 partículas/ mm^2 . Preferentemente, al menos 65%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro que mide entre 22 y 27 μm .

En otra realización aún, un dispositivo médico está recubierto con partículas de ultrasonido en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 27 y 32 μm . En este caso, una densidad de partículas de entre 70 y 450 partículas/ mm^2 es particularmente preferible pues 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 médico dentro de un cuerpo. Aún más preferentemente, dicha densidad de partículas es entre 80 y 300 partículas/ mm^2 para una visibilidad óptima.

Por lo tanto, también se proporciona un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por 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 mide entre 27 y 32 μm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/ mm^2 , preferentemente entre 80 y 300 partículas/ mm^2 . Preferentemente, al menos 65%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo

médico tienen un diámetro que mide entre 27 y 32 μm .

En otra realización aún, un dispositivo médico está recubierto con partículas de ultrasonido en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 32 y 38 μm . En este caso, una densidad de partículas de entre 45 y 225 partículas/ mm^2 es particularmente preferible pues una combinación de un tamaño de partícula de entre 32 y 38 μm y una densidad de entre 45 y 225 partículas/ mm^2 mejora la visibilidad de un dispositivo médico dentro de un cuerpo. Asimismo, se proporciona por lo tanto un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por 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 mide 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 . De nuevo, es preferible que al menos 65%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tengan un diámetro de entre 27 y 32 μm . Utilizando una proporción alta de 66

En otra realización más, un dispositivo médico está recubierto con partículas de ultrasonido en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 38 y 45 μm . En este caso, una densidad de partículas de entre 45 y 150 partículas/ mm^2 es particularmente preferible, pues 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.

Asimismo, se proporciona por lo tanto un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por 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 mide 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 . Preferentemente, al menos 65%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro de 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 proporcionará una buena imagen. Las patentes de los Estados Unidos 5.081.997 (columnaa 6) y 5.289.831 (columnaa 7) describen que una opción aceptable es la de microesferas de vidrio con un diámetro externo de aproximadamente 5 micrones. Además, se proporciona una rango general del tamaño de 1-50 micrones. La solicitud de patente de los Estados Unidos 2009/0318746 describe un rango de tamaño preferido para partículas ecogénicas de 0.1-30 μm . Asimismo, la solicitud de patente europea EP 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 la técnica anterior, el tamaño de las partículas ecogénicas no tiene una importancia extrema. Asimismo, no se señala una correlación entre los tamaños de las partículas y las densidades de partículas óptimas, como sí lo dispone la presente invención. Es esta idea acerca de las combinaciones específicas de tamaños de partículas y densidades de partículas lo que mejora la visibilidad de las imágenes de ultrasonido de los dispositivos médicos en un cuerpo. Los rangos de densidad y los tamaños de partícula óptimos que se proporcionan en la presente invención no han sido descriptos ni sugeridos en la técnica anterior.

Un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención puede estar recubierto con distintas clases de micropartículas visibles mediante ultrasonido. Dichas micropartículas son conocidas en la técnica. micropartículas adecuadas son, por ejemplo, las que están hechas de un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros, cerámicas, vidrios, silicatos, materiales orgánicos, metales y cualquier combinación de los mismos. Se utilizan micropartículas sólidas.

En una realización preferida, dichas micropartículas ecogénicas son microesferas ecogénicas. En un modo de realización, dichas micropartículas están presentes en la superficie de un dispositivo médico como monocapa (una capa única), ya que esto reduce el espesor y la rugosidad de la superficie respecto de las capas dobles y las capas múltiples. Una superficie menos rugosa normalmente requiere una fuerza menor para desplazar el dispositivo en el interior del cuerpo del paciente. Un recubrimiento más delgado afecta menos las propiedades del dispositivo médico.

Se utilizan micropartículas ecogénicas con un diámetro entre 10 y 45 μm o entre 22 y 45 μm . Esto significa que al

5 menos 60%, preferentemente al menos 65%, preferentemente al menos 70%, preferentemente al menos 75%,
preferentemente al menos 80%, preferentemente al menos 85%, preferentemente al menos 90% y, más
preferentemente aún, al menos 95% de las partículas tienen un diámetro entre 10 y 45 μm o entre 22 y 45 μm . Por
consecuencia, se toleran ciertas variaciones, siempre que la mayoría de las partículas tengan un diámetro dentro del
10 rango de diámetros citado. Las micropartículas ecogénicas con un diámetro entre 10 y 45 μm se utilizan para recubrir
dispositivos médicos pues las partículas mucho más pequeñas tienen una capacidad de dispersión del ultrasonido
más baja, de modo que la ecogenicidad a menudo no es lo suficientemente buena y el coeficiente contraste-a-ruido
a menudo es demasiado bajo, mientras que las partículas significativamente más grandes a menudo aumentan el
efecto de dispersión y por lo tanto se produce una sobrestimación del tamaño del dispositivo médico. Asimismo, con
partículas de un diámetro de 45 o menos, un dispositivo médico recubierto es generalmente lo suficientemente liso
como para evitar la incomodidad del paciente, lo que se debería a la resistencia que se experimenta cuando se
desplaza un dispositivo de una superficie rugosa dentro del cuerpo del individuo.

15 En el presente se define un dispositivo médico como cualquier tipo de dispositivo que puede ser utilizado en el cuerpo
de un animal o de un ser humano. Dicho dispositivo médico puede preferentemente insertarse o implantarse en dicho
cuerpo. Preferentemente dicho dispositivo médico es un instrumento utilizado en cirugías, tratamientos y/o
diagnósticos. Los instrumentos quirúrgicos son bien conocidos en la técnica. Ejemplos no limitativos de dispositivo
médicos incluyen catéteres, agujas, stents, cánulas, traqueótomos, endoscopios, dilatadores, tubos, introductores,
20 marcadores, estiletes, pinzas, dispositivos de angioplastia, trócares y fórceps. Un dispositivo médico de acuerdo con
la presente invención, por lo tanto, preferentemente se selecciona de un grupo que consiste en catéteres, agujas,
stents, cánulas, traqueótomos, endoscopios, dilatadores, tubos, introductores, marcadores, estiletes, pinzas,
dispositivos para angioplastia, trócares y fórceps.

25 Como se usa en el presente, un recubrimiento para detección por ultrasonido se refiere a cualquier recubrimiento o
revestimiento que sea tolerado por el cuerpo de un ser humano o un animal y que comprende micropartículas que
pueden ser visualizadas por la dispersión de ondas de ultrasonido. Normalmente, dicho recubrimiento comprende
materiales biocompatibles que son no tóxicos, hipoalérgicos y estables.

30 Una onda de ultrasonido (también llamada "una señal de ultrasonido" o "ultrasonido") se define como una onda de
presión de sonido con una frecuencia por encima del rango normal de audición de los seres humanos. Generalmente,
las ondas de ultrasonido tienen una frecuencia por encima de los 20 kHz. Para proporcionar imágenes de dispositivo
médicos, se usan preferentemente ondas de ultrasonido de una frecuencia entre 2 MHz y 50MHz.

35 En el presente, la frase "imagen de ultrasonido" significa cualquier tipo de visualización de un objeto utilizando ondas
de ultrasonido. Normalmente, las ondas de ultrasonido reflejadas se convierten en pulsos eléctricos que son
procesados y transformados en imágenes digitales. Dichas imágenes están abarcadas por el término "imagen de
ultrasonido".

40 En el presente, una micropartícula se define como una partícula cuyo tamaño es inferior a 1000 μm (preferentemente
igual a o mayor que 1 μm y menor que 1000 μm). Las micropartículas pueden tener cualquier forma, tanto una forma
regular (por ejemplo, esférica, oval o cúbica) o una forma irregular.

45 Una microesfera se define en el presente documento como una partícula esencialmente esférica con un diámetro
inferior a 1000 μm , preferentemente inferior a 500 μm . La frase "esencialmente esférica" refleja el hecho de que las
partículas no necesariamente tienen que ser perfectamente esféricas mientras las distancias entre el centro y cualquier
punto de la superficie no difieran en más del 50%, más preferentemente en no más del 30%, entre sí, en al menos
70%, preferentemente al menos 80%, más preferentemente aún al menos 90% de las partículas.

50 Una monocapa, también llamada capa única, se define en el presente como una capa de partículas del espesor de
una partícula en la superficie de un dispositivo, y esto significa que en promedio no hay más de una partícula en un
eje perpendicular a la superficie del dispositivo. Algunas variaciones en el espesor de la capa son toleradas, siempre
que al menos 70%, preferentemente al menos 80%, más preferentemente aún al menos 90% de la superficie de un
dispositivo esté recubierto con una capa de partículas de una capa.

55 Una capa doble se define en el presente documento como una capa de partículas con el espesor de dos partículas en
la superficie de un dispositivo, y esto significa que, en promedio, no hay más de dos partículas en un eje perpendicular
a la superficie del dispositivo. De nuevo, se toleran ciertas variaciones en el espesor de la capa, siempre que al menos

70%, preferentemente al menos 80%, más preferentemente aún al menos 90% de la superficie de un dispositivo esté recubierto con una capa doble de partículas.

Partículas ecogénicas se definen en el presente como micropartículas que pueden reflejar una onda de ultrasonido.

5 Un diámetro de una micropartícula, de acuerdo con la invención, se define aquí como el tamaño máximo de dicha partícula. Dicha partícula no necesariamente tiene que ser exactamente esférica, si bien, en la práctica, se prefieren partículas esencialmente esféricas.

10 Una micropartícula de un diámetro que está dentro de un rango se define en el presente como una micropartícula que tiene un diámetro que está comprendido en dicho rango, incluyendo el valor más bajo y el valor más alto de dicho rango. Por ejemplo, una micropartícula de un diámetro entre 10 y 45 μm puede tener un diámetro de 10 μm , un diámetro de 45 μm , o un diámetro con un valor cualquiera dentro de este rango.

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

20 En el presente, el término "vidrio" se refiere a un material sólido que demuestra una transición de vidrio cuando es calentado hacia el estado líquido. Preferentemente, se utiliza vidrio de sílice, que es un vidrio con contenido de SiO_2 . Normalmente, se utiliza vidrio de silicato a base de sosa y cal, que es el tipo de vidrio más común. Comprende SiO_2 , carbonato de sodio, óxido de calcio, óxido de magnesio y/u óxido de aluminio. Se pueden usar otros tipos de vidrios, como por ejemplo cuarzo, borosilicato de sodio u otros vidrios de borosilicato, óxido de plomo y/o aluminosilicato.

25 El término "plástico" se refiere a polímeros orgánicos de alta masa molecular. Ejemplos no limitativos de plásticos incluyen poli(éter sulfona)s, poliisocianatos, poliuretanos, politetrafluoroetileno, polímeros o copolímeros de N-vinilpirrolidona (por ejemplo, copolímeros con butilacrilato), poli-(4-vinilpiridina), poliacrilamida (p. ej., poli(N-isopropilacrilamida)s), poli(amido-amina)s, poli(etilenimina)s, copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (p. ej. 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 (por ejemplo, un polimetilmetacrilato o un poli(2-hidroxiethyl-metacrilato)), polialcanos (por ejemplo, polietileno, polipropileno y polietileno)s (p. ej., poli(éter cetona) o poli(éter éter cetona)), poliésteres (p. ej. poli(etileno tereftalato), poliglicólicos, poli(tereftalato de trimetileno) o poli(naftaletano de etileno), poli(ácido láctico), policaprolatona, poli(tereftalato de butileno), poliamidas (p. ej. nylon-6,6, nylon-6, una poliftalamida o una poliaramida), y una o más combinaciones de las anteriores.

40 En la presente descripción, el término "cobertura de la superficie" se refiere al porcentaje de una superficie que está cubierta por micropartículas ecogénicas. La cobertura de la superficie normalmente se determina dividiendo la suma de las dimensiones de las partes de la superficie cubierta de micropartículas por la dimensión total de la superficie como un todo.

45 El término "densidad de superficie" se define aquí como la cantidad de partículas por milímetro cuadrado de la superficie de un dispositivo. En la práctica normal, generalmente se permite cierta 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" en el presente, documento, se refiere normalmente a la fracción o cantidad de ondas de ultrasonido que son devueltas por una superficie o una interface, por ejemplo, para ser recibidas por un transductor de ultrasonido.

50 El término "relación de contraste a ruido" (en inglés, *contrast-to-noise ratio* - CNR) se define en el presente como la diferencia entre la reflexión de una (las) partícula (s) ecogénica(s) según se las describe en el presente y la reflexión del tejido circundante (reflexión de fondo). En Song et al (Óptica Aplicada, Vol. 43, No. 5 (2004); 1053-1062) y en Baldelli et al (Eur. Radiol. 19 (2009); 2275-2285), por ejemplo, se proporcionan métodos para calcular las relaciones CNR.

55 En un aspecto preferido, se proporciona un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por

ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de las micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 38 y 45 μm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es inferior a 150 partículas/ mm^2 . Estos inventores han comprobado que las imágenes de ultrasonido obtenidas mediante dispositivos médicos que están recubiertos con partículas ecogénicas con una densidad mayor que 150 partículas/ mm^2 , en donde el diámetro de al menos 60% de las micropartículas de dicho dispositivo médico mide entre 38 y 45 μm , son menos exactas debido a la sobrestimación del tamaño del dispositivo y de la apariencia de los objetos. Esto está ilustrado, por ejemplo en el Ejemplo 5 y la Figura 9: la imagen de la derecha se obtiene con un dispositivo recubierto en donde el diámetro de al menos 60% de las micropartículas de dicho dispositivo médico mide entre 38 y 45 μm y la densidad de las micropartículas ecogénicas en la superficie de dicho dispositivo es de aproximadamente 250 partículas/ mm^2 , la imagen central se obtiene con un dispositivo recubierto con el mismo tipo y tamaño de partículas en donde la densidad de las micropartículas ecogénicas en la superficie de dicho dispositivo es de 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 de aproximadamente 130 partículas/ mm^2 . Queda claro que la imagen de la derecha de la Figura 9 tiene un grado de detalle (nitidez) menor, por lo que resulta, por ejemplo, más difícil para el cirujano ubicar con exactitud el extremo o la punta de dicho dispositivo. Asimismo, puede verse una nube en el extremo izquierdo del dispositivo, lo que disminuye la calidad y la exactitud de la imagen obtenida aún más. Asimismo, una comparación entre la imagen de la izquierda en la Figura 9 (recubrimiento con una densidad de partículas ecogénicas de aproximadamente 130 partículas/ mm^2) y la imagen central de la Figura 9 (recubrimiento con una densidad de partículas ecogénicas de aproximadamente 180 partículas/ mm^2) muestra que el grado de detalle (nitidez) y, por lo tanto, la visibilidad de la imagen de la izquierda en la Figura 9 es mejor que el grado de detalle (nitidez) de la imagen central de la Figura 9.

De nuevo, contrariamente a lo esperado, la presente invención proporciona la observación de que la presencia de más micropartículas ecogénicas, que producen más reflectividad, no siempre aumentan la visibilidad de un dispositivo. Por lo contrario, la visibilidad disminuye si se utilizan densidades por encima de un valor óptimo.

En un modo de realización, un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención comprende una superficie de plástico. Ejemplos no limitativos son plásticos seleccionados de entre el grupo que comprende poliuretano, cloruro de polivinilo y siliconas, y PEBAX. Alternativamente, un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención comprende una superficie metálica, como por ejemplo acero inoxidable, Nitinol, cromo, oro o platino.

Como se mencionó antes, las micropartículas adecuadas para un dispositivo médico de acuerdo con la invención, por ejemplo, están hechas de un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros, cerámicas, vidrios, silicatos, materiales orgánicos, metales y cualquier combinación de los mismos. Preferentemente, se utilizan micropartículas de vidrio o silicato. Dichas micropartículas son micropartículas sólidas.

En principio, cualquier recubrimiento que pueda aplicar micropartículas a un dispositivo médico y que sea adecuado para uso *in vivo* es adecuado para un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención. Tal recubrimiento debe ser no tóxico, hipoalergénico y estable. Un dispositivo médico de acuerdo con la invención preferentemente comprende un recubrimiento que comprende un material matriz seleccionado del grupo de polímeros, en donde preferentemente el polímero se selecciona del grupo que consiste en un 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-vinilpiridina); una poli(acrilamida) tal como poli(N-isopropilacrilamida); una poli(amidoamina); una poli(etiliminina); 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 bloque o estireno tal como polen(estireno-bloque-isobutileno-bloque-estireno) o poli(hidroxiestireno-bloque-isobutileno-bloque-hidroxiestireno); un polidialquilsiloxano; un polisacárido; un poliestireno, un poli(acrilato), un polialcano tal como polietileno, polipropileno o polibutadieno, un poli(éter cetona) tal como poli(éter cetona), poli(éter cetona), polímeros tales como poli(tereftalato de etileno), poliglicólido, poli(tereftalato de trimetileno), poli(naftaletano de etileno), poli(ácido de lactice), policaprolatona, poli(tereftalato de butileno), poliamidas como nylon-6,6, nylon-6, poliftalamidas o poliaramidas, un polialquilmetacrida, ilato tal como un polimetilmetacrilato, un poli(2-hidroxiethylmetacrilato) y combinaciones de los mismos, seleccionados de entre poli(éter sulfonas), poliuretanos, poli(acrilatos), polimetacrilatos, poli(aminados), policarbonatos y sus combinaciones.

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

Además, se proporcionan métodos para preparar un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención. En la técnica son bien conocidos los métodos para preparar los recubrimientos ecogénicos y para aplicarlos a dispositivos médicos. Puede por ejemplo recubrirse un dispositivo médico con micropartículas mediante recubrimiento por inmersión, recubrimiento por pulverización, tampografía, recubrimiento por rodillo, impresión, pintura o impresión de inyección de tinta.

Se hace referencia a, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos 5.289.831, 5.921.933 y 6.506.156, a la solicitud de patente internacional WO 2007/089761 y a la publicación "Ultrasonido en Medicina y Biología", Vol. 32, No. 8, páginas. 1247-1255, 2006, que describen métodos para preparar partículas ecogénicas y recubrimientos. Dicho recubrimiento es preferentemente bio-compatibile, no-tóxico, hipoalergénico y estable. Un dispositivo médico de acuerdo con la invención preferentemente comprende un recubrimiento que a su vez comprende un material matriz seleccionado de un grupo de polímeros que ya ha sido detallado antes en el presente documento y que comprende micropartículas ecogénicas de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con la invención, se proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 10 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 , el método comprende:

- Proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mida entre 10 y 45 μm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico sea entre 45 y 450 partículas/ mm^2 .

Al menos 60%, más preferentemente al menos 65%, más preferentemente 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro que mide entre 10 y 45 μm .

Asimismo, se proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 , el método comprende:

- proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 . En una realización preferida, dicho dispositivo está recubierto con micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 22 y 45 μm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 60 y 450 partículas/ mm^2 .

Preferentemente, al menos 60%, más preferentemente al menos 65%, más preferentemente 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas de dicho dispositivo médico tiene un diámetro que mide entre 22 y 45 μm .

En una realización, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuido en forma aleatoria entre 10 y 45 μm . En otra realización, el tamaño del diámetro de al menos 60% de las partículas individuales está distribuido en forma aleatoria entre 22 y 45 mm. También es posible utilizar una mezcla de partículas con una proporción mayor de partículas de un tamaño de diámetro entre un sub-rango más estrecho. Por ejemplo, una realización preferida proporciona un dispositivo médico de acuerdo con la presente invención, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 22 y 27 μm . En dicho caso, una

densidad de partículas de entre 150 y 450 partículas/mm² proporciona una visibilidad particularmente buena del dispositivo médico y, por lo tanto, es preferible. Aún más preferible es una densidad de partículas de entre 150 y 300 partículas/mm².

5 Por lo tanto, una realización proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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/mm², preferentemente entre 150 y 300 partículas/mm², el método comprende:

- 10
- proporcionar un dispositivo médico, y
 - recubrir dicho dispositivo con micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 22 y 27 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 150 y 450 partículas/mm², preferentemente entre 150 y 300 partículas/mm².
- 15

Preferentemente, al menos 65%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 22 y 27 µm.

20

En otra realización aún, un dispositivo médico está recubierto con partículas de ultrasonido sólidas en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 27 y 32 µm. En este caso, una densidad de partículas de entre 70 y 450 partículas/mm² es particularmente preferible pues una combinación de una tamaño de partícula de entre 27 y 32 µm y una densidad de entre 70 y 450 partículas/mm² mejora la visibilidad de un dispositivo dentro de un cuerpo. Aún más preferentemente, dicha densidad de partículas es entre 80 y 300 partículas/mm² para una visibilidad óptima.

25

Asimismo, se proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 27 y 32 µm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/mm², preferentemente entre 80 y 300 partículas/mm², el método comprende:

30

- proporcionar un dispositivo médico, y
 - recubrir dicho dispositivo con micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 27 y 32 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/mm², preferentemente entre 80 y 300 partículas/mm². Preferentemente, al menos 65%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 27 y 32 µm.
- 35
- 40

En otra realización aún, un dispositivo médico está recubierto con partículas de ultrasonido sólidas en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 32 y 38 µm. En este caso, una densidad de partículas de entre 45 y 225 partículas/mm² es particularmente preferible pues una combinación de una tamaño de partícula de entre 32 y 38 µm y una densidad de entre 45 y 225 partículas/mm² mejora la visibilidad de un dispositivo médico dentro de un cuerpo. Asimismo, se proporciona por lo tanto a método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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/mm², el método comprende:

45

50

- proporcionar un dispositivo médico, y
 - recubrir dicho dispositivo con micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 32 y 38 µm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 45 y 225 partículas/mm².
- 55

Preferentemente, al menos 65%, más preferentemente al menos 70%, más preferentemente al menos 75%, más preferentemente al menos 80%, más preferentemente al menos 85%, más preferentemente al menos 90%, más preferentemente al menos 95% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico tienen un diámetro entre 32 y 38 μm .

5 En otra realización aún, un dispositivo médico está recubierto con partículas de ultrasonido sólidas en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 38 y 45 μm . En este caso, una densidad de partículas de entre 45 y 150 partículas/ mm^2 es particularmente preferida pues una combinación de una tamaño de partícula de entre 38 y 45 μm y una densidad de entre 45 y 150 partículas/ mm^2 mejora aún más la visibilidad del dispositivo.

10 Asimismo, se proporciona un método para preparar un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, en donde el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 .

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

20 La invención además se ilustra mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos no limitan la invención de manera alguna, sino simplemente sirven para explicar la invención.

30 Breve descripción de los dibujos

Figura 1: trazado del CNR respecto de la densidad de microesferas en superficie para diferentes tamaños de microesferas.

Figura 2: para microesferas de un diámetro entre 22 y 27 μm , se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario.

Figura 3: para microesferas de un diámetro entre 27 y 32 μm , se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario.

Figura 4: para microesferas de un diámetro entre 32 y 38 μm , se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario.

Figura 5: para microesferas de un diámetro entre 38 y 45 μm , se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario.

Figura 6: para microesferas de un diámetro entre 45 y 53 μm , se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario.

Figura 7: los valores de CNR para superficies de vidrio y plástico recubiertas con microesferas de vidrio sólido de un diámetro van desde 38 a 45 μm .

Figura 8: valores CNR para portaobjetos de vidrio recubiertos con micropartículas de vidrio sólido y micropartículas de vidrio hueco.

Figura 9: Influencia de la densidad de microesferas en la superficie. Una densidad de micropartículas inferior

a 250 partículas/mm² en la superficie de un dispositivo médico proporciona mejores imágenes de ultrasonido que densidades mayores.

Imagen izquierda: microesferas de vidrio hueco, densidad de superficie = aproximadamente 130 partículas/mm²

5 Imagen izquierda: microesferas de vidrio hueco, densidad de superficie = aproximadamente 180 partículas/mm²

Imagen izquierda: microesferas de vidrio hueco, densidad de superficie = aproximadamente 250 partículas/mm²

10 Nótese: la parte izquierda de cada imagen muestra un espacio en blanco que consiste en una pechuga de pollo sin entubar; la parte derecha de la imagen muestra los resultados de una pechuga de pollo con un tubo recubierto.

Figura 10 Imágenes de ultrasonido tomadas en un gel de fondo en portaobjetos de vidrio al que se colocaron bandas indicadoras (ancho 1 cm) de Sono-Coat que incluía diferentes concentraciones de microesferas (rango de tamaño 38-45 μm).

15 Figura 11: estimación de error US trazado respecto de la densidad de microesferas sobre superficies de vidrio y plásticos recubiertas con microesferas de un diámetro entre 27-32 μm.

Ejemplos

20 Ejemplo 1

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido, del tipo de las que se consiguen en el comercio (Cospheric) de diámetros en rangos de 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 las cuales de una densidad de 2.5 g/mL, mediante una matriz de recubrimiento de poliuretano. Las microesferas se agregaron en cantidades diferentes para preparar mezclas con contenido de 0.5 a 75.0 vol. % microesferas en la matriz de recubrimiento. A continuación, se trazaron películas de espesores de 30 μm o de 60 μm en portaobjetos de vidrio y de PEBAX 6233 como sustratos, utilizando un aplicador de película.

Se determinó que la densidad de las microesferas varió de 2 a 1831 partículas/mm².

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

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

$$40 \quad \text{CNR} = \frac{P_{\text{ROI}} - P_{\text{medium}}}{\sqrt{\frac{\sigma_{\text{ROI}}^2 - \sigma_{\text{medium}}^2}{2}}}$$

en donde

45 P_{ROI} = intensidad de píxeles promedio de la región de interés

P_{medium} = intensidad de píxeles promedio del medio

σ_{ROI} = desviación estándar en la región de interés

50 σ_{medium} = desviación estándar en el medio

Las relaciones CNR determinadas se trazaron respecto de la densidad de la microesfera en partículas/mm² (Figura 1).

55 Como puede observarse en la Figura 1, la relación CNR se acerca a un valor de aproximadamente 3.5 con un aumento creciente de microesferas en la superficie. Respecto de las microesferas en un rango de 10 a 22 μm, la máxima relación CNR alcanzable fue de aproximadamente 2.5. No se pudieron obtener valores de CNR más altos debido a que la superficie completa estaba recubierta con microesferas de vidrio. El agregado de una segunda capa de

microesferas por encima no produjo un aumento de la relación CNR. Por lo tanto, se prefieren las partículas de un diámetro entre 22 y 45 µm.

Ejemplo 2

5 Se mezclaron microesferas de vidrio sólido disponibles en el comercio, de diámetros en rangos de 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 las cuales de una densidad de 2.5 g/mL, mediante una matriz de recubrimiento de poliuretano. Las microesferas se agregaron en cantidades diferentes para preparar mezclas con contenido de 1.0 a 75.0 vol. % microesferas en la matriz de recubrimiento. A continuación, se colocaron
10 bandas indicadoras de recubrimiento de 30 o de 60 µm de espesor sobre portaobjetos de vidrio usando un aplicador de película. Estas bandas indicadoras se aplicaron enmascarando el área que se quería dejar sin recubrimiento. Se midió el ancho de las bandas indicadoras.

15 Los sustratos recubiertos se midieron por ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 µm funcionando en modo Brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron bajo un ángulo de aproximadamente 45 grados dentro de un fantoma para ultrasonido disponible en el comercio, que actuó como medio.

20 De las imágenes registradas, se determinó el ancho de las bandas indicadoras que resultaban visibles a través del ultrasonido. La infraestimación o la sobrestimación del ancho de la banda indicadora a través del ultrasonido se expresa con la siguiente fórmula:

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

25 en donde

L_{US}= el ancho de la señal de ultrasonido que emana de la banda indicadora
L_{actual}= el ancho real de la banda indicadora

30 En principio, un error de estimación US de menos del 10% es considerado aceptable. Preferentemente, dicho error de estimación US es entre 0 y aproximadamente 5%.

35 En la Figura 2, respecto de microesferas de un diámetro entre 22 y 27 µm, se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario. Como puede observarse en la Figura 2, el rango óptimo para estas microesferas oscila entre 150 y 450 partículas/mm². Menos microesferas en la superficie conducen a una infravaloración del ancho de la banda indicadora, mientras que, por encima del límite superior se produce una sobrestimación del ancho. El rango óptimo para estas microesferas oscila entre 150 y 300 partículas/mm².

40 De esta manera se estableció la densidad de microesferas óptima para cada rango de tamaño.

45 En la Figura 3, respecto de microesferas de un diámetro entre 27 y 32 µm, se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario. Como puede observarse en la Figura 3, el rango óptimo para estas microesferas oscila entre 70 y 450 partículas/mm². Menos microesferas en la superficie conducen a una infravaloración del ancho de la banda indicadora, mientras que por encima del límite superior se produce una sobrestimación del ancho. Un rango óptimo particular para estas microesferas oscila entre 80 y 300 partículas/mm².

50 En la Figura 4, respecto de microesferas de un diámetro entre 32 y 38 mm, se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario. Como puede observarse en la Figura 4, el rango óptimo para estas microesferas oscila entre 45 y 225 partículas/mm². Menos microesferas en la superficie conduce a una infravaloración del ancho de la banda indicadora, mientras que, por encima del límite superior se produce una sobrestimación del ancho.

55 En la Figura 5, respecto de microesferas de un diámetro entre 38 y 45 mm, se traza la relación CNR respecto de la densidad de las microesferas, junto con la estimación de error US en el eje "y" secundario. Como puede observarse

en la Figura 5, el rango óptimo para estas microesferas oscila entre 45 y 150 partículas/mm². Menos microesferas en la superficie conducen a una infravaloración de la banda indicadora, mientras que por encima del límite superior se produce una sobrestimación del ancho.

- 5 Respecto de microesferas de diámetros entre 45 y 53 μm , por otra parte, no se encontró una densidad de partículas óptima pues la sobrestimación del ancho de la banda indicadora se manifestó por encima del rango completo de densidad de las partículas (Figura 6).

10 Ejemplo 3

Se mezclaron microesferas de vidrio sólido de un diámetro en un rango de 38 a 45 μm , tal como se describió antes, de una densidad de 2.5 g/mL, mediante una matriz de recubrimiento de poliuretano. A continuación, se recubrieron portaobjetos de vidrio y plástico (PEBAX 6233) con estas partículas, en diferentes densidades. Los sustratos recubiertos se midieron por ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo Brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron bajo un ángulo aproximado de 45 grados dentro de un fantoma para ultrasonido disponible en el mercado que actuó como medio (modo-B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron en un ángulo de aproximadamente 45 grados dentro de un fantoma para ultrasonido disponible en el comercio, que actuó como medio. De las imágenes registradas se determinó la relación de contraste a ruido (CNR) de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, y se trazaron las relaciones CNR respecto de la concentración de microesferas (Figura 7).

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

25 Ejemplo 4

Se repitió el Ejemplo 1 con las microesferas de vidrio sólido de un diámetro en un rango de 22 a 27 μm , tal como se describió antes, y con microesferas de vidrio hueco de un diámetro en un rango de 25 a 27 μm y densidades de 0.14 g/mL y 0.46 g/mL. Se recubrieron los portaobjetos de vidrio con estas partículas, en diferentes densidades. Los sustratos recubiertos se midieron por ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo Brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron por debajo a un ángulo aproximado de 45 grados dentro de un fantoma para ultrasonido disponible en el mercado que actuó como medio (modo-B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron en un ángulo de aproximadamente 45 grados dentro de un fantoma para ultrasonido disponible en el comercio, que actuó como medio. De las imágenes registradas se determinó la relación de contraste a ruido (CNR) de la misma manera descrita en el Ejemplo 1, y las relaciones CNR determinadas se trazaron respecto de la concentración de microesferas (Figura 8).

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

Ejemplo 5 (no de acuerdo con la invención)

45 Se mezclaron microesferas de vidrio llenas de aire disponibles en el comercio (de la marca Cospheric) de diámetros entre 38 y 45 μm y una densidad de 0.46 g/mL mediante una matriz de recubrimiento, Labocoat, disponible en el comercio de la empresa Labo Groep (Tilburg, Países Bajos). Las microesferas se agregaron en cantidades diferentes para preparar mezclas con contenido de 2.0, 3.0 y 4.0 % en peso de microesferas en la matriz de recubrimiento. Se aplicó el recubrimiento por inmersión en tubos de poliuretano, lo que dio por resultado tubos con una densidad de microesferas de alrededor de 130 partículas/mm² (imagen izquierda en la Figura 9), aproximadamente 180 partículas/mm² (imagen central en la Figura 9), y aproximadamente 250 partículas/mm² (imagen derecha en la Figura 9), respectivamente.

50 Se sometió los tubos recubiertos a ensayo mediante ultrasonido con una pechuga de pollo como medio para registrar las imágenes.

55 Al estudiar los diferentes tubos con el ultrasonido se vio que, a mayor cantidad de micropartículas en la superficie, la superficie del tubo comienza a verse rugosa, mientras a cantidades más bajas, la superficie se ve lisa (ver la Figura

9). Con cantidades más bajas, la visibilidad (nitidez de la imagen) mejora.

Ejemplo 6

5 Se mezclaron microesferas de vidrio sólido de un diámetro en un rango de 38 a 45 μm , tal como se describió antes en el Ejemplo 1, mediante una matriz de recubrimiento de poliuretano. Las microesferas se agregaron en cantidades diferentes para preparar mezclas con contenido de 1.0 a 75.0 % en vol. microesferas en la matriz de recubrimiento. A continuación, se colocaron bandas indicadoras del revestimiento de 30 o de 60 mm de espesor sobre portaobjetos de vidrio usando un aplicador de película. Estas bandas marcadoras se aplicaron enmascarando el área que se deseaba
10 sin recubrimiento. Se midió el ancho de las bandas marcadoras.

Los sustratos recubiertos se midieron por ultrasonido usando una sonda de matriz lineal de 33 mm funcionando en modo Brillo (modo B) a 6 MHz. Los sustratos se colocaron en un ángulo de aproximadamente 45 grados dentro de un fantoma para ultrasonido disponible en el comercio, que actuó como medio.
15

La Figura 10 muestra imágenes de ultrasonido tomadas en un gel de fondo de portaobjetos de vidrio en los que se aplicaron bandas indicadoras (1 cm de ancho) de Sono-Coat incluyendo microesferas (en un rango de tamaño de 38-45 μm) en concentraciones de 38 partículas/ mm^2 , 125 partículas/ mm^2 , y 346 partículas/ mm^2 . Queda claro que la imagen central, que está en un rango de densidad de 45-150 partículas/ mm^2 de acuerdo con la invención, ofrece la mejor visibilidad, combinada con una medición exacta del ancho de la banda indicadora. La imagen inferior (densidad de 346 partículas/ mm^2) es más vaga y se produce la sobrestimación del ancho de la marca indicadora, mientras que la imagen superior también es más vaga, aparece con una línea de puntos y subvalora el ancho de la banda indicadora.
20

Ejemplo 7

25 Se repitió el mismo tipo de experimento del Ejemplo 2. Se utilizó el mismo tipo de microesferas de 27-32 μm . Estas microesferas se recubrieron en superficies de portaobjetos de vidrio y también de plástico (PEBAX). En la Figura 11, el error de estimación US se traza respecto de la densidad de microesferas. De la Figura 11 se reconoce claramente que el rango óptimo de densidad de microesferas es el mismo tanto para las superficies de vidrio recubierto como las de plástico recubierto. Al igual que en la Figura 3, el rango óptimo para estas microesferas es entre 70 y 450 partículas/ mm^2 . Por consiguiente, la visibilidad depende del efecto de dispersión del recubrimiento, no de la superficie misma.
30

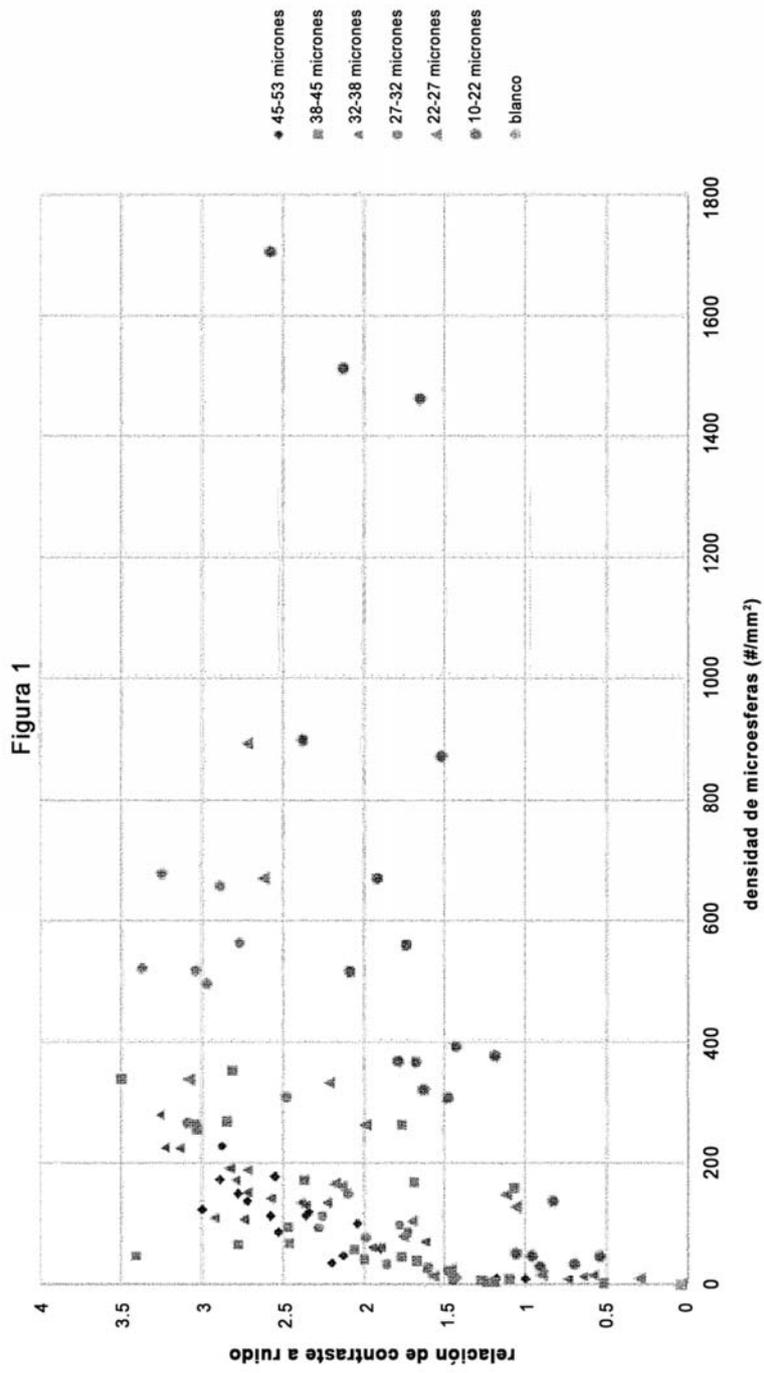
Referencias

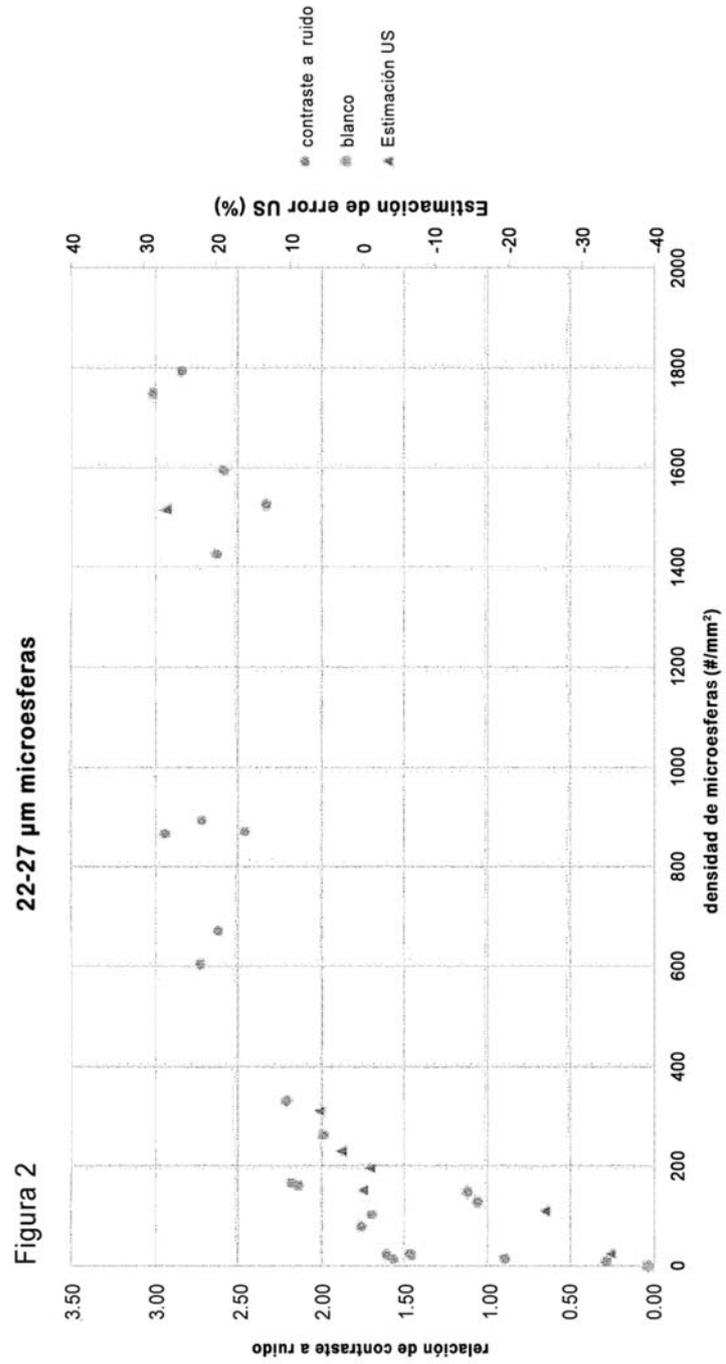
35 Baldelli et al (Eur. Radiol. 19 (2009); 2275-2285)
Couture et al., Ultrasonido en Medicina y Biología, Vol. 32, No. 8, páginas. 1247-1255, 2006
40 Song et al (Óptica Aplicada, Vol. 43, No. 5 (2004); 1053-1062)
EP 0624342
EP 1118337
US 5,081,997
45 US 5,289,831
US 5,921,933
US 6,506,156
US 2004/0077948
US 2005/0074406
50 US 2009/0318746
WO 98/18387
WO 00/51136
WO 00/66004
WO 2007/089761
55

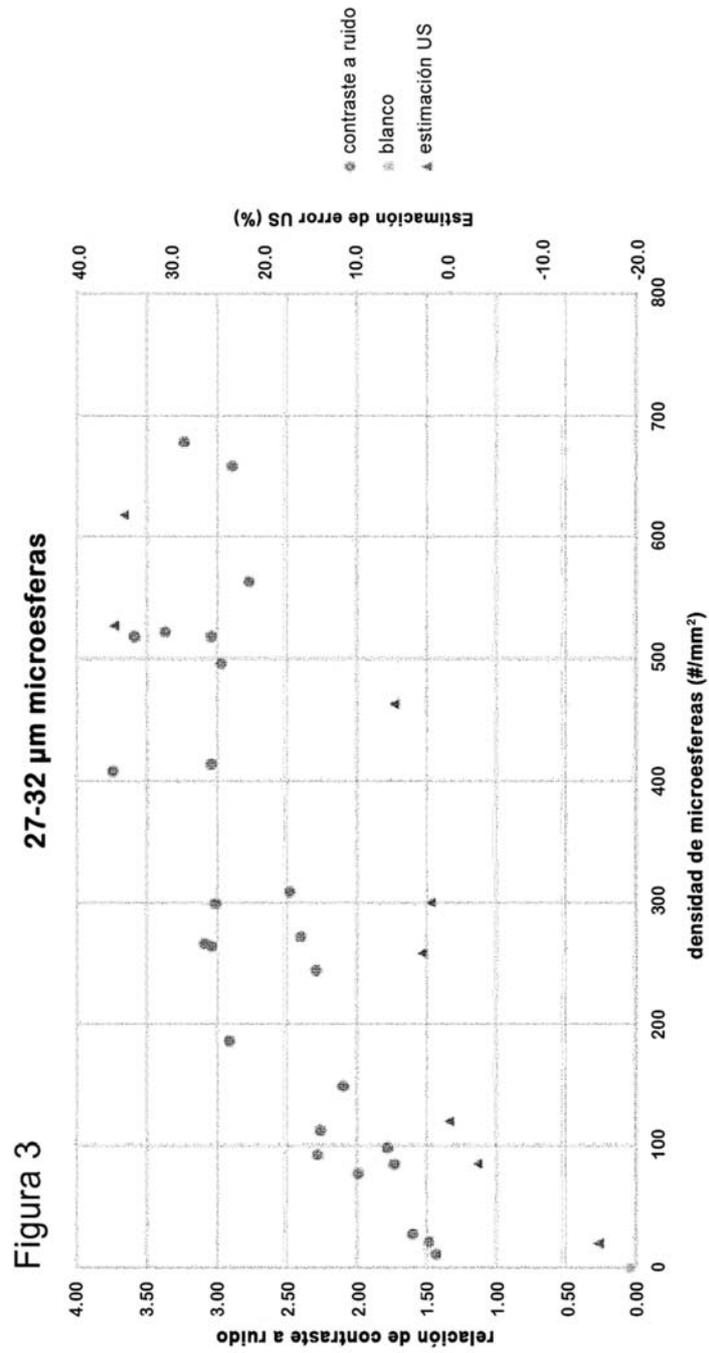
REIVINDICACIONES

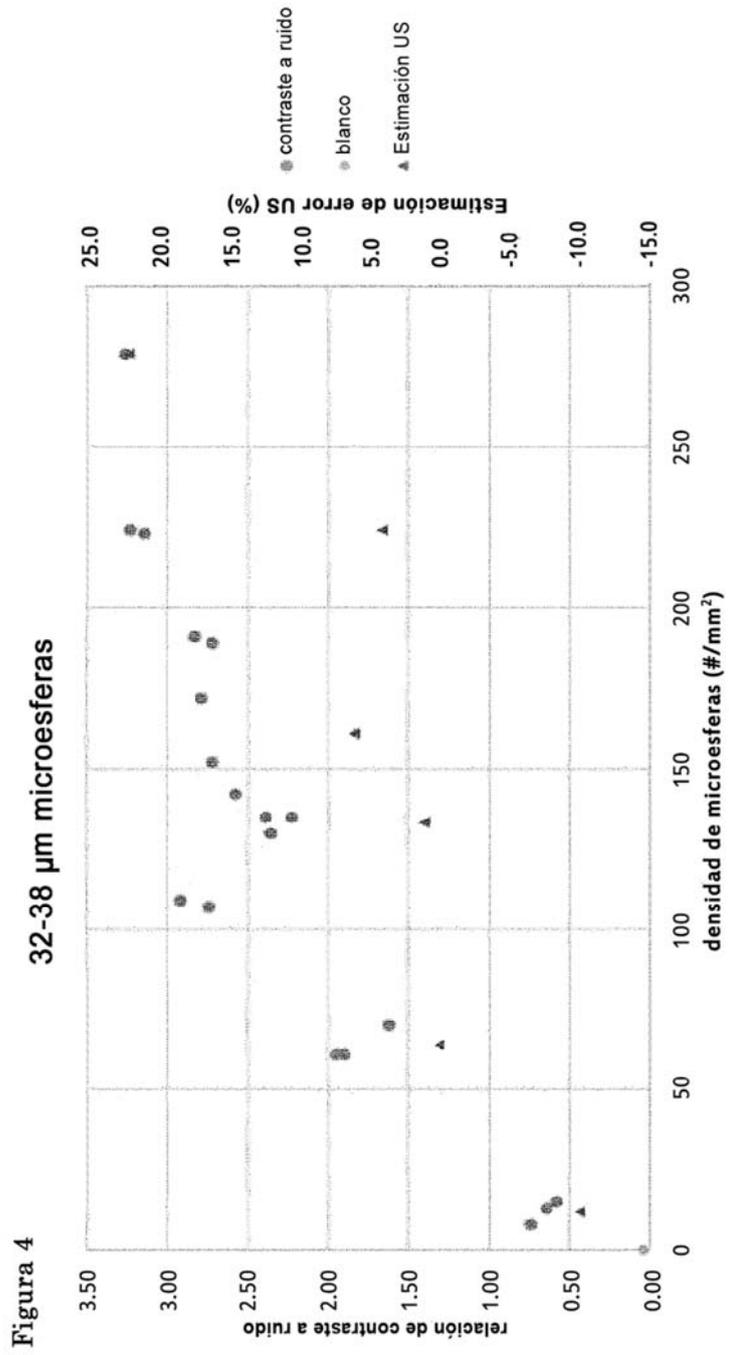
- 5 1. Un dispositivo médico que comprende un recubrimiento para detección por ultrasonido, dicho recubrimiento comprende micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, en donde las micropartículas son sólidas, y en donde el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 10 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 .
- 10 2. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 .
- 15 3. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 .
- 20 4. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide entre 27 y 32 μm y en donde la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico es entre 70 y 450 partículas/ mm^2 .
- 25 5. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 .
- 30 6. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 .
- 35 7. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dichas micropartículas están hechas de un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros, cerámicas, vidrios, silicatos, materiales orgánicos, metales y cualquier combinación de los mismos.
- 40 8. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dichas micropartículas comprenden vidrio o silicato.
- 45 9. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde dicho recubrimiento comprende un material matriz seleccionado del grupo de polímeros, preferiblemente en donde el polímero se selecciona 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 poli(acrilamida) tal como poli(N-isopropilacrilamida); una poli(amidoamina); una poli(etilenediamina); un polímero o copolímero de 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 bloque o estireno tal como poli(estireno-bloque-isobutileno-bloque-estireno) o poli(hidroxiestireno-bloque-isobutileno-bloque-hidroxiestireno); un polidialquilsiloxano; un polisacárido; un poliestireno, un poli(acrilato); un polialcano tal como polietileno, polipropileno y polibutadieno; una poli(éter cetona) tal como poli(éter cetona) o poli(éter éter cetona); un poliéster tal como poli(tereftalato de etileno), poliglicolida, poli(tereftalato de trimetileno), poli(naftalato de etileno), poli(ácido de lactice), policaprolatona, poli(tereftalato de butileno); poliamidas tales como nylon-6,6, nylon-6, polilftalamidas y poliaramidas; un polialquilmacrilato tal como un polimetilmacrilato y un poli(2-hidroxietilmacrilato); y combinaciones de los mismos, seleccionados preferiblemente entre poli(éter sulfonas), poliuretanos, poli(acrilatos), polimetacrilatos, poliamidas, poliisocianatos y combinaciones de los mismos.
- 50 10. Un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde dicho dispositivo se selecciona del grupo que consiste en catéteres, agujas, stents, cánulas, traqueótomos, endoscopios, dilatadores, tubos, introductores, marcadores, estiletes, pinzas, dispositivos de angioplastia, fiduciales, trócares y fórceps.
- 55

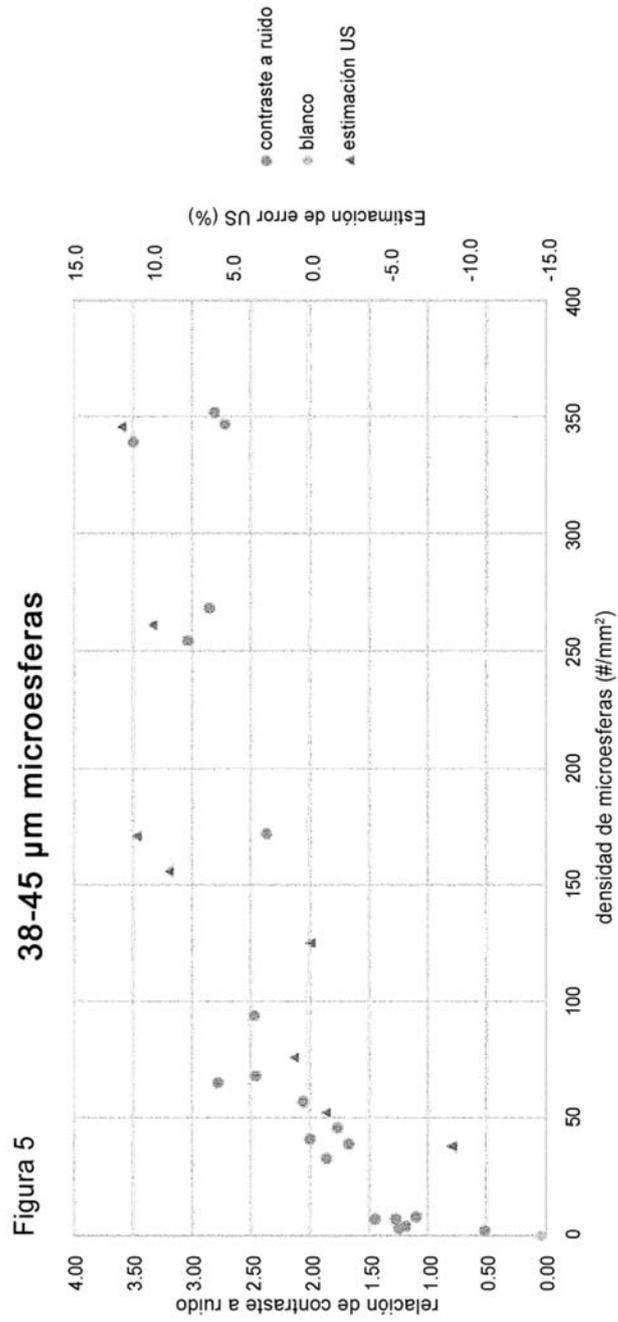
11. Un método para preparar un dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende:
- 5 - proporcionar un dispositivo médico, y
- recubrir dicho dispositivo con micropartículas sólidas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mida entre 10 y 45 μm y la densidad de dichas micropartículas en la superficie de dicho dispositivo médico sea entre 45 y 450 partículas/ mm^2 .
- 10 12. Un método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho dispositivo está recubierto con micropartículas que son visibles mediante ultrasonido, de modo tal que el diámetro de al menos el 60% de dichas micropartículas en dicho dispositivo médico mide 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 .











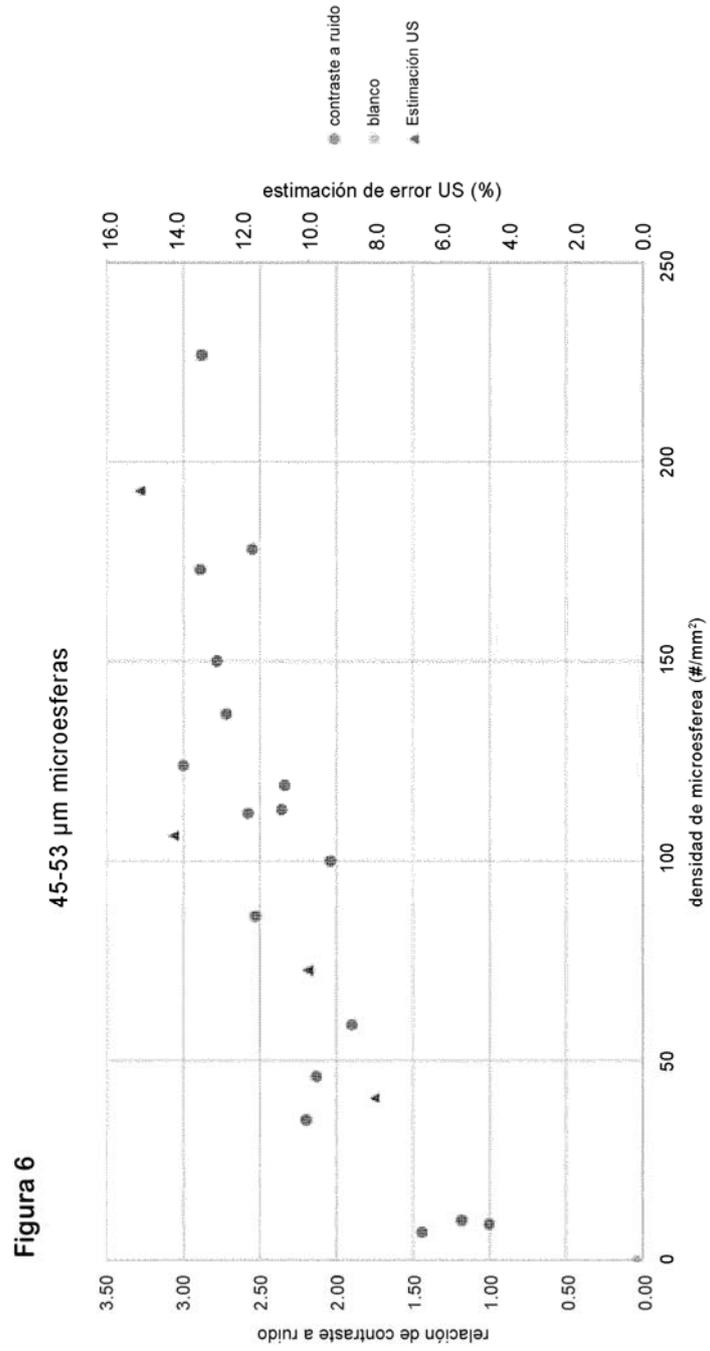
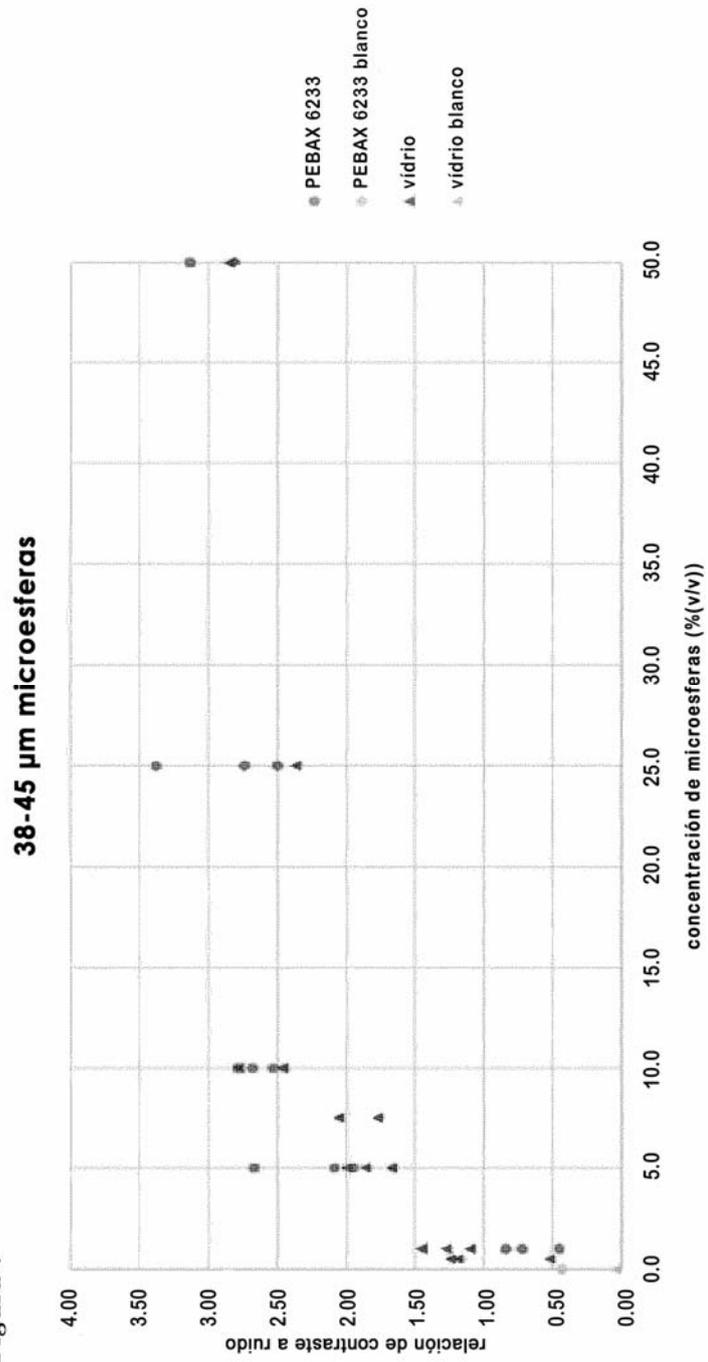
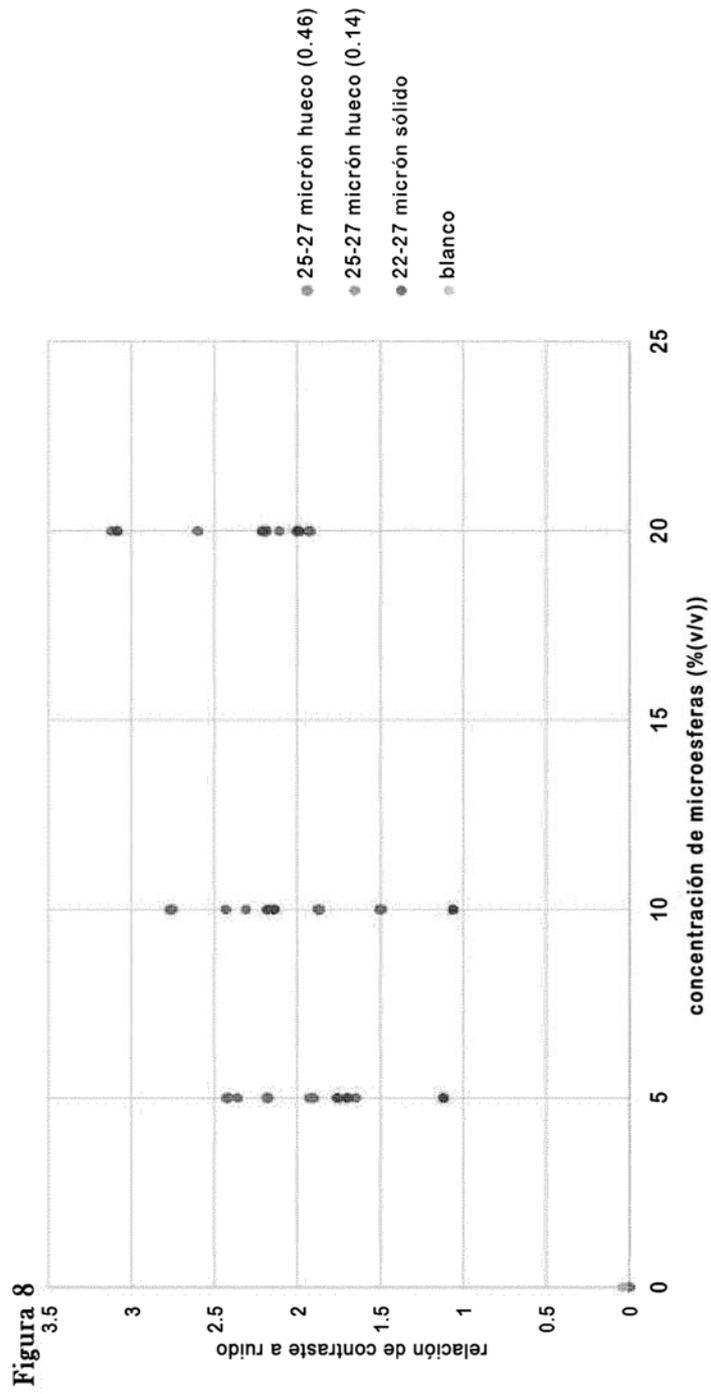


Figura 7





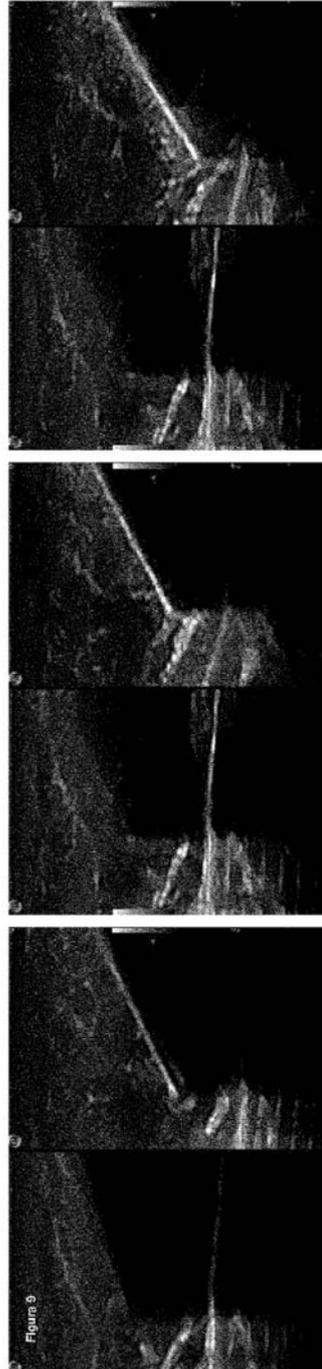


Figura 9

Figura 10

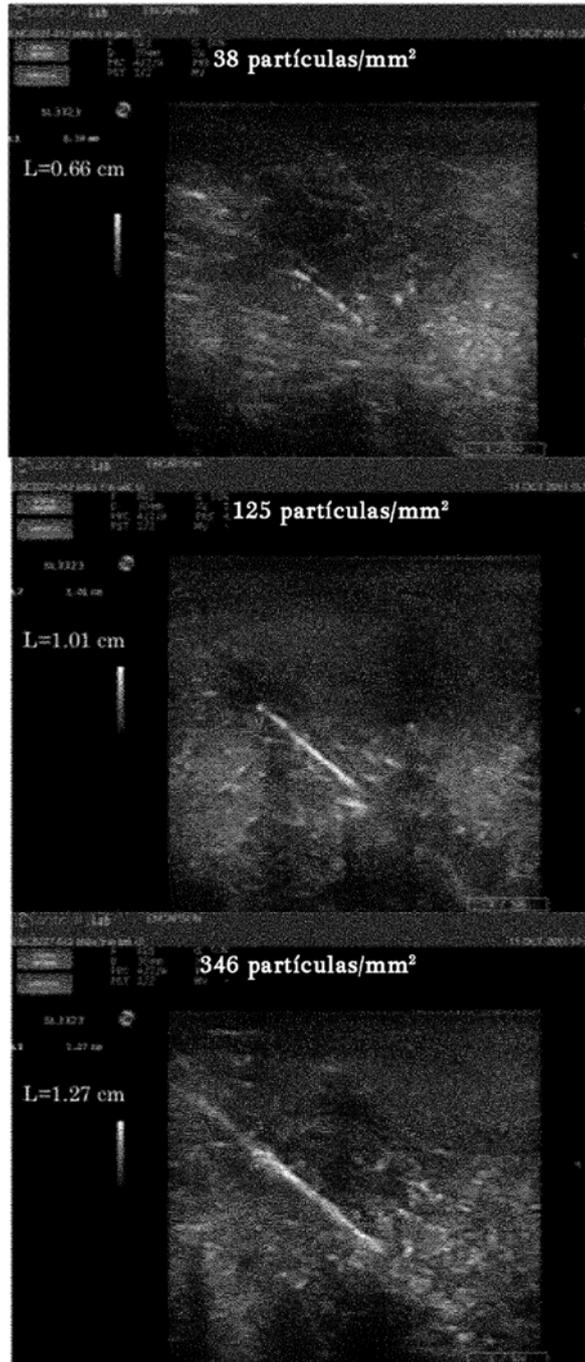


Figura 11 27-32 μm microesferas

