

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-514595

(P2017-514595A)

(43) 公表日 平成29年6月8日 (2017. 6. 8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 L 31/08 (2006.01)	A 6 1 L 31/08	4 C 0 8 1
A 6 1 L 31/14 (2006.01)	A 6 1 L 31/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)

(21) 出願番号 特願2016-565231 (P2016-565231) (86) (22) 出願日 平成27年4月30日 (2015. 4. 30) (85) 翻訳文提出日 平成28年12月13日 (2016. 12. 13) (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/059589 (87) 国際公開番号 W02015/166081 (87) 国際公開日 平成27年11月5日 (2015. 11. 5) (31) 優先権主張番号 14166695.8 (32) 優先日 平成26年4月30日 (2014. 4. 30) (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)	(71) 出願人 515117774 エンキャプソン・ペー・フェー オランダ・NL-7521・ペーアー・エ ンスヘーダー・ヘンゲローセストラート・7 05 (74) 代理人 100108453 弁理士 村山 靖彦 (74) 代理人 100110364 弁理士 実広 信哉 (74) 代理人 100133400 弁理士 阿部 達彦 (72) 発明者 リー・アイレス オランダ・NL-7521・ペーアー・エ ンスヘーダー・ヘンゲローセストラート・7 05内 最終頁に続く
---	--

(54) 【発明の名称】 エコー発生の改善のために不均一なコーティングを有する医療デバイス

(57) 【要約】

本発明は、最適な超音波画像を提供する、超音波検出のための改良された不均一な被覆を含む医療デバイスを提供する。そのようなデバイスを作成するための方法も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

超音波検出のための被覆を含む医療デバイスであって、前記被覆が超音波可視性を有する微粒子を含み、

前記被覆の少なくとも一部において、前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 10 から 45 μm であり、前記被覆の部分の表面積あたりの前記微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 であり、

前記被覆が不均一である、医療デバイス。

【請求項 2】

前記被覆が、表面の一部を空間的に選択的に覆うパターンとして設けられ、前記粒子が固体であり、ほぼ球形である、請求項 1 に記載の医療デバイス。

10

【請求項 3】

前記被覆が、前記医療デバイスの表面の隣接する被覆部または非被覆部よりも超音波可視性が高い 1 つ以上の部分を含む、請求項 1 または 2 に記載の医療デバイス。

【請求項 4】

前記被覆部分が、前記医療デバイスの表面の隣接部分よりも少なくとも 1.3 倍高く、より好適には少なくとも 1.5 倍高いコントラストノイズ比 (CNR) の値を有する、請求項 3 に記載の医療デバイス。

【請求項 5】

前記部分において、前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 22 から 45 μm であり、前記微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 であり、または、

20

前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 22 から 27 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 150 から 450 粒子/ mm^2 であり、または、

前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 27 から 32 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 70 から 450 粒子/ mm^2 であり、または、

前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 32 から 38 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 45 から 225 粒子/ mm^2 であり、または、

30

前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 38 から 45 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 45 から 150 粒子/ mm^2 であり、または、

前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 45 から 53 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 10 から 200 粒子/ mm^2 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項 6】

前記微粒子が、ポリマー、セラミック、ガラス、ケイ酸塩、有機材料、金属またはそれらのいずれかの組み合わせからなる群から選択された材料を含み、好適には、前記微粒子がガラスまたはケイ酸塩を含み、

40

好適には、前記被覆がポリマーからなる群から選択されたマトリックス材料を含む、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項 7】

前記被覆が、前記医療デバイスの表面の隣接する被覆部または非被覆部よりも超音波可視性が高い 1 mm 以上の幅を有する 1 つまたは複数のストリップを含む、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項 8】

前記医療デバイスが先端部を有し、前記被覆が、前記医療デバイスの表面の非被覆部と交互に配置された少なくとも 2 つのマーカーストリップを含み、隣接するマーカーストリップが異

50

なる超音波可視性を有する、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項 9】

前記被覆が少なくとも第 1 の被覆部及び第 2 の被覆部を含み、前記第 1 の被覆部における前記微粒子の平均表面密度が、前記第 2 の被覆部における前記微粒子の平均表面密度とは異なり、好適には前記第 2 の被覆部における前記微粒子の平均表面密度が、前記第 1 の被覆部における微粒子の平均表面密度よりも少なくとも 0.1 倍高く、例えば少なくとも 0.2 倍、少なくとも 0.4 倍、少なくとも 0.6 倍、少なくとも 0.8 倍、または少なくとも 0.9 倍高く、好適には前記第 1 の被覆部及び前記第 2 の被覆部のそれぞれが、少なくとも 0.010 mm^2 、少なくとも 0.1 mm^2 、または少なくとも 1 cm^2 の面積を有する、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の医療デバイス。

10

【請求項 10】

前記被覆が少なくとも第 1 の部分と第 2 の部分とを含み、前記部分のそれぞれが、好適には少なくとも 0.01 mm^2 、好適には少なくとも 10 mm^2 の面積を有し、前記部分が互いに隣接し、またはセパレータによって分離され、前記セパレータが、

前記医療デバイスの表面の非被覆部分、

ほぼ微粒子を含まない被覆部分、及び／または

1.5 よりも低いコントラスト雑音比を有する被覆部分、から選択され、

前記第 1 の部分及び前記第 2 の部分が、

—前記第 2 の部分が前記第 1 の部分の微粒子の表面密度の少なくとも 0.1 倍、例えば少なくとも 0.2 倍、少なくとも 0.4 倍、少なくとも 0.6 倍、少なくとも 0.8 倍、または少なくとも 0.9 倍である、微粒子の表面密度を有すること、

20

—前記第 1 の部分の微粒子が前記第 2 の部分の微粒子の少なくとも 1.2 倍、好適には少なくとも 1.5 倍高い、平均粒子の大きさの数を有すること、

—前記第 2 の部分が、10 から $45\text{ }\mu\text{m}$ 、より好適には 22 から $45\text{ }\mu\text{m}$ の直径を有する粒子の表面密度を有し、これが前記第 1 の部分のそのような粒子の表面密度よりも少なくとも 0.1 倍、例えば少なくとも 0.2 倍、少なくとも 0.4 倍、少なくとも 0.6 倍、少なくとも 0.8 倍、または少なくとも 0.9 倍高く、前記表面密度が前記医療デバイスの表面の mm^2 あたりの粒子の数で表されること、

の少なくとも 1 つの点において異なる、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医療デバイス。

30

【請求項 11】

第 1 の被覆部及び第 2 の被覆部において、以下の条件 A)、B)、C)、D)、E) 及び F) の 1 つ以上が適用され、前記第 1 の被覆部の条件が前記第 2 の被覆部の条件と異なり、前記条件が、

A) 前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 22 から $45\text{ }\mu\text{m}$ であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 10 から 1800 粒子/ mm^2 であり、好適には前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 であり、または、

B) 前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 22 から $27\text{ }\mu\text{m}$ であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 50 から 1800 粒子/ mm^2 であり、好適には前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 150 から 450 粒子/ mm^2 であり、または、

40

C) 前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 27 から $32\text{ }\mu\text{m}$ であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 25 から 650 粒子/ mm^2 であり、好適には前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 70 から 450 粒子/ mm^2 であり、または、

D) 前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも 60% の直径が 32 から $38\text{ }\mu\text{m}$ であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 50 から 275 粒子/ mm^2 であり、好適には前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が 45 から 225 粒子/ mm^2 であり、または、

50

E) 前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも60%の直径が38から45 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が10から250粒子/ mm^2 であり、好適には前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が45から150粒子/ mm^2 であり、または、

F) 前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも60%の直径が45から53 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が10から200粒子/ mm^2 である、

請求項1から9のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項12】

前記第1及び第2の部分がそれぞれ、セパレータによってシャフトの軸方向に互いに分離された医療デバイスのシャフトの曲面上のマーカーストリップである、請求項10または11に記載の医療デバイス。

【請求項13】

前記第1の部分が10から45 μm 、より好適には22から45 μm の直径を有する粒子の表面密度を有し、これが前記第2の部分のそのような粒子の表面密度よりも少なくとも1.2倍であり、前記表面密度が前記医療デバイスの mm^2 の表面あたりの粒子の個数である、請求項10から12のいずれか一項に記載の医療デバイス。

【請求項14】

前記粒子が固体であり、ほぼ球形である、請求項1、5及び8に記載の特徴を組み合わせて有する医療デバイス。

【請求項15】

請求項1から14のいずれか一項に記載の医療デバイスを作成するための方法であって、

医療デバイスを提供する段階と、

前記デバイスを、超音波可視性を有する微粒子を含む被覆で不均一に被覆する段階であって、前記被覆の少なくとも一部において、前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも60%の直径が10から45 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 である、方法。

【請求項16】

前記デバイスが超音波可視性を有する微粒子を含む被覆で被覆され、前記被覆の少なくとも一部において、前記医療デバイスにおける前記微粒子の少なくとも60%の直径が22から45 μm であり、前記医療デバイスの表面における前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 である、請求項15に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医療、物理学及びバイオテクノロジーの分野に関する。

【背景技術】

【0002】

患者の体内に例えば針またはカテーテルなどの医療デバイスを正確に配置するために、超音波画像法が広く使用されている。超音波画像法は、音波が物質間の界面から様々な方法で反射されることによる。通常の人間の聴覚で聞こえる範囲を超える、典型的には20 kHzから最大数ギガヘルツまでの周波数を有する超音波は、密度差のある領域で反射される。実際には、超音波を放出するトランスデューサが使用される。反射した音波の一部が、振動を電気的パルスに変えるトランスデューサによって検出される。これらの電気的パルスは処理されてデジタル画像に変換される。

【0003】

医療デバイスについての超音波画像法の使用は、当技術分野においてよく知られている。医療デバイスの超音波画像法の品質を向上させるために、そのようなデバイスの表面には典型的には溝が形成され、もしくはそうでなければ粗面化され、または超音波コーティ

10

20

30

40

50

ングがデバイスの表面の少なくとも一部に施される。例えば、特許文献 1 及び 2 は、部分的に球面の刻み目を有する表面を有し、または超音波信号を散乱する球面形状の粒子で被覆された表面を有するエコー発生医療デバイスについて記載している。特許文献 3 は、超音波信号を改善するための気泡または金属粒子の使用について記載している。キャビティまたは気泡を含むエコー発生材料の使用は特許文献 4 に記載されており、特許文献 5 及び 6 は、超音波で見ることができる泡を発生させる気泡発生手段を有する医療機器について記載している。さらに、特許文献 7 は、気体を捕捉する構造を有するエコー発生表面を開示しており、捕捉された気体によって、デバイスを超音波によって見ることができる。

【0004】

特許文献 8 は、気体で満たされたコアを閉じ込めるメンブレンを含む超音波被覆について記載している。特許文献 9 及び 10 は、複数のボイド空間もしくはガラス微小球体粒子、またはその両方を有するポリマーマトリックスを含むエコー発生層を使用する。特許文献 11 は、微粒子を含むポリマー気体／液体を含む潤滑性エコー発生被覆について記載している。特許文献 12 は、気体で満たされた微粒子をコントラスト因子として含むマトリックス材料からなる、デバイスの超音波可視性を改善する被覆について開示している。実施例において、カニューレが被覆でディップコートされた。特許文献 13 は、多孔質ポリマー材料を含むエコー発生デバイスおよび多孔質粒子を有する被覆層を含むデバイスに関する。

【0005】

蛍光透視法において、カテーテルシャフトの先端部に配置された金または白金からなる短く薄い壁のチューブであるマーカーバンドが使用されることがある。このようなマーカーバンドは、超音波画像法には適していない。

【0006】

超音波可視性を向上させるための粗面化された面の使用は、粗面が典型的には患者の体内でデバイスを移動させるためにより大きな力を必要とし、超音波可視性の向上も限られたものであるため、患者に不快感を与える危険性の増加を伴う。超音波可視性を向上させるための気泡の使用は、形成される気泡の濃度及び大きさの制御が困難であり、被覆ごとの変動につながり、最適な超音波画像取得の被覆を得ることがより困難になるという欠点を有する。

【0007】

従って、エコー発生粒子の使用が好ましい。微粒子で超音波画像法を行うための様々な代替手段が利用可能であるが、得られた超音波画像の可視性（すなわち精度）を向上することが有利である。そのため、本発明の目的は、超音波検出のための改善された被覆を提供することである。さらなる目的は、超音波画像法を用いてその位置及び配向のより良好な決定を提供する医療デバイスを提供することである。これは、超音波画像法を用いる場合には、デバイスの体内における位置及び配向のより正確な、及び／またはより簡単な決定を提供することを含む。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献 1】米国特許第 5 2 8 9 8 3 1 号明細書

【特許文献 2】米国特許第 5 0 8 1 9 9 7 号明細書

【特許文献 3】国際公開第 0 0 / 0 5 1 1 3 6 号

【特許文献 4】欧州特許出願公開第 0 6 2 4 3 4 2 号明細書

【特許文献 5】国際公開第 9 8 / 0 1 8 3 8 7 号

【特許文献 6】国際公開第 0 0 / 0 6 6 0 0 4 号

【特許文献 7】米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 0 7 7 9 4 8 号明細書

【特許文献 8】米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 7 4 4 0 6 号明細書

【特許文献 9】欧州特許出願公開第 1 1 1 8 3 3 7 号明細書

【特許文献 10】米国特許第 6 5 0 6 1 5 6 号明細書

- 【特許文献 1 1】米国特許出願公開 2 0 0 9 / 0 3 1 8 7 4 6 号明細書
【特許文献 1 2】国際公開第 2 0 1 2 / 1 4 8 2 6 5 号
【特許文献 1 3】米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 1 5 1 7 9 6 号明細書
【特許文献 1 4】米国特許第 5 9 2 1 9 3 3 号明細書
【特許文献 1 5】国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 9 7 6 1 号

【非特許文献】

【0 0 0 9】

【非特許文献 1】Couture et al, Ultrasound in Medicine and Biology, Vol. 32, No. 8, pp. 1247-1255, 2006

【非特許文献 2】Song et al, Applied Optics, Vol. 43, No. 5 (2004); 1053-1062

10

【非特許文献 3】Baldelli et al, Eur. Radiol. 19 (2009); 2275-2285

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 1 0】

本発明は、1つの態様として、医療デバイスの少なくとも一部におけるエコー発生粒子の少なくとも 60% が 10 から 45 μm の間の直径を有し、デバイスの表面におけるエコー発生微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 であれば、超音波画像が改善されるという知見を提供する。これは例えば、10 から 45 μm の直径を有する粒子が使用される場合に、45 から 450 粒子/ mm^2 の密度で、被覆された物体の少なくとも一部の可視性が良好になり、その一方で典型的には密度がより高くまたはより低いと物体の大きさの望ましくない偏差を有する画像になるという例から明らかである。従って、物体の少なくとも一部の可視性は、45 から 450 粒子/ mm^2 の密度が使用される場合に最良である。1つの好適な実施形態において、医療デバイスは少なくとも部分的にエコー発生粒子で被覆され、医療デバイスにおけるエコー発生微粒子の少なくとも 60% が 22 から 45 μm または 25 から 45 μm の直径を有し、デバイスの表面におけるエコー発生微粒子の密度が 34 から 450 粒子/ mm^2 または好適には 60 から 450 粒子/ mm^2 である。

20

【0 0 1 1】

本発明において、これは、不均一な被覆に適用される。被覆は互いに異なる部分を有してもよく、及び／または医療デバイスの表面全体を覆わなくてもよい。これは、有利には超音波画像におけるデバイスの様々な部分、特にそのような部分の間のコントラストを提供することができる。そのようなコントラストは、医療デバイスの配向のより良好な可視性を提供することができる。これは、デバイスの位置決定を改善するために使用することができる。従って、被覆は、不均一に適用される。例えば、被覆がデバイスの表面全体を覆わないように、被覆は空間選択性を有して適用可能である。さらに、または代替的に、異なる被覆部分は異なる超音波可視性を有してもよい。不均一な被覆は典型的には医療デバイスの表面に対して同一平面上にある表面において不均一である。さらに、被覆は厚さに渡って不均一であってもよく、または厚さに渡って均一であってもよい。

30

【0 0 1 2】

被覆の不均一な態様は、好適には異なる被覆部分のエコー発生の差、より具体的にはコントラスト雑音比 (CNR) として表されるような超音波可視性を伴う。そのような差は、好適には被覆で適用される微粒子を伴う差によって得られる。例えば、微粒子の直径、形状及び／または組成は、被覆の様々な部分の間で異なってもよく、さらに、または代替的に、各部分はデバイスの微粒子の表面密度の点で異なってもよい。

40

【0 0 1 3】

本明細書で用いられるように、「被覆の一部」または「被覆部分」とは、被覆の異なる副層よりもむしろ医療デバイスの表面の異なる部分に適用される被覆の部分の指す。従って、この用語は被覆の表面部分を指す。表面部分は、医療デバイスの表面上の位置の点で異なり、被覆の厚さに沿った位置において異なるのではなく、または被覆の厚さに沿った位置のみにおいて異なるのではない。典型的には、部分は少なくとも 0.010 mm^2 もしくは少なくとも 1 mm^2 、例えば少なくとも 10 mm^2 、もしくは少なくとも 50 mm^2

50

²、もしくはすくなくとも 1 cm^2 、もしくは少なくとも 50 mm^2 の表面積を有することができ、または少なくとも 0.10 mm 、もしくは少なくとも 1.0 mm 、もしくは少なくとも 10 mm の少なくとも1つの寸法を有することができる。そのような大きさを有する部分は、超音波可視性と関連があり、大きさは被覆におけるランダムなばらつきから区別する。

【0014】

従って、粒子の大きさの分布、粒子密度及び、被覆の少なくとも一部について特定されるその他の被覆特性は、表面全体を覆わない被覆の場合には、好適には被覆全体を指す（したがって、好適には、被覆で覆われた医療デバイスの全ての部分を指す）。これは、具体的には表面にパターンを有して、特に空間選択性パターンを有して適用された被覆を有する医療デバイスに関する場合である。デバイスの表面全体を覆う被覆またはパターン状に適用されない被覆の場合には、好適な粒子寸法分布、粒子密度及び被覆の少なくとも一部について特定されるその他の被覆特性は、被覆の表面部分を指す。この場合、被覆の一部のみが特定の特性を有する変動は特に予測され、従って被覆はこれらの特性を有さない追加的な部分を含む。これは、同様に、本質的であり好適な粒子寸法分布、粒子密度及びその他の被覆特性に対して適用する。

【0015】

互いに異なる被覆の部分の場合、その部分は具体的にはデバイスの表面の異なる部分に適用される被覆の部分でありうる。これは、被覆層、すなわち同じ表面上に適用されるが被覆の厚さに関して異なる位置を有する被覆部分の間の違いに渡ることが好適である。

【0016】

被覆の不均一性の態様は、デバイスの超音波画像において可視であるパターンを有するデバイスを提供するために使用可能である。非常に好適なパターンは、好適にはストリップの形態である、デバイスの表面の隣接する被覆部分または非被覆部分と比較して大きな、または小さなエコー発生性を有する被覆部分を含む。そのようなストリップは、例えば 0.010 mm 以上、または 0.10 mm 以上、 1 mm 以上、 5 mm 以上、 10 mm 以上、例えば最大 40 mm または最大 10 mm またはそれより大きな幅を有してもよい。ストリップの長さは例えばストリップの幅の少なくとも2倍、例えば幅の少なくとも5倍である。軸に沿って細長い部分を含む細長い医療デバイスの場合、ストリップは例えば軸に対して平行または垂直に適用されてもよい。一般的に円筒形の部分（ステントシャフト、針、カテーテルチューブ、カニューレを含むがそれに限定されない）を有する医療デバイスの場合、ストリップは好適には円筒状の曲面を有する表面の周りに半径方向に延設するバンドとして適用される。そのような場合、マーカーバンドの幅はデバイスの軸方向にある。そのようなマーカーバンドは、そのようなデバイスの部分の軸方向の区画を形成しうる。

【0017】

好適には被覆は、医療デバイスの表面の隣接する被覆部分または非被覆部分よりも高い超音波可視性を有する、ストリップなどの1つ以上の部分を含み、好適にはストリップはマーカーバンドである。好適には、被覆部分は、医療デバイスの表面の隣接する部分よりも少なくとも1.3倍高く、より好適には少なくとも1.5倍高く、または少なくとも1.8倍高いコントラスト雑音比（CNR）を有する。この部分は例えば曲面上に適用可能である。

【0018】

マーカーバンドは半径方向の区画（それぞれがデバイス表面の半径方向の部分の覆い、マーカーバンドはデバイスの周囲に渡って連続的でない）を含んでもよく、らせん状に適用されてもよい。

【0019】

本発明の1つの態様のマーカーバンドは、放射に対して不透明なマーカーバンドとして従来からあるように配置されうる。マーカーバンドは例えばデバイスの遠位端からある距離、例えば遠位端から少なくとも 0.10 mm 、少なくとも 1.0 mm または1から10

10

20

30

40

50

cmの位置に配置可能である。しかし、遠位端も被覆可能であり、例えばマーカースバンドはデバイスの遠位端または先端部まで延設可能である。

【0020】

医療デバイスの異なる部分／位置の間を区別することができるように、超音波可視性を変化させることができる。例えば、医療デバイスが針またはカテーテルを含む場合、好適には先端部は体内で素早く検出することができるように高い超音波可視性を有する被覆で被覆される。それでもなお、高い超音波可視性は信号の過大評価を引き起こす可能性があり、そのため、臨床医がより良好に体内の針の位置を判断することができるように、好適には針またはカテーテルのシャフトはさらに最適なエコー発生性を有するマーカースバンドを有して提供される。これは、距離を測定または推測することができ、デバイスの配向を決定でき、デバイスのその他の部分及び周囲の組織を区別可能であるという点を利点として提供する。最適なエコー発生性を有するマーカースバンドについて過大評価がないため、これらのマーカースバンドの実際の幅及びそれらの間の距離は正確に超音波画像で見ることのできる距離に対応させることができる。これによってデバイスの正確な位置決定が可能となり、空間的な測定が可能となる。表面上の粒子のエコー発生性または密度が低すぎる場合には同様に過小評価が発生する可能性があり、これも表面上の粒子の最適なエコー発生性及び密度を有するマーカースバンドを用いることによって対処可能である。デバイスの1つの部分とデバイスのその他の部分との間をより良好に区別するために、いくつかの部分は好適には超音波可視性の変動を有する。例えば、針またはカテーテルの先端部は好適には高い超音波可視性を有し、シャフトに沿った複数のマーカースバンドであって、各マーカースバンドが先端から遠い位置になるほど超音波可視性が下がる、マーカースバンドを有する。明瞭な境界を有する（高いコントラスト差を有する）マーカースバンドを有することができるように、マーカースバンドは好適には非被覆部分によって空間的に分離される。

【0021】

これは、デバイスの1つの部分をデバイスの他の部分と区別する必要のあるその他の円筒形及び非円筒形の医療デバイスにも適用可能である。

【0022】

その他の好適なパターンはストライプ、ドット、パッチ、チェス盤状パターン、ブロック、三角形、及び矢印や格子などのようなその他多くのパターンを含む。そのようなパターンは、被覆部分と非被覆部分との間、異なるエコー発生特性を有する被覆の隣接する部分の間、非被覆部分によって分離された被覆部分の間、及びそれらの組み合わせで得ることができる。好適な例は、環状医療デバイス上の被覆領域であり、被覆領域は被覆されていない部分によって空間的に分離される。三角形を、例えば環状デバイス上で用いることができる。三角形及び矢印は、特定の方向を理解でき、デバイスの配向の可視性を向上させることができることを利点として提供しうる。好適には、医療デバイス、好適には超音波反応性医療デバイスは先端部を有し、被覆は医療デバイスの表面の非被覆部分と交互に配置された少なくとも2つのマーカースバンドを含み、隣接するマーカースバンドは異なる超音波可視性を有する。好適には被覆は少なくとも3つのマーカースバンドを含み、マーカースバンドは表面の非被覆部分によって分離され、非被覆部分と交互に配置される。好適には、医療デバイスはシャフト及び、先端部からシャフトに沿って超音波可視性が減少または増加する、好適にはシャフトに沿って先端部から減少する、好適には微粒子の表面密度が減少する3つの隣接するマーカースバンドを含む被覆を有する。

【0023】

好適には、隣接するマーカースバンド（または非被覆部分によって分離されているか否かに関わらず任意の隣接する被覆部分）の間の微粒子の平均表面密度の差は少なくとも10粒子/mm²、より好適には少なくとも20粒子/mm²、さらにより好適には少なくとも50粒子/mm²、少なくとも90粒子/mm²、または少なくとも100粒子/mm²である。

【0024】

特に、先端部からシャフトに沿って超音波可視性が（CNRとして）減少するマーカース

バンドが好適である。好適には、3つの隣接するマーカーバンドは、微小球体の異なる質量濃度を有する被覆製剤を用いて作成される。代替的に、マーカーバンドは、異なる時間（同一の流量で）スプレー被覆で適用可能であり、より一般的には、表面積あたりの異なる被覆量を適用することができる。好適には、マーカーバンドは先端部からシャフトに沿った方向に隣接するマーカーバンドについて微小球体濃度を減少させて適用される。

【0025】

好適な医療デバイスにおいて、被覆は、少なくとも第1及び第2の部分を含み、この部分のそれぞれにおいて、微粒子の少なくとも60%の直径が22から45 μm または25から45 μm であり、微粒子の表面密度が医療デバイスの表面の mm^2 あたり45から450粒子であり、第1の部分の微粒子の平均表面密度が第2の部分の表面密度の少なくとも1.25倍、より好適には少なくとも1.5倍、さらに好適には少なくとも2倍、少なくとも3倍または少なくとも4倍であり、好適にはこの部分のそれぞれが少なくとも0.010 mm^2 、少なくとも1.0 mm^2 、または少なくとも1 cm^2 の面積を有する。本明細書において、平均表面密度はその部分における医療デバイスの表面の mm^2 あたりの粒子の数を指す。これは、その部分における1つまたは複数のサンプルの位置において粒子の数を計数することによって決定可能である。サンプルの位置が異なる寸法（面積）を有する場合には、平均は各サンプル位置の面積に基づく。

【0026】

好適な医療デバイスにおいて、被覆は少なくとも第1の被覆部分及び第2の被覆部分を含み、第1の被覆部分における微粒子の平均表面密度（デバイスの表面積あたりの粒子の数）は、第2の被覆部分の微粒子の平均表面密度と異なり、好適には第2の被覆部分の微粒子の平均表面密度は第1の被覆部分の微粒子の平均表面密度の少なくとも0.1倍であり、例えば第1の被覆部分の平均表面密度の少なくとも0.2倍、少なくとも0.4倍、少なくとも0.6倍、少なくとも0.8倍、または少なくとも0.9倍であり、特に第1の被覆部分の平均表面密度よりも数倍高い。好適には第1の被覆部分及び第2の被覆部分はそれぞれ、少なくとも0.010 mm^2 、少なくとも0.10 mm^2 または少なくとも1 cm^2 の面積を有するが、少なくとも1.0 mm^2 も可能である。

【0027】

好適な医療デバイスにおいて、被覆は少なくとも第1の部分と第2の部分とを含み、任意選択的にさらに少なくとも第3の部分を含み、これらの部分のそれぞれは任意選択的に少なくとも0.010 mm^2 または少なくとも10 mm^2 の表面を有し、これらの部分は互いに隣接し、またはセパレータによって分離され、このセパレータは、

—医療デバイスの表面の非被覆部分（これは最も好適である）、
—ほぼ微粒子を含まない被覆部分、及び／または
—1.5、好適には1.1もしくはそれよりも低いコントラスト雑音比を有する被覆部分、

から選択され、第1の部分及び第2の部分は、

—第2の部分が第1の部分の微粒子の表面密度の少なくとも0.1倍の微粒子の表面密度、例えば第1の部分の微粒子の表面密度の少なくとも0.2倍、少なくとも0.4倍、少なくとも0.6倍、少なくとも0.8倍、または少なくとも0.9倍、特に第1の部分の密度よりも数倍高い微粒子の表面密度を有すること、

—第1の部分の微粒子が第2の部分の微粒子よりも少なくとも1.2倍、好適には少なくとも1.5倍大きな平均粒子寸法の数有すること、

—第2の部分が10から45 μm 、より好適には22から45 μm または25から45 μm の直径を有する粒子の表面密度を有し、これは第1の部分のそのような粒子の表面密度よりも少なくとも0.1倍、例えば第1の部分のそのような粒子の表面密度よりも少なくとも0.2倍、少なくとも0.4倍、少なくとも0.6倍、少なくとも0.8倍、または少なくとも0.9倍高いこと、

の少なくとも1つまたは好適には全ての点で異なっており、表面密度は医療デバイスの表面の mm^2 あたりの粒子の数で表される。これにより、患者内でデバイスを位置決定する

10

20

30

40

50

ことを支援することができる、超音波画像の明瞭なパターンを利点として提供する。

【0028】

さらに好適な医療デバイスは、第1の被覆部分及び第2の被覆部分において、以下の条件A)、B)、C)、D)、E)及びF)の1つ以上が適用され、第1の被覆部分についての条件が第2の被覆部分についての条件とは異なる状態で提供されるデバイスである。

A) 医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が22から45 μm または25から45 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が10から1800粒子/ mm^2 、好適には医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 であること、または

B) 医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が22から27 μm または25から27 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が50から1800粒子/ mm^2 であり、好適には医療デバイスの表面における微粒子の密度が150から450粒子/ mm^2 であること、または

C) 医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が27から32 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が25から650粒子/ mm^2 であり、好適には医療デバイスの表面における微粒子の密度が70から450粒子/ mm^2 であり、または

D) 医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が32から38 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が50から275粒子/ mm^2 であり、好適には医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から225粒子/ mm^2 であり、または

E) 医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が38から45 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が10から250粒子/ mm^2 であり、好適には医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から150粒子/ mm^2 であり、または

F) 医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が45から53 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が10から200粒子/ mm^2 である。

【0029】

好適には、第1及び第2の部分はそれぞれ医療デバイスのシャフトの曲面上のマーカーストリップであり、セパレータによってシャフトの軸方向に、好適にはシャフトの軸の方向に少なくとも1mm、少なくとも5mm、または少なくとも10mmだけ互いに分離される。そのような分離により、マーカーストリップ及びデバイスの配向の認識が容易になる。

【0030】

好適には、第2の部分は、10から45 μm 、より好適には22から45 μm 、または25から45 μm の直径を有する粒子の表面密度を有し、これは、第1の部分のそのような粒子の表面密度より少なくとも0.1倍高く、例えば少なくとも0.2倍、少なくとも0.4倍、少なくとも0.6倍、少なくとも0.8倍、または少なくとも0.9倍高い。これにより、各部分間のコントラストが良好になり、そのためデバイスの配向を超音波画像の中で明確にみることができる。全ての表面密度は被覆によって、または被覆部分によって覆われる医療デバイスの表面の mm^2 あたりの粒子の数で表すことができる。

【0031】

本明細書で使用されるように、超音波で測定された物体の可視性（物体の超音波可視性とも呼ばれる）は、この物体の正確な位置を決定することができる精度として定義される。そのため、可視性は得られる超音波画像の精細度またはシャープネスに比例する。画像がより精細に（よりシャープに）なれば、使用者はより良好に物体の位置を決定することができ、そのため、物体の可視性がより良好になる。興味深いことに、0.1から100%の表面充填（100%の表面充填は、可能な中で最も高い、すなわち面内で球状粒子の六方最密が達成される）に概略的に対応する、試験された0から1800微小球体/ mm^2 の密度範囲では、最適な値を超える表面密度、すなわち反射率を有する物体は、超音波の下での物体の大きさの過大評価を引き起こす。そのため、超音波の反射率がより高いことは、常に医療物体の可視性を向上させることとはならない。対照的に、発明者は、粒子

の大きさに依存する、最適な粒子密度が存在することを発見した。密度が高すぎれば、反射率は増大するが、超音波画像が物体の大きさの過大評価をもたらすこととなるために、デバイスの正確な位置を決定する使用者の能力は低下することとなる。物体と環境との間の境界はより不明瞭となり、それによって物体の可視性が低下する。粒子密度が低すぎれば、これは信号及び物体の大きさの過小評価を引き起こすであろう。

【0032】

いかなる理論にも束縛されることを望むことなく、表面上の粒子の数が増大すると、より多くの超音波が散乱され、トランスデューサに戻り、反射率の増加につながると考えられる。粒子密度が低い場合、この反射率の増加は、周囲の媒体の信号と比較して超音波装置のスクリーン上で、被覆されたデバイスの信号のコントラスト雑音比を増大させ、画像のシャープネスも増大させ、スクリーン上の超音波画像の向上につながる。しかし、粒子の数が最適点を過ぎて増加すると、散乱はさらに増加するがデバイスの超音波画像は大きくなって画定性が低下し、スクリーン上で画定性の低い、またはよりシャープでない画像につながる。これは、デバイスの大きさの過大評価、超音波アーティファクトの存在及び使用者にとってより画定性の低い超音波画像につながる。この結果は、デバイスの準最適な画像である。

【0033】

本発明のこの発見は、当該技術分野の一般的な教示とは対照的である。例えば、非特許文献1において、Coutureらは、表面の微粒子の信号の改善または反射率を予測するための2つの数学的モデルを記載している。いわゆる層モデルでは、超音波粒子は表面を覆う、粒子直径に相当する厚さを有する連続的な膜として見られる。このモデルによれば、反射率は膜の厚さ（粒子の大きさ）のみに依存し、粒子密度には依存しない。Coutureらによって提案された2番目の数学的モデルでは、表面濃度が低い場合、超音波放射の応答は、占められるすべての位相で、全ての粒子の個別の衝撃応答の和としてモデル化される。Coutureらの文献の第1249ページの数式(5)から、このモデルによれば反射率は超音波粒子の表面密度に比例することは明らかである。次いで、実験データは、これが特に最大200%（Coutureらの5 μm の粒子が使用される場合に最大70000粒子/ mm^2 の粒子密度を大まかに伴う）の合流分離（表面充填）の場合であることを示している。実際的な理由から、そのような高い粒子密度は、表面にそのような大量の粒子を結合させることが困難になるため、通常医療デバイスには使用されない。そのため、Coutureらはエコー発生粒子の超音波反射率を調べたのみであり、反射率と最大70000粒子/ mm^2 の粒子密度との間の線形的な関係を教示している。しかし、Coutureらの文献で実現されていないのは、超音波粒子の反射率の大きさが、患者内のデバイスの可視性と常に相関するわけではないという、本発明の発見である。本発明は、反射率が高すぎると、実際には超音波画像の品質の喪失により可視性が低下するという発見を提供する。本発明によれば、反射率が高すぎると、信号の広がり及びアーティファクトが現れ始め、使用者が見る超音波画像は精細度が低下する（シャープでなくなる）。この場合、使用者は、デバイスの大きさを過大評価し、精度を失うこととなる。そのため、本発明は、改善された超音波可視性を有する被覆された医療デバイスを提供する。エコー発生粒子の直径及び密度は、改善された可視性を有する超音波画像を得ることができるように調整され、これは、使用者が体内のデバイスの位置を正確に決定することができるようになることを意味する。

【0034】

従って、本発明は、1つの態様において、超音波検出のための被覆を含む医療デバイスを提供し、この被覆は、超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が10から45 μm であり、被覆部分の表面積あたりの医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 であり、被覆が不均一である。そのため、医療デバイスは少なくとも部分的に被覆で被覆される。被覆は、45から450粒子/ mm^2 の表面密度を有する超音波可視性の微粒子を含む少なくとも一部を含み、微粒子の少なくとも60%は10から45 μm の直

径を有する。デバイスは、任意選択的に他の被覆部を含むことができ、例えば粒子は異なる直径及び／または表面密度を有する。例えばデバイスはさらに、450から1800粒子/mm²または500から1800粒子/mm²を超える被覆部を含んでもよく、または微粒子の少なくとも60%が10μm未満または45μmを超える大きさ、例えば1.0から9.0μmまたは46から53μmの大きさを有する部分を含んでもよい。デバイスはさらに、被覆されていない部分（0粒子/mm²の表面密度を有する）を含んでもよい。

【0035】

好適には、この医療デバイスの被覆の少なくとも一部における微粒子の少なくとも65%は、10から45μmの直径を有する。より好適には、医療デバイスの被覆の少なくとも一部において微粒子の少なくとも70%または少なくとも75%が、10から45μmの直径を有する。より好適には、医療デバイスの被覆の少なくとも一部において微粒子の少なくとも80%、少なくとも85%または少なくとも90%が、10から45μmの直径を有する。最も好適には、医療デバイスの被覆の少なくとも一部において微粒子の少なくとも95%が10から45μmの直径を有する。10から45μmの直径を有する粒子の比率を高くし、被覆の少なくとも一部において45から450粒子/mm²の表面密度で、不均一な被覆と組み合わせて用いることによって、医療デバイスの最適な可視性が得られる。1つの特定の好適な実施形態において、超音波検出のための被覆を含む医療デバイスが提供され、この被覆は、超音波可視性を有する微粒子を含む被覆の少なくとも一部を含み、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%（好適には少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%）の直径が22から45μm、25から45μm、20から25μm、または25から40μmであり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が、被覆の少なくとも一部において45から450粒子/mm²である。別の好適な実施形態において、この密度は被覆の少なくとも一部において60から450粒子/mm²である。さらに、この粒子の大きさ及び密度は、被覆全体の平均について粒子の大きさの分布及び密度について好適である。

【0036】

好適には、個別の粒子の少なくとも60%の直径の大きさは、被覆の少なくとも一部において10から45μmの間でランダムに分布される。他の実施形態において、個別の粒子の少なくとも60%の直径の大きさは22から45μm、20から45μmまたは25から45μmの間でランダムに分布される。また、より狭いサブ範囲内の直径の大きさの粒子をより高い比率で有する粒子の混合物を使用することも可能である。例えば、1つの好適な実施形態は、医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が22から27μm、20から27μm、または25から30μmである部分を少なくとも有する、本発明に従う医療デバイスを提供する。任意選択的に、そのような部分は、50から450粒子/mm²または450から1800粒子/mm²の間の粒子密度の部分を、45から450粒子/mm²の表面密度を有する部分と組み合わせて有する。150から450粒子/mm²の粒子密度は、その部分の最適な可視性を提供し、そのため好適である。さらにより好適には、この粒子密度は最適な可視性のために150から300粒子/mm²である。

【0037】

そのため、1つの実施形態は、少なくとも一部が超音波検出のための被覆で被覆された医療デバイスを提供し、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が22から27μm、20から25μm、または25から30μmであり、医療デバイスの表面における微粒子の密度は50から450粒子/mm²または450から1800粒子/mm²であり、45から450粒子/mm²の表面密度を有する部分と組み合わせられる。好適には、150から450粒子/mm²、より好適には150から300粒子/mm²である。好適には、医療デバイスの微粒子の少なくとも65%、より好適には少なくとも70%、より好適には少なくとも75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、22から27μm、

25から30 μm 、または20から25 μm の直径を有する。

【0038】

さらに他の実施形態において、医療デバイスは、少なくとも超音波粒子を含む被覆で被覆された部分において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が27から32 μm である。そのような部分について、粒子密度は例えば45から450粒子/ mm^2 、25から45または450から650粒子/ mm^2 である。70から450粒子/ mm^2 の粒子密度は、27から32 μm の粒子の大きさと、70から450粒子/ mm^2 の密度の組み合わせにより、体内の医療デバイスの部分の可視性が向上するため、特に好適である。さらにより好適には、粒子密度は最適な可視性のために、80から300粒子/ mm^2 である。

10

【0039】

そのため、さらに、超音波検出のための被覆で少なくとも部分的に被覆された医療デバイスが提供され、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が27から32 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が、これらの部分において25から45、45から450または450から650粒子/ mm^2 、好適には70から450粒子/ mm^2 、より好適には80から300粒子/ mm^2 である。好適には、医療デバイスの微粒子の少なくとも65%、より好適には少なくとも70%、より好適には少なくとも75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、27から32 μm の直径を有する。

20

【0040】

さらに他の実施形態において、医療デバイスは超音波粒子を含む被覆で少なくとも部分的に被覆され、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が32から38 μm である。この場合、45から225粒子/ mm^2 の粒子密度は、32から38 μm の粒子の大きさ及び50から275粒子/ mm^2 の密度の組み合わせが適切であるため、特に好適である。45から225粒子/ mm^2 の密度により、体内の医療デバイスの可視性がさらに向上される。従って、さらに、超音波検出のための被覆を有する部分を少なくとも含む医療デバイスが提供され、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の密度は32から38 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度はこれらの部分において、50から275粒子/ mm^2 、好適には45

30

【0041】

さらに他の実施形態において、医療デバイスは超音波粒子で少なくとも部分的に被覆され、医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が被覆の一部において38から45 μm である。この場合、10から250粒子/ mm^2 の粒子密度が適している。45から150粒子/ mm^2 の粒子密度が、被覆の部分において38から45 μm の粒子の大きさ及び45から150粒子/ mm^2 の密度の組み合わせにより、デバイスの部分の可視性がさらに向上するため、特に好適である。

40

【0042】

従って、さらに、超音波検出のための被覆を有する部分を少なくとも含む医療デバイスが提供され、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が38から45 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度がこれらの部分において45から150粒子/ mm^2 である。好適には、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも65%、より好適には少なくとも70%、より好適には少なくとも75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、よ

50

り好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、38から45 μm の直径を有する。

【0043】

さらに他の実施形態において、医療デバイスは超音波粒子で被覆された部分を有し、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が45から53 μm である。この場合、10から200粒子/ mm^2 のこの粒子密度は、この部分のデバイスの可視性を向上するのに適している。

【0044】

本発明の発見は、粒子の量が良好な画像を提供することを示唆する、特許文献1及び2のような先行技術の教示とは対照的である。特許文献2（第6欄）及び特許文献1（第7欄）は、約5ミクロンの外形を有するガラスの微小球体が、1つの許容可能な選択肢であることを教示する。さらに、1から50ミクロンの一般的な大きさの範囲が挙げられている。特許文献11は、0.1から30 μm のエコー発生粒子の好適な大きさの範囲を開示している。さらに、特許文献9及び10は、20から200 μm 及び50から150 μm の一般的な大きさの範囲について記載している。そのため、先行技術文献によれば、エコー発生粒子の大きさはあまり重要ではない。さらに、粒子の大きさと最適な粒子密度との間の相関は、本発明によって提供されるようには提示されていない。粒子の大きさ及び粒子密度の特定の組み合わせが、体内の医療デバイスの超音波画像の可視性を向上させるというのが、この発見である。本明細書によって提供されるような最適な密度範囲及び粒子の大きさは、先行技術文献には開示も示唆もされていない。

【0045】

本発明に従う医療デバイスは、超音波可視性を有する1つ以上の様々な種類の微粒子を含む被覆で不均一に被覆可能である。そのような微粒子は当技術分野で知られている。適切な微粒子は例えば、ポリマー、セラミック、ガラス、ケイ酸塩、有機材料、金属からなる群から選択された材料またはそれらの任意の組み合わせを含み、またはそれらから形成される。1つの実施形態において、固体の微粒子が用いられる。他の選択肢は、流体で満たされた中空微粒子、好適には、気体で満たされた中空微粒子を含む。この気体は好適には空気、窒素、希ガス、炭化水素及び／またはフッ化物の気体を含む。1つの実施形態において、空気で満たされた粒子が使用される。好適には、微粒子はほぼ球体及び／または固体であり、特に中空ではないか、または気体で満たされておらず、好適にはポリマー、セラミック、ガラス、ケイ酸塩、有機材料、金属及びそれらの任意の組み合わせからなる。これは、被覆のマトリックスと整合する粒子の表面からの反射による良好なエコー発生性を提供することができる。

【0046】

1つの好適な実施形態において、エコー発生微粒子は、エコー発生微小球体である。1つの実施形態において、二重層及び多層と比較して表面の厚さ及び粗さを低減されるため、微粒子は単層として被覆の少なくとも一部に存在する。より粗さの低い表面は、典型的には患者の体内でデバイスを移動させるために必要な力が少ない。被覆がより薄いと、医療デバイスの特性に与える影響がより少ない。好適には、被覆は10から100 μm 、より好適には10から60 μm 、さらにより好適には20から50 μm の厚さで適用される。

【0047】

好適には、10から45 μm または22から45 μm の直径を有するエコー発生微粒子は、20から45もしくは25 μm 、または25から45もしくは30 μm の被覆の少なくとも一部において使用される。これは、粒子の少なくとも60%、好適には少なくとも65%、好適には少なくとも70%、好適には少なくとも75%、好適には少なくとも80%、好適には少なくとも85%、好適には少なくとも90%、及び最も好適には少なくとも95%が、被覆の少なくとも一部において10から45 μm または22から45 μm 、または20から45もしくは25 μm 、または25から45もしくは30 μm の直径を有することを意味する。従って、粒子の大部分が記載される直径範囲内の直径を有する限

り、ある程度の変動が許容される。顕著に小さな粒子は、より低い超音波散乱能力を有し、エコー発生性が常に十分に向上するわけではなく、コントラスト雑音比が低すぎる人が多い一方で、顕著に大きな粒子は、非常に散乱効果が大きくなり、そのため医療デバイスの大きさの過大評価につながる人が多いため、医療デバイスを被覆するための被覆の少なくとも一部において、10から45 μm の直径を有するエコー発生微粒子が好適である。さらに、45 μm 未満の直径を有する粒子では、被覆された医療デバイスの部分は、典型的には、対象の体内で粗い表面を有するデバイスを動かす際に経験される抵抗に起因する、対象に対する不快感を避けることができるように十分滑らかである。

【0048】

本明細書では、医療デバイスは動物または人間の体内で使用可能である任意の種類のデバイスとして定義される。この医療デバイスは好適には、体内に挿入され、または埋め込まれることができる。好適には、そのような医療デバイスは、外科手術、治療及び／または診断で使用される道具である。外科手術用器具は当技術分野において周知である。医療デバイスの非限定的な例は、カテーテル、針、ステント、カニュレ、気管切開器、内視鏡、拡張器、チューブ、導入器、マーカー、探針、スネア、血管形成装置、トロカール、鉗子を含む。従って、本発明に従う医療デバイスは、好適にはカテーテル、針、ステント、カニュレ、気管切開器、内視鏡、拡張器、チューブ、導入器、マーカー、探針、スネア、血管形成装置、基準、トロカール及び鉗子からなる群から選択される。医療デバイスは、典型的にはガラススライドではない。典型的には、被覆が適用される表面はガラスの表面ではない。

【0049】

本明細書で使用されるように、超音波検出のための被覆は、人間又は動物の体によって許容される任意の被覆を含み、これは超音波の散乱によって可視化可能である微粒子を含む。典型的には、そのような被覆は、無毒性、低アレルギー性かつ安定的である生体適合性材料を含む。

【0050】

超音波（「超音波信号」または「超音波」とも呼ぶ）は、通常の人間の聴覚の可聴範囲を超える周波数の音圧波として定義される。典型的には、超音波は20 kHzを超える周波数を有する。医療デバイスの画像取得については、2 MHzから50 MHzの周波数を有する超音波が好適に使用される。

【0051】

本明細書で使用されるように、「超音波画像」という用語は、超音波を用いた物体の任意の種類の可視化を意味する。典型的には、反射された超音波は電気的パルスに変換され、処理されてデジタル画像に変換される。そのような画像は、超音波画像という用語で受け入れられる。

【0052】

微粒子は、本明細書では1000 μm 未満（好適には1 μm 以上、1000 μm 未満）の大きさを有する粒子として定義される。微粒子は、規則的な形状（例えば球状、楕円、立方体、平板、針）や不規則な形状などの任意の形状を有することができる。

【0053】

微小球体は、本明細書では1000 μm 未満、好適には500 μm 未満、典型的には1 μm を超える直径を有するほぼ球形の粒子として定義される。「ほぼ球形」という用語は、粒子は中心と表面の任意の点との間の距離が粒子の少なくとも70%、好適には少なくとも80%、最も好適には少なくとも90%において、互いに50%、より好適には30%異ならない限り、完全に球形である必要はないという事実を反映している。

【0054】

そうでないと明記するのでない限り、粒子の大きさは電子顕微鏡または光学顕微鏡で測定される。マトリックス内に埋め込まれた粒子の大きさは、電子顕微鏡で断面に基づいて決定することができる。粒子の大きさの分布において使用される際の微粒子のパーセンテージは、そうでないと明記するのでない限り、粒子の数としての個数の%を指す。

【0055】

粒子の表面密度は、光学画像分析で決定可能である。粒子の直径のランダムな分布は、正規分布を含む。

【0056】

単層は、単一層とも呼ばれるが、本明細書ではデバイスの表面における粒子の1粒子の厚さの層として定義され、これは、デバイスの表面に対して垂直な軸において平均が1粒子未満であることを意味する。二重層は、本明細書ではデバイスの表面において2粒子の厚さの層として定義され、これはデバイスの表面に対して垂直な軸において平均が2粒子未満であることを意味する。エコー発生微粒子は、本明細書では超音波を反射することが可能な微粒子として定義される。

10

【0057】

本発明に従う微粒子の直径は、本明細書では粒子の最大の大きさとして定義される。実際にはほぼ球状の粒子が好適であるが、粒子は必ずしも正確に球形である必要はない。

【0058】

所定の範囲の直径を有する微粒子は、本明細書では記載された範囲内にある直径を有し、下限値及び上限値を含む微粒子として定義される。例えば、10から45 μm の直径を有する微粒子は、10 μm の直径、45 μm の直径、またはその範囲内の任意の値の直径を有しうる。

【0059】

ケイ酸塩は、本明細書では SiO_2 及び／または SiO_4 の群、またはケイ酸もしくはシリカから得られる任意の塩を含む任意の化合物として定義される。

20

【0060】

本明細書で用いられるように、「ガラス」という用語は、液体状態まで加熱された場合にガラス転移を示す固体材料を指す。好適には、 SiO_2 を含むガラスであるシリカガラスが用いられる。典型的には、もっともありふれた種類のガラスであるソーダライムガラスが用いられる。これは、例えば SiO_2 、炭酸ナトリウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム及び／または酸化アルミニウムを含む。例えば石英、ホウケイ酸ナトリウムまたはその他のホウケイ酸ガラス、酸化鉛及び／またはアルミノシリケートなどのその他の種類のガラスを用いることもできる。

【0061】

「プラスチック」という用語は、高分子量の有機ポリマーを指す。プラスチックの非限定的な例は、ポリ(エーテルスルホン)、ポリイソシアネート、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、N-ビニルピロリドンのポリマーまたは共重合体(例えば、ブチルアクリレートとの共重合体)、ポリ(4-ビニルピリジン)、ポリアクリルアミド(例えば、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド))、ポリ(アミド-アミン)、ポリ(エチレンイミン)、酸化エチレン及び酸化プロピレンのブロック共重合体(例えば、ポリ(酸化エチレン-ブロック-酸化プロピレン)またはポリ(酸化エチレン-ブロック-酸化プロピレン-ブロック-酸化エチレン))、スチレンのブロック共重合体(例えば、ポリ(スチレン-ブロック-イソブチレン-ブロック-スチレン)またはポリ(ヒドロキシスチレン-ブロック-イソブチレン-ブロック-ヒドロキシスチレン))、ポリジアルキルシロキサン、多糖類、ポリスチレン、ポリアクリレート、ポリアルキルアクリレート(例えばポリメチルメタクリレートまたはポリ(2-ヒドロキシエチルメタクリレート))、ポリアルカン(例えば、ポリエチレン、ポリプロピレン及びポリブタジエン)、ポリ(エーテルケトン)(例えばポリ(エーテルケトン)またはポリ(エーテルエーテルケトン))、ポリエステル(例えばポリ(エチレンテレフタレート))、ポリグリコリド、ポリ(トリメチレンテレフタレート)またはポリ(エチレンナフタレート)、ポリ(乳酸)、ポリカプロラトーン、ポリ(ブチレンテレフタレート)、ポリアミド(例えば、ナイロン-6、6、ナイロン-6、ポリフタルアミドまたはポリアラミド)、及び上述の1つ以上の組み合わせを含む。これらは、例えば、医療デバイスの表面材料として使用可能である。

30

40

50

【0062】

本明細書で使用されるように、「表面被覆率」という用語は、エコー発生微粒子で覆われる表面のパーセンテージを指す。表面被覆率は、典型的には微粒子で覆われた表面部分の加算寸法を全体としての表面の全寸法で除算することによって決定される。

【0063】

「表面密度」という用語は、本明細書では、被覆部分によって覆われたデバイスの表面の1平方ミリメートル当たりの粒子の量（粒子の数として）として定義される。そのため、被覆部分の場合、この用語は被覆のその部分によって覆われたデバイスの表面部分の面積当たりの粒子の数を指す。「粒子密度」という用語は、「表面密度」と互換的に用いられる。一般的に実際には、被覆された物体の実際の密度と示された密度の値との間には、ある程度の大きくない変動が典型的には許容される。例えば、5から10%の差は、典型的には、大きくないと考えられる。

10

【0064】

本明細書で用いられるように「反射率」という用語は、典型的には、表面または界面から戻って、例えば超音波トランスデューサによって受け取られた超音波の割合または量を指す。

【0065】

「コントラスト雑音比」(CNR)という用語は、本明細書では、本明細書で説明されるように、エコー発生粒子の反射と、周囲の組織の反射（背景反射）との差として定義される。CNRを計算するための方法は、例えばSongらの非特許文献2及びBallde11iらの非特許文献3に開示されている。

20

【0066】

さらにより好適には、デバイスの少なくとも一部は、表面密度が150粒子/mm²よりも低く、微粒子の少なくとも60%の直径が38から45μmである被覆を有する。そのような粒子について、150粒子/mm²未満の表面密度は、そのような粒子の表面密度がより高い本発明の好適でない実施形態と比較してデバイスの大きさの過大評価の危険性が少なく、アーティファクトが現れる危険性が少ないため、より精度が高く、好適である。

【0067】

これは、例えば実施例5及び図9に示されている。右側の画像は、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が38から45μmであり、デバイスの表面におけるエコー発生微粒子の密度が約250粒子/mm²である被覆デバイスで得られたものであり、中央の画像は、デバイスの表面におけるエコー発生微粒子の密度が約180粒子/mm²である、同一の種類及び大きさの粒子を有する被覆デバイスで得られたものであり、左側の画像はデバイスの表面におけるエコー発生微粒子の密度が約130粒子/mm²である、同一の種類及び大きさの粒子を有する被覆デバイスで得られたものである。明らかに図9の右側の画像は精細度（シャープネス）が低く、外科医が例えばそのようなデバイスの端部または先端を正確に位置させるのは容易でない。さらに、デバイスの左端において雲状の形状が見られ、得られた画像の品質及び精度の点で特に好適でない。さらに、図9の左側の画像（約130粒子/mm²のエコー発生粒子の密度で被覆したもの）と、図9の中央の画像（約180粒子/mm²のエコー発生粒子の密度で被覆したもの）とを比較すると、図9の左側の画像の精細度（シャープネス）及び、すなわち可視性が、図9の中央の画像の精細度（シャープネス）よりもよいことが分かる。実施例5及び図9は、好適な粒子の大きさの分布及び表面密度に関する、本発明の態様を示している。

30

40

【0068】

再び、予測とは対照的に、本発明は、より反射率が高くなる、より多くのエコー発生微粒子の存在が、常にデバイスの可視性を向上させるわけではないという発見をもたらす。反対に、最適値よりも高い密度が使用されると、可視性は悪化する。そのようなデバイスの端部または先端部を位置決定することは、例えば被覆におけるマーカーバンドで、またはその他何らかの不均一さで被覆を適用することで改善可能である。

50

【0069】

1つの実施形態において、本発明に従う医療デバイスは、プラスチックの表面を含む。従って、被覆に対して基材として働く医療デバイスの表面は、好適にはポリマー性／プラスチック材料を含む。非限定的な例は、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、シリコン及びPEBA X（ポリエーテルブロックアミド）からなる群から選択されたポリマー性材料（プラスチック）である。本発明に従う医療デバイスはまた、例えばステンレス鋼、ニチノール（ニッケル及びチタンの金属合金）、クロム、金または白金などの金属表面（合金を含む）を含んでもよい。

【0070】

前述のように、本発明に従う医療デバイスについて適した微粒子は、ポリマー、セラミック、ガラス、ケイ酸塩、有機材料、金属及びこれらの任意の組み合わせからなる群から選択された材料を好適には含み、より好適には例えばこれらの材料からなる。好適には、ガラスまたはケイ酸塩の微粒子が用いられる。特に好適な1つの実施形態において、微粒子はエコー発生微小球体である。微粒子は、固体微粒子でありうる。中空微粒子、特に気体充填ガラスまたはケイ酸塩粒子などの気体充填微粒子または微小球体も適している。1つの実施形態において、これらの粒子は空気、窒素、希ガス、炭化水素及び／またはフッ化物の気体で満たされる。好適には、これらの粒子は空気またはフッ化物の気体で満たされる。

【0071】

原則的に、微粒子を医療デバイスに適用することができ、生体内での使用に適した任意の被覆が、本発明に従う医療デバイスについて適している。そのような被覆は好適には無毒性、低アレルギー性であり、安定である。被覆は典型的には粒子が埋め込まれたマトリックス材料を含む。マトリックス材料は、好適にはポリマー性成分、好適にはポリ（エーテルスルホン）、ポリイソシアネート、ポリウレタン、ポリテトラフルオロエチレン、ブチルアクリレートとの共重合体などのN-ビニルピロリドンのポリマーまたは共重合体、ポリ（4-ビニルピリジン）、ポリ（N-イソプロピルアクリルアミド）などのポリアクリルアミド、ポリ（アミド-アミン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリ（酸化エチレン-ブロック-酸化プロピレン）またはポリ（酸化エチレン-ブロック-酸化プロピレン-ブロック-酸化エチレン）などの酸化エチレン及び酸化プロピレンのブロック共重合体、ポリ（スチレン-ブロック-イソブチレン-ブロック-スチレン）またはポリ（ヒドロキシスチレン-ブロック-イソブチレン-ブロック-ヒドロキシスチレン）などのブロック共重合体またはスチレン、ポリジアルキルシロキサン、多糖類、ポリスチレン、ポリアクリレート、ポリエチレン、ポリプロピレンまたはプロブタジエンなどのポリアルカン、ポリ（エーテルケトン）、ポリ（エーテルエーテルケトン）などのポリ（エーテルケトン）、ポリ（エチレンテレフタレート）などのポリエステル、ポリグリコリド、ポリ（トリメチレンテレフタレート）、ポリ（エチレンナフタレート）、ポリ（乳酸）、ポリカプロラクトン、ポリ（ブチレンテレフタレート）、ナイロン-6、6、ナイロン6、ポリフタルアミドまたはポリアラミドなどのポリアミド、ポリメチルメタクリレートなどのポリアルキルメタクリレート、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、ポリビニルエーテルからなる群、及びこれらの組み合わせから選択されたポリマー性成分、最も好適には、

【0072】

1つの実施形態において、本発明に従う医療デバイスは、プラスチックチューブを含む。そのようなデバイスは例えばカテーテルを含む。

【0073】

さらなる態様において、本発明は、本発明に従う医療デバイスを作成するための方法に関する。エコー発生被覆を作成し、医療デバイスにこれらの被覆を適用するための方法は、当技術分野においてよく知られている。例えば、ポリマー微小カプセルを作成するため

の既知の技術は、溶剤蒸発、液滴形成、界面重合、スプレー乾燥及び流動床被覆である。ガラス微小カプセルは、例えば超音波スプレー熱分解、ゾルーゲル処理、液滴処理または電気分散沈殿を用いて作成することができる。次いで、医療デバイスは例えばディップ塗布、スプレー塗布、パッド印刷、ローラー塗布、印刷、塗装またはインクジェット印刷によって微粒子で被覆される。不均一な被覆を得るために、マスクを用いることができる。例えば、マスク層が基材上に適用可能であり、マスクされた基材に、被覆が基材の露出部分（マスクによって覆われていない）に付着させるようにディップ塗布を行い、次いでマスクを除去することができる。別の選択肢は、基材表面にパターンを設け、次いで被覆の選択的被覆に変換される、事前処理を基材に行うことを含む。例えば、パターンは表面の選択された部分を疎水性状態にし、その後水性被覆を適用し、疎水性表面の部分が覆われないようにすることを伴うことができる。印刷、パッド印刷（スタンピングを含む）、インクジェット印刷、及び塗装も、例えばパターンとして、またはパターンとともに、特に微細な詳細部を有するパターンについて被覆を提供するために使用することができる。ローラー塗布が、例えば被覆のバンドを適用するために適している。

【0074】

例えば、エコー発生粒子及び被覆を作成する方法を記載する特許文献1、14、10、15及び非特許文献1を参照する。そのような被覆は、好適には生体適合性があり、無毒性であり、低アレルギー性であり、かつ安定である。本発明に従う医療デバイスは、好適には本発明に従うエコー発生微粒子を含む、本明細書において列挙したマトリックス材料を含む被覆を含む。

【0075】

従って、1つの態様は、超音波検出のための不均一な被覆を含む医療デバイスを作成するための方法を提供し、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスの微粒子の少なくとも60%の直径が10から45 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 であり、本方法は、

—医療デバイスを提供する段階と、

—超音波可視性を有する微粒子を含む不均一な被覆でデバイスを被覆する段階であって、被覆の少なくとも一部において、微粒子の少なくとも60%の直径が10から45 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 である、デバイスを被覆する段階と、を含む。

【0076】

好適には、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%、より好適には少なくとも65%、より好適には75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、10から45 μm の直径を有する。

【0077】

また、超音波検出のための不均一な被覆を含む医療デバイスを作成するための方法が提供され、被覆は、超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、微粒子の少なくとも60%の直径は22から45 μm 、または20からもしくは25 μm 、または25から45もしくは30 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度は45から450粒子/ mm^2 であり、本方法は、

—医療デバイスを提供する段階と、

—超音波可視性を有する微粒子を含む不均一な被覆でデバイスを被覆する段階であって、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が22から45 μm 、20から45もしくは25 μm 、または25から45もしくは30 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度は45から450粒子/ mm^2 である。1つの好適な実施形態において、このデバイスは、超音波可視性を有する微粒子で被覆され、この被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が22から45 μm または20から45もしくは25 μm 、または25か

ら45もしくは30 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度は60から450粒子/ mm^2 である。

【0078】

好適には、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%、より好適には少なくとも65%、より好適には75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が22から45 μm 、または20から45もしくは25 μm 、または25から45もしくは30 μm の直径を有する。

【0079】

1つの実施形態において、被覆の少なくとも一部において、個々の粒子の少なくとも60%の直径の大きさが、10から45 μm の間でランダムに分布する。他の実施形態において、被覆の少なくとも一部において、個々の粒子の少なくとも60%の直径の大きさが、22から45 μm 、または20から45もしくは25 μm 、または25から45もしくは30 μm でランダムに分布する。より狭いサブ範囲内の直径の大きさを有する粒子がより高い比率である粒子の混合物を使用することも可能である。例えば、1つの好適な実施形態は、本発明に従う医療デバイスを提供し、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が22から27 μm 、または20から45もしくは25 μm 、または25から45もしくは30 μm である。そのような場合において、被覆の少なくとも一部において150から450粒子/ mm^2 の粒子密度を有することが、医療デバイスの一部の特に良好な可視性を提供するのに好適である。被覆の少なくとも一部において、150から300粒子/ mm^2 の粒子密度がさらに好適である。

【0080】

従って、1つの実施形態は、超音波検出に対して不均一な被覆を含む医療デバイスを作成するための方法を提供し、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が、22から27 μm 、または20から25 μm 、または25から30の間であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度は150から450粒子/ mm^2 、好適には150から300粒子/ mm^2 であり、本方法は、医療デバイスを提供する段階と、このデバイスを、超音波可視性を有する微粒子を含む不均一な被覆で被覆する段階であって、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が、22から27 μm 、20から25 μm 、または25から30 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度は150から450粒子/ mm^2 、好適には150から300粒子/ mm^2 である。

【0081】

好適には、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも65%、より好適には少なくとも70%、より好適には少なくとも75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、22から27 μm 、20から25 μm 、または25から30 μm の直径を有する。

【0082】

さらに他の実施形態において、医療デバイスは超音波粒子で不均一に被覆され、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が27から32 μm である。この場合において、27から32 μm の粒子の大きさ及び70から450粒子/ mm^2 の密度の組み合わせにより、体内のデバイスの可視性が向上するため、70から450粒子/ mm^2 の粒子密度が特に好適である。さらに好適には、粒子密度は被覆の少なくとも一部において最適な可視性のために80から300粒子/ mm^2 である。

【0083】

従って、超音波検出のための不均一な被覆を含む医療デバイスを形成するための方法がさらに提供され、被覆は超音波可視性の微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、

医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が27から32 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が70から450粒子/ mm^2 、好適には80から300粒子/ mm^2 であり、本方法は、医療デバイスを提供する段階と、超音波可視性を有する微粒子を含む不均一な被覆でデバイスを被覆する段階と、を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が27から32 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が70から450粒子/ mm^2 、好適には80から300粒子/ mm^2 である。好適には、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも65%、より好適には少なくとも70%、より好適には少なくとも75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、27から32 μm の直径を有する。

10

【0084】

さらに他の実施形態において、医療デバイスは超音波粒子で不均一に被覆され、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が32から38 μm である。32から38 μm の粒子の大きさ及び45から225粒子/ mm^2 の密度の組み合わせによって、体内の医療デバイスの可視性が向上するため、この場合、45から225粒子/ mm^2 の粒子密度が特に好適である。そのため、超音波検出のための不均一な被覆を含む医療デバイスを作成する方法がさらに提供され、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が32から38 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から225粒子/ mm^2 であり、本方法は、医療デバイスを提供する段階と、超音波可視性を有する微粒子を含む不均一な被覆でデバイスを被覆する段階と、を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が32から38 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から225粒子/ mm^2 である。好適には、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも65%、より好適には少なくとも70%、より好適には少なくとも75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、32から38 μm の直径を有する。

20

【0085】

さらに他の実施形態において、医療デバイスは超音波粒子で不均一に被覆され、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が38から45 μm である。38から45 μm の粒子の大きさ及び45から150粒子/ mm^2 の密度の組み合わせにより、デバイスの可視性がさらに向上されるため、この場合、45から150粒子/ mm^2 の粒子密度が特に好適である。

30

【0086】

従って、超音波検出のための不均一な被覆を含む医療デバイスを作成するための方法がさらに提供され、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が38から45 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から150粒子/ mm^2 であり、本方法は、医療デバイスを提供する段階と、超音波可視性を有する微粒子を含む不均一な被覆でデバイスを被覆する段階と、を含み、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも60%の直径が38から45 μm であり、医療デバイスの表面における微粒子の密度が45から150粒子/ mm^2 である。

40

【0087】

好適には、被覆の少なくとも一部において、医療デバイスにおける微粒子の少なくとも65%、より好適には少なくとも70%、より好適には少なくとも75%、より好適には少なくとも80%、より好適には少なくとも85%、より好適には少なくとも90%、より好適には少なくとも95%が、38から45 μm の直径を有する。

【0088】

本発明はまた、一般に物品に適用される被覆に関し、被覆は超音波可視性を有する微粒子を含み、被覆の少なくとも一部において、微粒子の少なくとも60%の直径が10から

50

45 μm であり、物品の表面積あたりの微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 である。本発明はまた、被覆された物品の超音波画像化のための被覆の使用に関する。本発明はまた、被覆で被覆された被覆物品に関する。物品は例えば、医療デバイスなどのデバイスとすることができる。好適には、被覆は物品上で不均一である。医療デバイスについての被覆の好適な特徴は、医療デバイス以外の被覆物品にも同様に適用される。本発明はさらに、以下の例によって説明される。これらの例は発明をいかなる方法をもって限定するものでもなく、単に発明を明確にする役割を果たすのみである。

【図面の簡単な説明】

【0089】

【図1】異なる微小球体の大きさについて、表面における微小球体の密度に対するCNRの10
プロットである。

【図2】22から27 μm の直径を有する微小球体について、CNRが、第2 y 軸上のUS推測誤差とともに、微小球体の密度に対してプロットされる。

【図3】27から32 μm の直径を有する微小球体において、CNRが、第2 y 軸上のUS推測誤差とともに、微小球体の密度に対してプロットされる。

【図4】32から38 μm の直径を有する微小球体において、CNRが、第2 y 軸上のUS推測誤差とともに、微小球体の密度に対してプロットされる。

【図5】38から45 μm の直径を有する微小球体において、CNRが、第2 y 軸上のUS推測誤差とともに、微小球体の密度に対してプロットされる。

【図6】45から53 μm の直径を有する微小球体において、CNRが、第2 y 軸上のUS推測誤差とともに、微小球体の密度に対してプロットされる。20

【図7】38から45 μm の範囲の直径を有する固体ガラス微小球体で被覆されたガラス及びプラスチック表面についてのCNRの値である。

【図8】固体ガラス微粒子及び中空ガラス微粒子で被覆されたガラススライドについてのCNRの値である。

【図9】約130（図9B）、180（図9D）及び250粒子/ mm^2 （図9F）の被覆並びにブランク（図9A、9C及び9E）の超音波画像である。

【図10】マーカーバンド（幅1cm）が、約38（図10A）、125（図10B）及び346（図10C）粒子/ mm^2 の微粒子（38から45 μm の範囲の大きさ）の異なる濃度を含むSono-Coat被覆が適用されたガラススライドのファントムゲルにおいて取得された超音波画像である。30

【図11】27から32 μm の直径を有する微小球体で被覆されたガラス及びプラスチック表面における微小球体密度に対してプロットされたUS推測誤差である。

【図12A】本発明に従うデバイスのいくつかの例示的な実施形態を概略的に示し、図12Aではデバイス部1はマーカーバンド12として適用された本発明に従う被覆を含み、例えばデバイス部1はカテーテルのシャフトである。

【図12B】図12Bでは、被覆はストリップとして適用される。

【図12C】図12Cでは、被覆の様々なパターンが組み合わせられ、被覆は区間（4）、らせん状のパターン（5）に、及びドット（6）として適用され、被覆バンド7は高い粒子密度のより細かいバンド8とより低い粒子密度のより細かいバンド9とを交互に含み、これらの被覆パターンで提供される超音波画像のコントラストは、デバイスの可視性を向上する。40

【図12D】図12Dでは、デバイス10は高い表面密度の粒子を有する被覆部12で被覆された先端部11を含み、隣接する被覆部12はより低い表面密度の粒子を有する。

【図13】シャフトに沿った針の先端の方向における、表面密度が低下する微小球体（25から32 μm の範囲の大きさ）の3つのマーカーバンドを含む針の超音波画像である。

【図14】スプレーコーティングによりチューブ状に適用された3つのマーカーバンドの超音波画像である。

【図15】本発明の被覆を有するデバイス及び比較例の被覆を有するデバイスの超音波画像である。50

【発明を実施するための形態】

【0090】

実施例1から7は、粒子の大きさの分布及び粒子密度の効果を具体的に示している。これらは、本明細書で説明されるように、不均一な被覆パターンと組み合わせることができる。

【0091】

実施例1

10から22 μm 、22から27 μm 、27から32 μm 、32から38 μm 、38から45 μm 及び45から53 μm の範囲の直径を有し、全て2.5g/mLの密度を有する市販の固体ガラス微小球体（Cospheric社製）を、ポリウレタン被覆マトリックスと混合した。微小球体は、被覆マトリックス内で0.5から75.0体積%の微小球体を含む混合物を調製することができるように、異なる量を加えた。次いで、30または60 μm の厚さの皮膜を、膜アプリケータを使用して、基板としてガラス及びPEBA X 6233スライド上に塗布した。微小球体の密度は2から1831粒子/mm²まで変化したことが確認された。

【0092】

被覆された基板は、ブライトネスモード（Bモード）で6MHzで動作する33mm線形アレイプローブを用いて、超音波によって測定された。基板は、媒体として働く市販の超音波ファントム内で約45°の角度で配置された。

【0093】

記録された画像から、被覆された物体の平均画素強度及び標準偏差を、周囲の媒体について得られた値と、以下の数式に基づいて比較することによって、コントラスト雑音比（CNR）を決定した。

【0094】

【数1】

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

【0095】

ここで、 P_{ROI} は対象とする領域の平均画素強度、 P_{medium} は媒体の平均画素強度、 σ_{ROI} は対象とする領域の標準偏差、 σ_{medium} は媒体の標準偏差である。

【0096】

決定されたCNRを粒子/mm²の単位で微小球体の密度に対してプロットした（図1）。図1から分かるように、CNRは表面上の微小球体の量を増加させると約3.5の値に近づく。10から22 μm の範囲の微小球体について、最大到達CNRは約2.5であった。より高い値のCNRは、表面全体が完全にガラス微小球体で覆われるという事実のために得ることができなかった。上部に微小球体の第2の層を追加しても、CNRの増加にはつながらなかった。そのため、22から45 μm の粒子がより好適である。

【0097】

実施例2

10から22 μm 、22から27 μm 、27から32 μm 、32から38 μm 、38から45 μm 及び45から53 μm の範囲の直径を有し、全て2.5g/mLの密度を有する市販の固体ガラス微小球体を、ポリウレタン被覆マトリックスと混合した。微小球体は、被覆マトリックス内で1.0から75.0体積%の微小球体を含む混合物を調製することができるように、異なる量だけ加えられた。次いで、30または60 μm の厚さの被覆のテストストリップを膜アプリケータを用いてガラススライド上に塗布した。これらのテストストリップは、被覆しないでおく必要のある領域をマスクすることによって適用された。テストストリップの幅が測定された。

【0098】

被覆された基板は、ブライトネスモード（Bモード）で6MHzで動作する33mm線形アレイプローブを用いた超音波によって測定された。基板は、媒体として働く市販の超音波ファントム内に約45°の角度で配置された。

【0099】

記録された画像から、超音波で見ることのできるテストストリップの幅が決定された。超音波におけるテストストリップの幅の過小評価または過大評価は、以下の数式で表される。

【0100】

【数2】

10

$$US\text{推定誤差} = \frac{L_{US} - L_{actual}}{L_{actual}} \times 100\% \quad (1)$$

【0101】

L_{US} は、テストストリップから解釈される超音波信号の幅であり、 L_{actual} はテストストリップの実際の幅である。

【0102】

原理的に、10%未満のUS推定誤差は許容可能であると考えられる。好適には、US推定誤差は0から約5%である。

20

【0103】

図2において、22から27 μm の直径の微小球体に関して、CNRを第2y軸上のUS推定誤差とともに、微小球体の密度に対してプロットした。図2から分かるように、これらの微小球体について最適な範囲は150から450粒子/ mm^2 にある。表面上の微小球体がそれより少ないとテストストリップの幅の過小評価につながり、一方上限より上では幅の過大評価が生じる。これらの微小球体について最も適した範囲は150から300粒子/ mm^2 にある。

【0104】

このように、それぞれの大きさの範囲について最適な微小球体の密度が確立された。

【0105】

30

図3において、27から32 μm の範囲の直径を有する微小球体について、CNRが、第2y軸上のUS推定誤差とともに、微小球体密度に対してプロットされる。図3から分かるように、これらの微小球体の最適な範囲は70から450粒子/ mm^2 にある。表面上の微小球体がより少ないと、テストストリップの幅の過小評価につながり、その一方、上限を超えると、幅の過大評価が生じる。これらの微小球体について特に最適な範囲は80から300粒子/ mm^2 にある。

【0106】

図4において、32から38 μm の直径を有する微小球体について、CNRが、第2y軸上のUS推定誤差とともに、微小球体密度に対してプロットされる。図4から分かるように、これらの微小球体の最適な範囲は45から225粒子/ mm^2 にある。表面上の微小球体がより少ないと、テストストリップの幅の過小評価につながり、その一方上限を超えると、幅の過大評価が発生する。

40

【0107】

図5において、38から45 μm の直径を有する微小球体について、CNRが、第2y軸上のUS推定誤差とともに、微小球体密度に対してプロットされる。図5から分かるように、これらの微小球体についての最適な範囲は45から150粒子/ mm^2 にある。表面上の微小球体がより少ないと、テストストリップの幅の過小評価につながり、一方、上限を超えると、幅の過大評価が発生する。

【0108】

一方、45から53 μm の直径を有する微小球体については、テストストリップの幅の

50

過大評価が粒子密度の全範囲に渡って現れるため、最適な粒子密度は発見されなかった（図6）。

【0109】

実施例3

38から45 μm の範囲の直径を有し、前述のように2.5 g/mL の密度を有する固体ガラス微小球体は、ポリウレタン被覆マトリックスと混合された。次いで、ガラススライド及びプラスチック（PEBA X 6233）が、異なる密度でこれらの粒子とともに被覆された。被覆された基板は、ブライトネスモード（Bモード）で、6 MHzで動作する33 mm線形アレイプローブを用いて超音波によって測定された。基板は媒体として働く市販の超音波ファントム内に約45°の角度で配置された。記録された画像から、実施例1で説明したのと同じ方法でコントラスト雑音比（CNR）が決定され、決定されたCNRは微小球体の濃度に対してプロットされた（図7）。

10

【0110】

図7から分かるように、同じ量の粒子で被覆されたガラス及びプラスチックについてCNRの値が同等である。これは、使用される表面の材料はCNRに顕著に影響を与えないことを示している。

【0111】

実施例4

実施例1を、前述のように22から27 μm の範囲の直径を有する固体ガラス微小球体で繰り返し、25から27 μm の範囲の直径を有し、0.14 g/mL 及び0.46 g/mL の密度を有する中空ガラス微小球体で繰り返した。ガラススライドは、異なる密度でこれらの粒子で被覆された。被覆された基板は、ブライトネスモード（Bモード）で、6 MHzで動作する33 mm線形アレイプローブを用いて超音波で測定された。基板は媒体として働く市販の超音波ファントム内で約45°の角度で配置された。記録された画像から、実施例1に示されたのと同じ方法でコントラスト雑音比（CNR）が決定され、決定されたCNRは微小球体の濃度に対してプロットされた（図8）。

20

【0112】

図8から分かるように、固体及び中空粒子についてCNRの値は同等であり、これは、固体粒子及び中空粒子がいずれも本発明に従う医療デバイスの可視性を向上させるのに適していることを意味している。

30

【0113】

実施例5

38から45 μm の直径及び0.46 g/mL の密度を有する市販の空気で満たされたガラス微小球体（Cospheric社製）を、Labo Groep社（オランダ、Tilburg）製の市販の被覆マトリックス、Labo coatと混合された。微小球体は、被覆マトリックス内で2.0、3.0、及び4.0重量%の微小球体を含む混合物を調製できるように、異なる量が加えられた。被覆は、ポリウレタンチューブ上にディップコーティングによって適用され、それぞれ約130粒子/ mm^2 （図9B）、約180粒子/ mm^2 （図9D）、及び約250粒子/ mm^2 （図9F）の微小球体密度を有する被覆されたチューブを得た。被覆されたチューブは、画像を記録するための媒体として、鶏の胸肉で超音波によってテストされた。なお、図9A、9C及び9Eは、チューブを有しない鶏の胸肉からなるブランクを示しており、図9B、9D及び9Fは、被覆されたチューブを有する鶏の胸肉での結果を示している。

40

【0114】

超音波で異なるチューブを試験すると、表面における微粒子の量がより多くなると、チューブの表面は粗くなり始め、その一方量が少なくなると、表面はなめらかな外見を示す（図9を参照）。より低い量では、可視性（画像のシャープネス）が改善する。

【0115】

実施例6

実施例1で前述したように、38から45 μm の範囲の直径を有する固体ガラス微小球

50

体が、ポリウレタン被覆マトリックスと混合された。微小球体は、被覆マトリックス内で 1.0 から 75.0 体積%の微小球体を含む混合物を調製できるように、異なる量を加えられた。次いで、30 または 60 μm の厚さの被覆のマーカーストリップが、膜アプリケータを用いてガラススライド上に塗布された。これらのマーカーストリップは、被覆しないでおく必要のある領域をマスクすることによって適用された。マーカーストリップの幅が測定された。

【0116】

被覆された基板は、ブライトネスモード（Bモード）で、6 MHz で動作する 33 mm 線形アレイプローブを用いて、超音波によって測定された。基板は、媒体として働く市販の超音波ファントム内に約 45° の角度で配置された。

【0117】

図 10 は、マーカーストリップ（幅 1 cm）が適用されたガラススライドのファントムゲル内で取得された、38 粒子/ mm^2 （図 10A）、125 粒子/ mm^2 （図 10B）、346 粒子/ mm^2 （図 10C）の濃度の微小球体（38 から 45 μm の範囲の大きさ）を含む Sono-Coat の超音波画像を示す。本発明に従う、45 から 150 粒子/ mm^2 の密度範囲内にある図 10B が、マーカーストリップの幅の正確な測定結果とともに、最良の可視性を提供することは明らかである。図 10C（346 粒子/ mm^2 の密度）はよりぼやけ、マーカーストリップの幅の過大評価が生じており、その一方図 10A もよりぼやけ、点線として見え、マーカーストリップの幅を過小評価している。

【0118】

実施例 7

実施例 2 と同じ種類の実験を繰り返した。同じ種類の 27 から 32 μm の微小球体を使用された。これらの微小球体は、プラスチック（PEBA X ポリエーテルブロックアミド）表面上と同様に、ガラススライドとともに被覆された。図 11 において、US 推定誤差が、微小球体密度に対してプロットされる。図 11 から、最適な微小球体の密度範囲が、被覆されたガラス及び被覆されたプラスチック表面の両方について同じであることが明らかである。図 3 と同様に、これらの微小球体の最適な範囲は 70 から 450 粒子/ mm^2 である。そのため、可視性は、被覆の散乱効果に依存し、表面それ自体には依存しない。

【0119】

実施例 8

25 から 32 μm の範囲の直径及び 2.5 g/mL の密度を有する市販の固体ガラス微小球体（Cospheric 社製）が、ポリウレタン被覆マトリックスと混合された。35%（重量/重量）、20%（重量/重量）、10%（重量/重量）の微小球体を含む 3 つの異なる被覆剤が調製された。各被覆剤から、1 cm 幅のマーカーストリップがディップコーティング及び被覆しない部分のマスクによって、ステンレス鋼 304 の針（直径 0.865 mm）上に適用された。そのため、先端からシャフトに向かう方向に配置されるように、微小球体の濃度が減少する 3 つのマーカーストリップが得られた。

【0120】

被覆された針は、ブライトネスモード（Bモード）で、6 MHz で動作する 33 mm 線形アレイプローブを用いて、超音波によって可視化された。針は、媒体として働く市販の超音波ファントム内に、約 45° の角度で配置された。異なる微小球体濃度の 3 つの異なるマーカーストリップを含む針の超音波画像が図 13 に示されている。図 13 から、CNR として示される、3 つのマーカーストリップの超音波可視性が先端からシャフトに沿って減少したことは明らかである（CNR は 5.97、3.15、及び 1.92）。図 13 は、針の先端からシャフトに沿った方向に微小球体（25 から 32 μm の範囲の大きさ）の表面密度が減少する Sono-Coat の 3 つのマーカーストリップを含むステンレス鋼 304 の針（直径 0.865 mm）の超音波画像を示している。CNR として表される超音波可視性は、同じ方向に沿って減少する。CNR の値はこれまでの実施例で得られたものとは同等ではないことに注意しなければならない。CNR の値の違いは、基板の幾何形状の違い、すなわちこれまでの実施例では平面であったのに対し、この実施例では円筒形の表面であ

10

20

30

40

50

ることに起因する。

【0121】

実施例9

25から32 μm の範囲の直径、2.5 g/mLの密度を有する市販の固体ガラス微小球体（Cospheric社製）が、ポリウレタン被覆マトリックスで混合された。被覆マトリックス内の微小球体の濃度は、47.5%（重量/重量）となった。3つのマーカースプレーコートが、スプレーコーティング及び被覆しない部分のマスクによってナイロン12のチューブ（直径6.0 mm）に適用された。チューブ上の微小球体の表面密度は、スプレー時間を調整することによって変化し、すなわち、先端近傍のマーカースプレーコートについては20秒、その隣のマーカースプレーコートについては10秒、先端から最も遠い距離に位置するマーカースプレーコートについては5秒であった。被覆されたナイロン12のチューブは、ブライトネスモード（Bモード）で、6 MHzで動作する33 mm線形アレイプローブを用いて超音波によって可視化された。チューブは、媒体として働く市販の超音波ファントム内に配置された。図14に示されるように、CNRとして表される適用されたマーカースプレーコートの超音波可視性は、スプレー時間が短くなるにつれて減少した（CNRは6.21、3.81、及び2.08）。図14は、スプレーコーティングによって、ナイロン12のチューブ（直径6.0 mm）に適用されたSono-Coatの3つのマーカースプレーコートの超音波画像を示す。微粒子表面密度は、同じスプレーの圧力及び距離を維持しつつ、スプレー時間を変更することによって、異なるマーカースプレーコートの間で変化した。この例において測定されたCNRの値は、基板の幾何形状の違いのために、これまでの実施例で得られたものとは同等ではない。

10

20

【0122】

実施例10

デバイス1は、約6.5 μm の平均の大きさ及び約6 μm の中央値の大きさを有するガラス粒子を含む比較例の被覆で完全に被覆された針である。60%を超える数の粒子が10 μm よりも小さい。密度は、光学顕微鏡で測定して約3400粒子/ mm^2 であった。デバイス2は、本発明の被覆で提供されたワイヤーである。被覆はワイヤーの2 cmの長さに渡ってマーカースプレーコートとして適用された。粒子の大きさは、粒子の60%が20から32 μm の粒子の大きさ、23 μm の平均直径を有するようにされた。密度はデバイスの表面で約270粒子/ mm^2 であった。図15の結果は、約60°（図15A及び15B）並びに約45°（図C及び図D）の角度で、USゼラチンファントムで得られた超音波画像を示している。デバイス2（図15A及び15C）は、比較例の被覆がより高い密度の粒子を有していても、比較例の被覆を有するデバイス1（図15B及び15D）よりもずっと可視性が高い。特に、デバイス2はより鋭い角度でより良好な可視性を有する。

30

【符号の説明】

【0123】

- 1 比較例のデバイス
- 2 本発明のデバイス

【図 1】

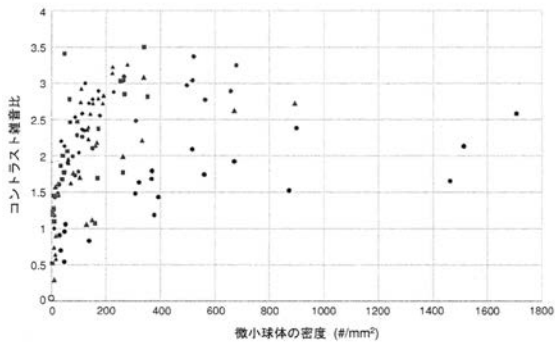


FIG. 1

【図 2】

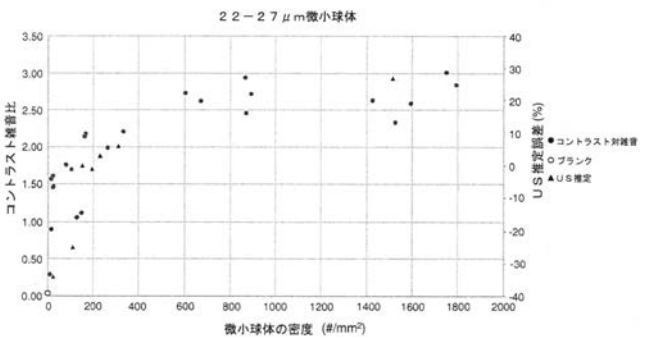


FIG. 2

【図 3】

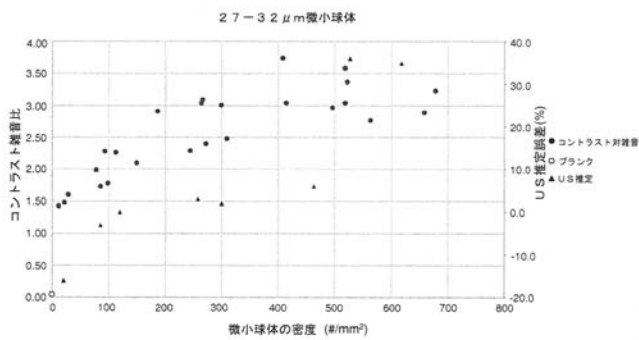


FIG. 3

【図 5】

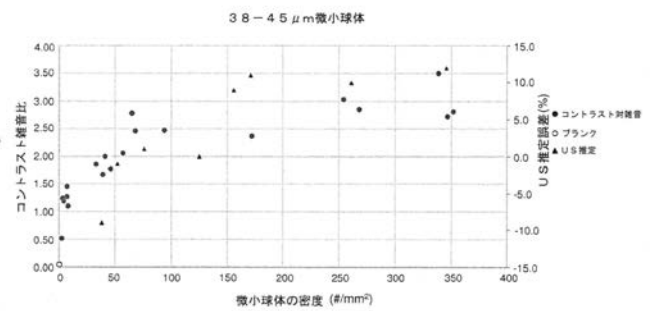


FIG. 5

【図 4】

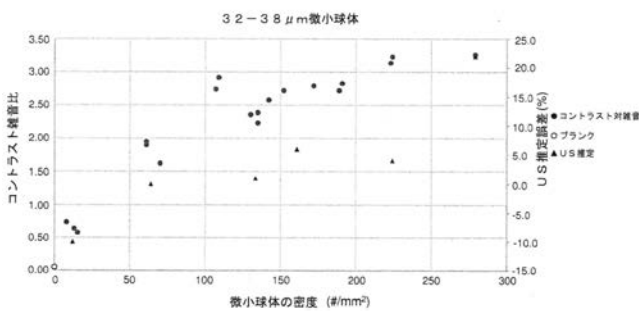


FIG. 4

【図 6】

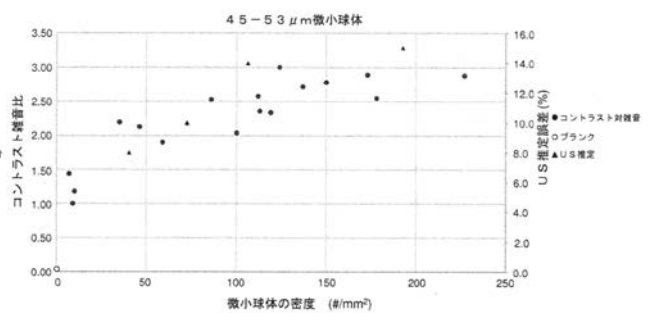


FIG. 6

【図 7】

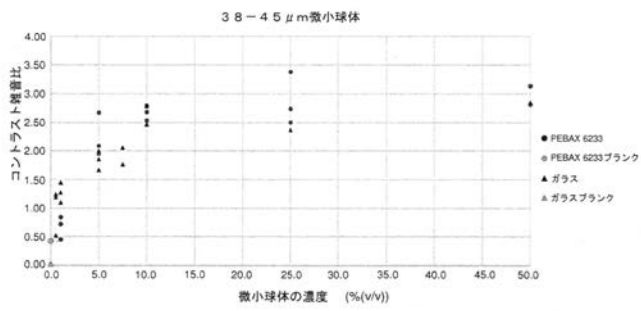


FIG. 7

【図 8】

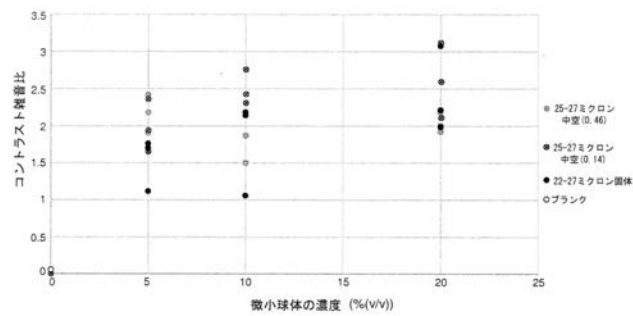


FIG. 8

【図 9】

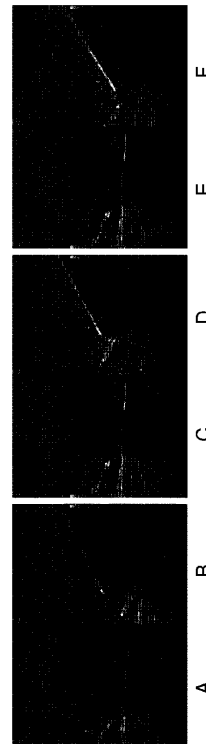


FIG. 9

【図 10】

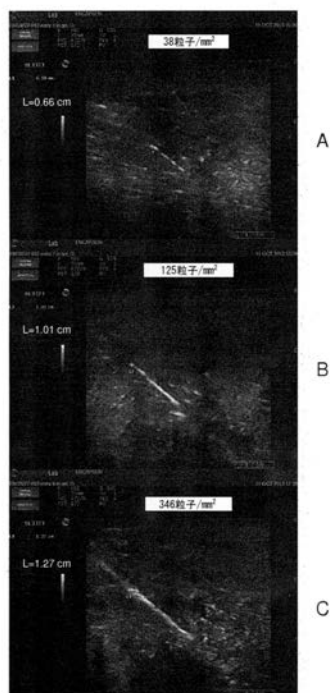


FIG. 10

【図 11】

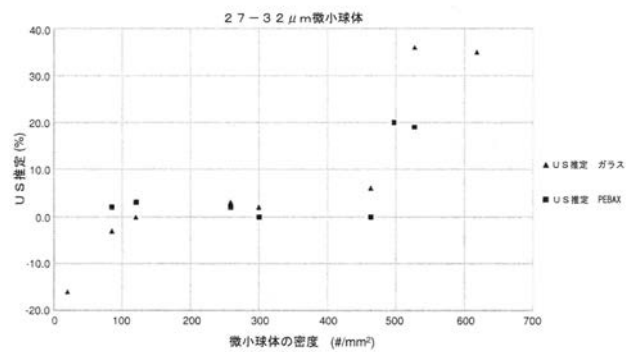


FIG. 11

【図 12 A】

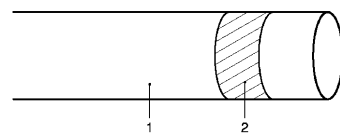


FIG. 12A

【図 12 B】

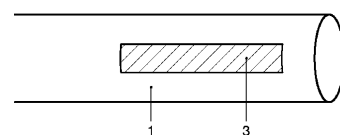


FIG. 12B

【図 12 C】

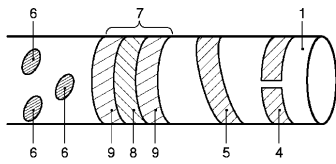


FIG. 12C

【図 12 D】

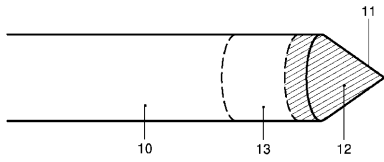


FIG. 12D

【図 13】



FIG. 13

【図 14】

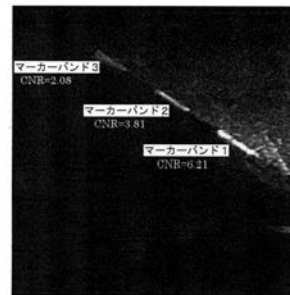
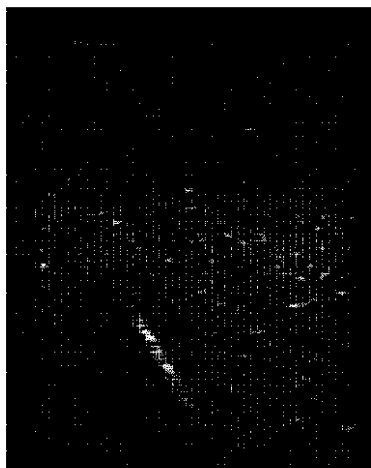


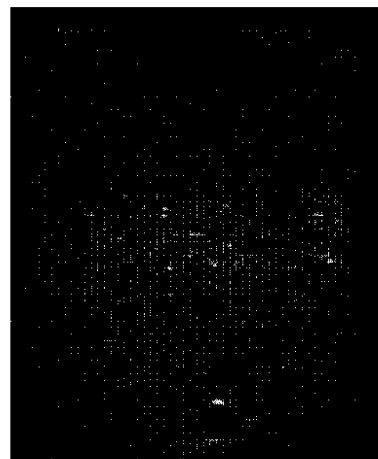
FIG. 14

【図 15 A】



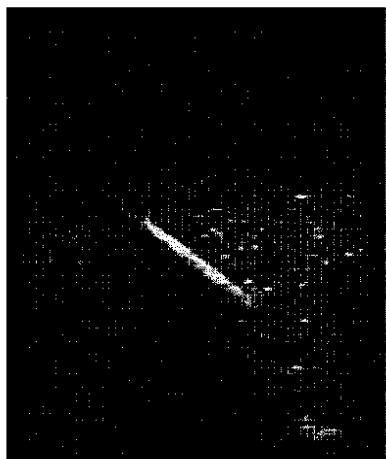
A

【図 15 B】



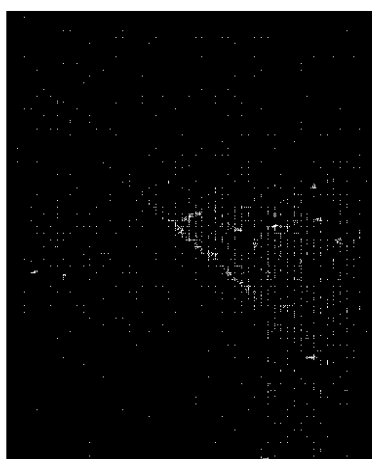
B

【図 15 C】



C

【図 15 D】



D

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2015/059589

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61L31/08 A61L31/18
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012/148265 A1 (ENCAPSON B V [NL]; VRIEZEMA DENNIS MANUEL [NL]; AYRES LEE [NL]; KEEREW) 1 November 2012 (2012-11-01) page 4, line 8 - page 12, line 8 -----	1-16
Y	OLIVIER COUTURE: "A model for reflectivity enhancement due to surface bound submicrometer particles", ULTRASOUND IN MEDICINE AND BIOLOGY, vol. 32, no. 8, 2006, pages 1247-1255, XP002713682, page 1249 page 1253 - page 1254 ----- -/--	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 June 2015

Date of mailing of the international search report

30/06/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fort, Marianne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/059589

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/318746 A1 (THURMOND II KENNETH BRUCE [CA] ET AL) 24 December 2009 (2009-12-24) cited in the application paragraph [0007] - paragraph [0011] paragraph [0015] paragraph [0017] paragraph [0021] paragraph [0026] paragraph [0037] paragraph [0076] -----	1-16
A	EP 1 118 337 A2 (HYSTERX INC [US]) 25 July 2001 (2001-07-25) cited in the application paragraph [0019] - paragraph [0024] -----	1-16
A	US 5 081 997 A (BOSLEY RODNEY W JR [US] ET AL) 21 January 1992 (1992-01-21) cited in the application column 2, line 52 - column 3, line 6 column 3, line 28 - line 58 column 4, line 3 - line 19 column 5, line 66 - column 6, line 38 column 7, line 14 - line 45 -----	1-16
A	US 5 289 831 A (BOSLEY RODNEY W [US]) 1 March 1994 (1994-03-01) cited in the application column 4, line 3 - line 21 column 7, line 36 - column 8, line 32 column 12, line 7 - line 37 column 12, line 48 - column 13, line 28 column 14, line 41 - line 44 -----	1-16
A	EP 0 552 924 A1 (VANCE PRODUCTS INC [US]) 28 July 1993 (1993-07-28) the whole document -----	1-16
X,P	WO 2014/070012 A1 (ENCAPSON B V [NL]) 8 May 2014 (2014-05-08) page 2, line 17 - line 30 page 5, line 1 - page 8, line 2 page 8, line 20 - line 28 page 8, line 30 - page 9, line 2 page 10, line 12 - line 15 page 10, line 22 - line 33 page 15, line 6 - page 19, line 30 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/059589

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012148265 A1	01-11-2012	EP 2701625 A1 US 2014207000 A1 WO 2012148265 A1	05-03-2014 24-07-2014 01-11-2012
US 2009318746 A1	24-12-2009	EP 1976575 A2 EP 1979015 A2 US 2009048537 A1 US 2009318746 A1 WO 2007089724 A2 WO 2007089761 A2	08-10-2008 15-10-2008 19-02-2009 24-12-2009 09-08-2007 09-08-2007
EP 1118337 A2	25-07-2001	EP 1118337 A2 US 6506156 B1	25-07-2001 14-01-2003
US 5081997 A	21-01-1992	AT 129873 T AU 635521 B2 AU 4982990 A CA 2022464 C DE 69023367 D1 DE 69023367 T2 EP 0386936 A1 ES 2078302 T3 JP 2844238 B2 JP H02268745 A US 5081997 A	15-11-1995 25-03-1993 13-09-1990 21-03-1995 14-12-1995 04-04-1996 12-09-1990 16-12-1995 06-01-1999 02-11-1990 21-01-1992
US 5289831 A	01-03-1994	JP H0663120 A US 5289831 A	08-03-1994 01-03-1994
EP 0552924 A1	28-07-1993	AT 168250 T AU 671812 B2 CA 2087627 A1 DE 69319632 D1 DE 69319632 T2 DK 0552924 T3 EP 0552924 A1 ES 2118890 T3 HK 1013944 A1 JP 3234921 B2 JP H05345015 A US 5201314 A	15-08-1998 12-09-1996 22-07-1993 20-08-1998 24-12-1998 01-02-1999 28-07-1993 01-10-1998 20-04-2000 04-12-2001 27-12-1993 13-04-1993
WO 2014070012 A1	08-05-2014	AU 2013338772 A1 CA 2889994 A1 WO 2014070012 A1	21-05-2015 08-05-2014 08-05-2014

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ダヴィット・アスリアン

オランダ・NL-7521・ペーアー・エンスヘーデ・ヘンゲローセストラート・705内

(72)発明者 ヨハネス・アントニウス・オプステーン

オランダ・NL-7521・ペーアー・エンスヘーデ・ヘンゲローセストラート・705内

(72)発明者 デニス・マニユエル・フリーゼマ

オランダ・NL-7521・ペーアー・エンスヘーデ・ヘンゲローセストラート・705内

Fターム(参考) 4C081 BB03 CF112 CF132 DA11 DC03