

(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2016-503315

(P2016-503315A)

(43) 公表日 平成28年2月4日 (2016. 2. 4)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 B 8/14 (2006.01)	A 6 1 B 8/14	4 C 0 8 1
A 6 1 M 25/095 (2006.01)	A 6 1 M 25/095	4 C 1 6 7
C 0 8 L 101/00 (2006.01)	C 0 8 L 101/00	4 C 6 0 1
C 0 8 K 3/34 (2006.01)	C 0 8 K 3/34	4 J 0 0 2
C 0 8 K 3/40 (2006.01)	C 0 8 K 3/40	4 J 0 3 8
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2015-540629 (P2015-540629)	(71) 出願人	515117774
(86) (22) 出願日	平成25年10月31日 (2013.10.31)		エンキャブソン・ペー・フェー
(85) 翻訳文提出日	平成27年5月29日 (2015. 5. 29)		オランダ・N L-7 5 2 1・ペーアー・エ
(86) 国際出願番号	PCT/NL2013/050779		ンスヘーダー・ヘンゲローセストラート・7
(87) 国際公開番号	W02014/070012		0 5
(87) 国際公開日	平成26年5月8日 (2014. 5. 8)	(74) 代理人	100108453
(31) 優先権主張番号	12190924.6		弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成24年10月31日 (2012.10.31)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 実広 信哉
		(74) 代理人	100133400
			弁理士 阿部 達彦
		(72) 発明者	デニス・マニユエル・フリーゼマ
			オランダ・6 5 1 5・イエーエム・ネイメ
			ーヘン・ウェーフゲウェイヒストラート
			・1 0 8
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エコー輝度の向上ための被膜を備えた医療機器

(57) 【要約】

本発明は、最適な超音波画像を提供する、超音波検出用の改良された被膜を備えた医療機器を提供する。そのような機器の調製方法もまた提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

超音波検出用の被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも 60% の前記微粒子の直径が 10 から 45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 の間にある、医療機器。

【請求項 2】

前記医療機器上の少なくとも 60% の前記微粒子の直径が 22 から 45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 の間にある、請求項 1 に記載の医療機器。

10

【請求項 3】

前記医療機器上の少なくとも 60% の前記微粒子の直径が 22 から 27 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 150 から 450 粒子/ mm^2 の間にある、請求項 1 または 2 に記載の医療機器。

【請求項 4】

前記医療機器上の少なくとも 60% の前記微粒子の直径が 27 から 32 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 70 から 450 粒子/ mm^2 の間にある、請求項 1 または 2 に記載の医療機器。

【請求項 5】

前記医療機器上の少なくとも 60% の前記微粒子の直径が 32 から 38 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 45 から 225 粒子/ mm^2 の間にある、請求項 1 または 2 に記載の医療機器。

20

【請求項 6】

前記医療機器上の少なくとも 60% の前記微粒子の直径が 38 から 45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 45 から 150 粒子/ mm^2 の間にある、請求項 1 または 2 に記載の医療機器。

【請求項 7】

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、およびそれらの組み合わせからなる群から選択された材料からできている、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の医療機器。

30

【請求項 8】

前記微粒子がガラスまたはケイ酸塩を含む、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の医療機器。

【請求項 9】

前記被膜がポリマーの群から選択されたマトリクス材料を含み、好ましくは前記ポリマーが、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コポリマーなどの N ビニルピロリドンのポリマーまたはコポリマー；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（エチレンオキシド-ブロック-プロピレンオキシド）またはポリ（エチレンオキシド-ブロック-プロピレンオキシド-ブロック-エチレンオキシド）などのエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのポリマーまたはブロックコポリマー；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）などのスチレンのブロックコポリマー；ポリジアルキルシロキサン；多糖；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、およびポリブタジエンなどのポリアルカン；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、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などのポリエステル；ナイロン 66、ナイロン 6、ポリフタルアミド、および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およびポリ

40

50

2 ヒドロキシエ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；およびそれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくはポリエーテルスルホン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアミド、ポリイソシアネート、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の医療機器。

【請求項 10】

前記医療機器が、カテーテル、針、ステント、カニューレ、気管切開刀、内視鏡、拡張器、管、導入器、マーカー、スタイレット、スネア、血管形成装置、位置合わせマーカー、トロカール、および鉗子からなる群から選択される、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の医療機器。

10

【請求項 11】

請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の医療機器を調製する方法であって、医療機器を提供する段階と、

前記医療機器を超音波で見ることができる微粒子で被覆する段階であって、前記医療機器上の少なくとも 60 % の前記微粒子の直径が 10 から 45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 の間にある、段階と、を含む方法。

【請求項 12】

前記医療機器が超音波で見ることができる微粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも 60 % の前記微粒子の直径が 22 から 45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が 45 から 450 粒子/ mm^2 の間にある、請求項 11 に記載の方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学、物理学、およびバイオテクノロジーの分野に関する。

【背景技術】

【0002】

例えば針またはカテーテルなどの医療機器を正確に患者の体内に配置するために、超音波画像診断が一般的に使用される。超音波画像診断は、音波が物質間の界面から反射されるさまざまな経路を利用するものである。一般的に 20 kHz から数 GHz までである通常の人間の聴覚の可聴帯域を超えた周波数を有する超音波は、密度の異なる領域において反射される。実際に、トランスデューサーを使用して超音波を発し、反射された音波の一部がトランスデューサーによって検出された後、振動が電気パルスに変換される。これらの電気パルスは処理されデジタル画像へと変換される。

30

【0003】

医療機器用の超音波画像診断を使用することは当該技術分野において周知である。医療機器の超音波画像の質を高めるために、機器の表面は典型的に溝が彫られるか粗面化され、または機器の表面の少なくとも一部に超音波被膜が適用される。例えば、米国特許第 5,289,831 号および第 5,081,997 号には、部分的に球体の圧痕を有する表面または球状粒子で被覆された表面を有し、超音波信号を散乱させる、エコーを発生する医療機器が記載されている。国際公開第 00/51136 号には、超音波信号を強化するために、気泡または金属粒子を使用することが記載されている。空洞または気泡を含有するエコーを発生する材料の使用については、欧州特許出願公開第 0624342 号にも記載されており、国際公開第 98/18387 号および国際公開第 00/66004 号には、超音波で見ることができる気泡を生成する気泡発生手段を備えた医療機器が記載されている。さらに、米国特許出願公開第 2004/0077948 号には、気体を取り込む構造を備え、取り込まれた気体により機器を超音波で見ることができるようにする、エコー発生表面が記載されている。

40

【0004】

米国特許出願公開第 2005/0074406 号には、気体充填コアをカプセル化した

50

膜を含有する超音波コーティングが記載されている。

【0005】

欧州特許出願公開第EP1118337号および米国特許第6,506,156号では、複数の隙間もしくはガラスミクロスフェア粒子、またはそれらの両方を有するポリマーマトリクスを含むエコー発生層を使用している。米国特許出願公開第2009/0318746号には、微粒子含有ポリマー気体／液体を含む滑らかなエコー発生コーティングが記載されている。

【0006】

しかしながら、超音波可視性を高めるために、粗面化表面を使用すると、患者の体内で機器を移動させるためにより多くの力が必要となるため、患者に不快感を与えるリスクが高まり、限られた超音波可視性の強化しか与えられない。超音波可視性を向上させるための気泡の使用は、形成された気泡の濃度および寸法の制御が困難であり、コーティング間のばらつきが生じ、最適な超音波画像診断コーティングを得ることがより困難になるという欠点を有する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】米国特許第5,289,831号明細書

【特許文献2】米国特許第5,081,997号明細書

【特許文献3】国際公開第00/51136号

【特許文献4】欧州特許出願公開第0624342号明細書

【特許文献5】国際公開第98/18387号

【特許文献6】国際公開第00/66004号

【特許文献7】米国特許出願公開第2004/0077948号明細書

【特許文献8】米国特許出願公開第2005/0074406号明細書

【特許文献9】欧州特許出願公開第1118337号明細書

【特許文献10】米国特許第6,506,156号明細書

【特許文献11】米国特許出願公開第2009/0318746号明細書

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Couture et al、「Ultrasound in Medicine and Biology」、2006年、Vol. 32、No. 8、p. 1247～1255

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがってエコー発生粒子の使用が好ましい。微粒子を用いた超音波画像診断のさまざまな代替も利用可能であるが、得られる超音波画像の可視性（精度）を最適化することが有利である。本発明の目的は、超音波検出のための最適なコーティングを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、医療機器上の少なくとも60%のエコー発生微粒子が10から45 μm の間の直径を有し、機器の表面上のエコー発生微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間にあると、超音波画像が最適化されるという見識を提供する。このことは、例えば、10から45 μm の間の直径を有する粒子を使用した場合に、45から450粒子/ mm^2 の間の密度が被覆体の優れた可視性を提供する一方で、より高いまたは低い密度では物体の寸法が望ましくない偏差を有する画像がもたらされた例から明らかである。したがって、45から450粒子/ mm^2 の間の密度を使用した場合の物体の可視性が最高である。1つの好ましい実施形態では、医療機器は、医療機器上の少なくとも60%のエコー発生

10

20

30

40

50

微粒子が22から45 μm の間の直径を有し、機器の表面上のエコー発生微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間、または好ましくは60から450粒子/ mm^2 の間である、エコー発生粒子で被覆される。

【0011】

本明細書中で使用される超音波で測定される物体の可視性（物体の超音波可視性とも言われる）とは、前記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。したがって、可視性は、得られる超音波画像の詳細または鮮明さに比例し、画像がより詳細（鮮明）であるほどユーザーが物体の位置を特定しやすく、物体の可視性がより高くなる。興味深いことに、試験した0.1から100%の間の表面充填（面内の球状粒子の可能な最高の六方充填の実現を意味する100%の表面充填）にほぼ対応する0から1800ミクロスフェア/ mm^2 の間の範囲の密度内で、最適な値を超える表面密度、故に反射率を有する物体は超音波の下で物体の寸法の過大評価をもたらすようである。したがって、超音波の反射率がより高ければ常に物体の可視性が高いとは限らない。逆に、発明者らは、粒径に応じて最適な粒子密度が存在することを見出した。密度が高すぎると、反射率は高くなるが、超音波画像が物体の寸法の過大評価を提供するため、ユーザーが機器の正確な位置を決定する能力は低下する。物体と周囲との境界はより不明瞭になるため、物体の可視性は低下する。

【0012】

いかなる理論にも制約されることを望むものではないが、表面上の粒子の数が増加するにつれて、より多くの超音波が散乱されトランスデューサーに戻り、反射率が高まると考えられる。低密度では、周囲媒体の信号と比較した場合に、この反射率の増加が超音波機のスクリーン上で被覆された機器の信号のコントラスト・ノイズ比を増加させ、画像の鮮明さもまた増加させ、スクリーン上の超音波画像の向上につながる。しかしながら、最適な点を超えて粒子の数が増加すると、散乱はさらに増加するが、機器の超音波画像はより大きくかつより不明確になり、スクリーン上の画像がより不明確またはより不鮮明になる。これは、機器の寸法および超音波アーチファクトの外形の過大評価、およびより不明確な超音波画像がユーザーにもたらされる。この結果は、機器の準最適な画像、つまり視認性の低下である。

【0013】

本発明の見識は、当技術分野における一般的教示に反するものである。例えば、Coutureらによる非特許文献1は、信号の強調または表面上の微粒子の反射率を予測する2つの数学的モデルについて記載している。いわゆる階層モデル（layer model）では、超音波粒子は、粒径に対応した厚さを有する、表面を覆う連続した膜として見られる。このモデルによれば、反射率は、膜厚（粒径）のみに依存し、粒子密度には依存しない。Coutureらが提案する第2の数学的モデルでは、低い表面密度では、超音波照射への応答はすべての粒子の個々のインパルス応答の合計としてモデル化される。Coutureの1249頁の式（5）から、このモデルによると反射率は超音波粒子の表面密度に比例することが明らかである。実験データは続いて、これが最大200%の重なり合う部分（表面充填）のケース（Coutureの5 μm の粒子を使用した場合に概略で最大70,000粒子/ mm^2 の粒子密度を含む）であることを実証している。実用的な理由から、そのような多量の粒子を表面に付けることは問題となるため、医療機器には一般的にそのような高い粒子密度は使用されない。したがって、Coutureはエコー発生粒子の超音波反射率を調査し、反射率と最大70,000粒子/ mm^2 の粒子密度との間の直線関係を教示しているにすぎない。しかしながら、Coutureは、本発明の見識である、超音波粒子の反射率の量は患者内の機器の可視性に常に相関するとは限らないことに気づいていない。本発明は、過剰な反射率は可視性を低下させるという見識を提供する。本発明によると、反射率が高すぎると、信号の広がりおよびアーチファクトが見られ始め、ユーザーが見る超音波画像はより不明確（不鮮明）になる。この場合、ユーザーは機器の寸法を過大評価することになり、精度を失う。したがって、本発明は、向上した超音波可視性を有する被覆された医療機器を提供する。エコー発生粒子の直径および密

度は、向上した可視性を有する超音波画像を得るために、つまりユーザーが体内の機器の位置を正確に決定することができるように調整される。

【0014】

したがって、本発明は、超音波検出用の被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が10から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間にある、医療機器を提供する。好ましくは、前記医療機器上の少なくとも65%の前記微粒子が10から45 μm の間の直径を有する。より好ましくは、前記医療機器上の少なくとも70%、または少なくとも75%の前記微粒子が10から45 μm の間の直径を有する。より好ましくは、前記医療機器上の少なくとも80%、または少なくとも85%、または少なくとも90%の前記微粒子が10から45 μm の間の直径を有する。より好ましくは、前記医療機器上の少なくとも95%の前記微粒子が10から45 μm の間の直径を有する。10から45 μm の間の直径、および45から450粒子/ mm^2 の間の表面密度を有する粒子を高比率で使用すると、医療機器の最適な可視性が得られる。特に好ましい1つの実施形態では、超音波検出用の被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%（好ましくは少なくとも65%、70%、75%、80%、85%、90%または95%）の前記微粒子の直径が22から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間にある、医療機器が提供される。別の好ましい実施形態では、前記密度は60から450粒子/ mm^2 の間にある。

【0015】

1実施形態では、少なくとも60%の個々の粒子の直径は、10から45 μm の間にランダムに分布する。別の実施形態では、少なくとも60%の個々の粒子の直径は、22から45 μm の間にランダムに分布する。より高比率のより狭い小範囲の間の直径を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つの好ましい実施形態は、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が22から27 μm の間にある、本発明による医療機器を提供する。この場合、150から450粒子/ mm^2 の間の粒子密度が医療機器の最適な可視性を提供するため、好ましい。さらに好ましくは、最適な可視性のために、前記粒子密度は150から300粒子/ mm^2 の間にある。

【0016】

したがって、1実施形態は、超音波検出用の被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が22から27 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の表面密度が150から450粒子/ mm^2 の間、好ましくは150から300粒子/ mm^2 の間にある、医療機器を提供する。好ましくは、前記医療機器の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が22から27 μm の間の直径を有する。

【0017】

さらに別の実施形態では、医療機器は超音波粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径は27から32 μm の間にある。この場合、27から32 μm の間の粒径および70から450粒子/ mm^2 の間の密度の組み合わせが体内の医療機器の可視性を向上させるため、70から450粒子/ mm^2 の間の粒子密度が特に好ましい。さらに好ましくは、最適な可視性のために、前記粒子密度は80から300粒子/ mm^2 の間にある。

【0018】

したがって、超音波検出用の被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が27から32 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が70から450粒子/ mm^2 の間、好ましくは80から300粒子/ mm^2 の間にある、医療機器がさら

に提供される。好ましくは、前記医療機器上の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が、27から32 μm の間の直径を有する。

【0019】

さらに別の実施形態では、医療機器は超音波粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が32から38 μm の間にある。この場合、32から38 μm の間の粒径および45から225粒子/ mm^2 の間の密度の組み合わせが体内の医療機器の可視性を向上させるため、45から225粒子/ mm^2 の間の粒子密度が特に好ましい。したがって、超音波検出用の被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が32から38 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から225粒子/ mm^2 の間にある、医療機器がさらに提供される。ここでも、前記医療機器上の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が27から32 μm の間の直径を有することが好ましい。記載された直径および記載された表面密度を有する粒子を高比率で使用することによって、医療機器の最適な可視性が得られる。

【0020】

さらに別の実施形態では、医療機器は超音波粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径は38から45 μm の間にある。この場合、38から45 μm の間の粒径および45から150粒子/ mm^2 の間の密度の組み合わせが機器の可視性を向上させるため、45から150粒子/ mm^2 の間の粒子密度が特に好ましい。

【0021】

したがって、超音波検出用の被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が38から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から150粒子/ mm^2 の間にある、医療機器がさらに提供される。好ましくは、前記医療機器上の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が38から45 μm の間の直径を有する。

【0022】

本発明の見識は、任意の量の粒子が優れた画像を提供することを示唆している米国特許第5,289,831号および米国特許第5,081,997号などの従来技術に反するものである。米国特許第5,081,997号(column 6)および第5,289,831号(column 7)は、約5 μm の外径を有するガラスマイクロスフェアが許容可能な選択肢であることを教示している。さらに、1~50 μm の一般的な寸法範囲が与えられている。米国特許出願公開第2009/0318746号には、0.1~30 μm のエコー発生粒子の好ましい寸法範囲が記載されている。さらに、欧州特許出願公開第1118337号および米国特許第6,506,156号には、20~200 μm および50~150 μm の一般的な寸法範囲が記載されている。したがって、従来技術によると、エコー発生粒子の寸法は非常に臨界的ではない。さらに、本発明によって提供されるように、粒子の寸法と最適な粒子密度との間には相関がない。これは、粒径と粒子密度の特定の組み合わせが体内での医療機器の超音波画像の可視性を向上させるという見識である。本発明によって提供される最適な密度範囲および粒径は、従来技術には開示も示唆もされていない。

【0023】

本発明による医療機器は、超音波で見ることができる様々な種の微粒子で被覆することができる。そのような微粒子は、当技術分野で知られている。適当な微粒子は、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、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される材料からできている。1実施形態では、固体微粒子が使用される。代替として、気体充填中空微粒子が使用される。前記気体は、好ましくは空気、窒素、希ガス、炭化水素、および／またはフッ素化ガスを含む。1実施形態では、空気充填粒子が使用される。

【0024】

1つの好ましい実施形態では、前記エコー発生微粒子は、エコー発生ミクロスフェアである。1実施形態では、二層および多層と比較して表面の厚さおよび粗さを低減させるため、前記微粒子は、医療機器の表面上に単層として存在する。表面の粗さがより小さいほど、患者の体内で機器を移動させるために必要な力がより小さくなる。より薄い被膜は、

10

【0025】

好ましくは、10から45 μm または22から45 μm の間の直径を有するエコー発生微粒子が使用される。これは、少なくとも60%、好ましくは少なくとも65%、好ましくは少なくとも70%、好ましくは少なくとも75%、好ましくは少なくとも80%、好ましくは少なくとも85%、好ましくは少なくとも90%、および最も好ましくは少なくとも95%の粒子が10から45 μm または22から45 μm の間の直径を有することを意味する。したがって、粒子の過半数が記載された直径範囲内の直径を有する限り、ある程度の変動は許容される。著しくより小さな粒子は超音波散乱性能がより低いため、エコー輝度が多くの場合に十分に強化されず、コントラスト・ノイズ比が多くの場合に低すぎる一方で、著しくより大きな粒子は多くの場合に散乱効果が大きく増加するために医療機器の寸法の過大評価につながるため、10から45 μm の間の直径を有するエコー発生微粒子が医療機器の被覆に好ましい。さらに、45 μm 以下の直径を有する粒子で被覆された医療機器は典型的に、患者の体内で粗い表面を有する機器を移動させる場合に経験する抵抗に起因する患者の不快感を回避できる程度に十分滑らかである。

20

【0026】

本明細書において、医療機器は、動物または人間の体において使用することができる任意の種の機器として定義される。前記医療機器は、好ましくは前記体内に挿入または移植することができる。このような医療機器は、好ましくは手術、治療、および／または診断に使用される器具である。手術器具は、当技術分野においてよく知られている。医療機器の非限定的な例として、カテーテル、針、ステント、カニューレ、気管切開刀、内視鏡、拡張器、管、導入器、マーカー、スタイレット、スネア、血管形成装置、トロカール、および鉗子が挙げられる。したがって、本発明による医療機器は、好ましくは、カテーテル、針、ステント、カニューレ、気管切開刀、内視鏡、拡張器、管、導入器、マーカー、スタイレット、スネア、血管形成装置、位置合わせマーカー、トロカール、および鉗子からなる群から選択される。

30

【0027】

本明細書中で使用される超音波検出用被膜は、人間または動物の体が許容でき、超音波の散乱によって可視化することができる微粒子を含む任意の被膜を含む。典型的に、このような被膜は、非毒性、低刺激、かつ安定な生体適合材料を含む。

40

【0028】

超音波（「超音波信号」とも言われる）は、通常の人間の聴覚の可聴範囲を超えた周波数を有する音圧波として定義される。典型的に、超音波は、20 kHzを超える周波数を有する。医療機器を画像化するために、2 MHzから50 MHzの間の周波数を有する超音波が好ましく使用される。

【0029】

本明細書中で使用される「超音波画像」との用語は、超音波を使用した任意の種の物体の可視化を意味する。典型的に、反射された超音波は、処理されてデジタル画像に変換される電気信号に変換される。このような画像は、超音波画像という用語に包含される。

【0030】

50

微粒子とは、本明細書中で、 $1000\text{ }\mu\text{m}$ 未満（好ましくは $1\text{ }\mu\text{m}$ 以上 $1000\text{ }\mu\text{m}$ 未満）の寸法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、または立方体）または不規則な形状など、任意の形状を有することができる。

【0031】

ミクロスフェアとは、本明細書中で、 $1000\text{ }\mu\text{m}$ 未満、好ましくは $500\text{ }\mu\text{m}$ 未満の直径を有する本質的に球状の粒子として定義される。「本質的に球状」との用語は、粒子の少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%が、中心と表面の任意の点との間の距離が50%を超えて、より好ましくは30%を超えて相違しない限り、完全に球状である必要がないことを反映するものである。

【0032】

単一層とも言われる単層とは、本明細書中で、機器の表面上の1つの粒子の厚さの粒子の層として定義され、機器の表面に垂直な軸上に平均1つ以下の粒子が存在することを意味する。機器の表面の少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%が粒子の単層で被覆されている限り、層の厚さのある程度の変動は許容される。

【0033】

二層とは、本明細書中で、機器の表面上の2つの粒子の厚さの粒子の層として定義され、機器の表面に垂直な軸上に平均2つ以下の粒子が存在することを意味する。ここでも、機器の表面の少なくとも70%、好ましくは少なくとも80%、最も好ましくは少なくとも90%が粒子の二層で被覆されている限り、層の厚さのある程度の変動は許容される。

【0034】

エコー発生微粒子とは、本明細書中で、超音波を反射することができる微粒子として定義される。

【0035】

本発明による微粒子の直径は、本明細書中で、前記粒子の最大寸法として定義される。前記粒子は、厳密に球状である必要はないが、実際には本質的に球状の粒子が好ましい。

【0036】

与えられた範囲内の直径を有する微粒子は、前記範囲の下限および上限の値を含む、記載された範囲内にある直径を有する微粒子として定義される。例えば、 10 から $45\text{ }\mu\text{m}$ の間の直径を有する微粒子とは、 $10\text{ }\mu\text{m}$ の直径、 $45\text{ }\mu\text{m}$ の直径、またはこの範囲内の任意の値を有する直径を有し得る。

【0037】

ケイ酸塩とは、本明細書中で、 SiO_2 および／または SiO_4 群、もしくはケイ酸またはシリカ由来の任意の塩を含む任意の化合物として定義される。

【0038】

本明細書中で使用される用語「ガラス」とは、液体状態へと加熱するときにガラス転移を呈する固体材料に言及する。好ましくは、 SiO_2 含有ガラスであるシリカガラスが使用される。典型的に、最も広く普及している種類ガラスであるソーダライムシリカガラスが使用される。該ガラスは、 SiO_2 、炭酸ナトリウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、および／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、および／またはアルミのケイ酸塩などのその他の種類のガラスを使用することも可能である。

【0039】

「プラスチック」との用語は、高分子質量の有機ポリマーに言及する。プラスチックの非限定的な例として、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コポリマー（例えばブチルアクリレートとのコポリマー）、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、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマー（例えばポリ（エチレンオキシド-ブロック-プロピレンオキシド）またはポリ（エチレンオキシド-ブロック-プロ

10

20

30

40

50

ピレンオキシドーブロッカーエチレンオキシド))、スチレンのブロックコポリマー(例えばポリ(スチレンーブロッカーイソブチレンーブロッカースチレン)またはポリ(ヒドロキシスチレンーブロッカーイソブチレンーブロッカーヒドロキシスチレン))、ポリジアルキルシロキサン、多糖、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、ポリプロピレンおよびポリブタジエン)、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、ポリカプロラクトン、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66、ナイロン6、ポリフタルアミドまたはポリアラミド)、および上記の1つまたは複数の組み合わせが挙げられる。

10

【0040】

本明細書中で使用される用語「表面被覆率」とは、エコー発生微粒子によって被覆された表面の比率に言及する。表面被覆率は、典型的に、微粒子で被覆された表面の部分の合計面積を表面全体の総面積で割ることによって決定される。

【0041】

「表面密度」との用語は、本明細書中で、機器の表面の平方ミリメートル当たりの粒子の量として定義される。一般的なやり方では、被覆された物体の実際の密度と示される密度の値との間のある程度の有意でない変動は典型的に許容される。例えば、5~10%の相違は典型的に有意でないと考えられる。

20

【0042】

本明細書中で使用される用語「反射率」は、例えば超音波トランスデューサーによって受信されることになる、表面または界面から戻ってくる超音波の割合または量に言及する。

【0043】

本明細書中で、「コントラスト・ノイズ比」(CNR)との用語は、本明細書に記載されたエコー発生粒子の反射と周囲組織の反射(背景反射)との間の差異として定義される。CNRを計算する方法は、例えばSong et al (Applied Optics, Vol. 43, No. 5 (2004); 1053-1062)およびBaldelli et al (Eur. Radiol. 19 (2009); 2275-2285)に記載されている。

30

【0044】

1つの好ましい態様では、超音波検出用被膜を備えた医療機器であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が38から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が150粒子/ mm^2 未満である、医療機器が提供される。本発明の発明者らは、前記医療機器上の少なくとも60%の微粒子の直径が38から45 μm の間にあり、150粒子/ mm^2 より高い密度を有する、エコー発生粒子で被覆された医療機器で得られた超音波画像は、機器の寸法の過大評価およびアーチファクトの出現のために、精度がより低いことを見出した。このことは、例えば実施例5および図9に示されている。図9において、右の画像は、前記医療機器上の少なくとも60%の微粒子の直径が38から45 μm の間にあり、前記機器の表面上のエコー発生微粒子の密度が約250粒子/ mm^2 である、被覆された機器で得られたものであり、中央の画像は、同一の種類および寸法の粒子で、前記機器の表面上のエコー発生微粒子の密度が約180粒子/ mm^2 である、被覆された機器で得られたものであり、左の画像は、同一の種類および寸法の粒子で、前記機器の表面上のエコー発生微粒子の密度が約130粒子/ mm^2 である、被覆された機器で得られたものである。図9の右側の画像は、詳細さ(鮮明度)がより低いため、外科医が機器の端部または先端の位置を正確に把握することが困難である。さらに、機器の左端部にくもりが見られ、得られた画像の質および精度をさらに低下させている。さらに、図9の左の画像(約130粒子/ mm^2 のエコー発生粒子の密度での被覆)と図9の中央の画像(180粒子

40

50

／mm²のエコー発生粒子の密度での被覆）とを比較すると、図9の左の画像の詳細（鮮明度）および可視性のほうが、図9の中央の画像の詳細（鮮明度）よりもよいことが示されている。

【0045】

ここでも予想に反して、本発明は、より高い反射率につながるより多くのエコー発生粒子の存在が機器の可視性を常に高めるわけではないという見識を提供する。逆に、最適な値を超えた密度を使用すると、可視性は低下する。

【0046】

1実施形態では、本発明による医療機器は、プラスチックの表面を備える。非限定的な例として、ポリウレタン、ポリ塩化ビニル、シリコーン、およびPEBA Xからなる群から選択されるプラスチックが挙げられる。代替として、本発明による医療機器は、例えばステンレス鋼、ニチノール、クロム、金、または白金などの金属表面を備える。

【0047】

先に記載したように、本発明による医療機器に適当な微粒子は、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、およびこれらの組み合わせからなる群から選択された材料からできている。好ましくは、ガラス、またはケイ酸塩微粒子が使用される。1つの特に好ましい実施形態では、前記微粒子は、エコー発生ミクロスフェアである。前記微粒子は、固体微粒子であり得る。中空微粒子もまた適当であり、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ミクロスフェアが適当である。1実施形態では、前記粒子は、空気、窒素、希ガス、炭化水素、および／またはフッ素化ガスで充填される。好ましくは、前記粒子は空気またはフッ素化ガスで充填される。

【0048】

原則として、微粒子を医療機器に適用することができ、生体内での使用に適当な任意の被膜が本発明による医療機器に適切である。このような被膜は、好ましくは非毒性、低刺激、および安定である。本発明による医療機器は、好ましくはポリマーの群から選択されたマトリクス材料を含む被膜を備え、好ましくは該ポリマー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コポリマーなどのNビニルピロリドンのポリマーまたはコポリマー；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（エチレンオキシド－ブロッカー－プロピレンオキシド）またはポリ（エチレンオキシド－ブロッカー－プロピレンオキシド－ブロッカー－エチレンオキシド）などのエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのブロックコポリマー；ポリ（スチレン－ブロッカー－イソブチレン－ブロッカー－スチレン）またはポリ（ヒドロキシスチレン－ブロッカー－イソブチレン－ブロッカー－ヒドロキシスチレン）などのスチレンのブロックコポリマー；ポリジアルキルシロキサン；多糖；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ポリ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、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などのポリエステル；ナイロン66、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、ポリ2ヒドロキシエ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；およびこれらの組み合わせからなる群から選択され、好ましくは、ポリエーテルスルホン、ポリウレタン、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ポリアミド、ポリカーボネート、およびこれらの組み合わせから選択される。

【0049】

1実施形態では、本発明による医療機器は、プラスチック管を含む。このような機器は、例えばカテーテルを含む。

【0050】

さらに、本発明による医療機器を調製する方法が提供される。エコー発生被膜を調製する方法および医療機器上にこれらの被膜を適用する方法は当技術分野でよく知られている

。例えば、ポリマーマイクロカプセルを調製する周知の技術には、溶媒蒸発、コアセルベーション、界面重合、噴霧乾燥、および流動床コーティングがある。ガラスマイクロカプセルは、例えば、超音波噴霧熱分解、ゾルゲル法、液滴加工、または電気分散沈殿を使用して調製される。その後、医療機器は、例えば浸漬被覆、噴霧被覆、パッド印刷、ローラー被覆、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。

【0051】

例えば米国特許第5,289,831号、第5,921,933号、および第6,506,156号、国際公開第2007/089761号、ならびに「Ultrason in Medicine and Biology」2006年、Vol.32、No.8、pp.1247~1255を参照すると、エコー発生粒子および被膜を調製する方法について記載されている。このような被膜は、好ましくは、生体適合性、非毒性、低刺激、および安定である。本発明による医療機器は、好ましくは、本発明によるエコー発生微粒子を含む、先に挙げたマトリクス材料を含む被膜を備える。

10

【0052】

したがって、1態様は超音波検出用の被膜を備えた医療機器の調製方法であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が10から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間にあり、

医療機器を提供する段階と、

超音波で見ることができる微粒子で前記機器を被覆する段階であって、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が10から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間にある、被覆する段階と、を含む、方法を提供する。

20

【0053】

好ましくは、前記医療機器上の少なくとも60%、より好ましくは少なくとも65%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が10から45 μm の間の直径を有する。

【0054】

また、超音波検出用の被膜を備えた医療機器の調製方法であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が22から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間にあり、

30

医療機器を提供する段階と、

超音波で見ることができる微粒子で前記機器を被覆する段階であって、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が22から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から450粒子/ mm^2 の間にある、被覆する段階と、を含む、方法が提供される。1つの好ましい実施形態では、前記機器は、超音波で見ることができる微粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも60%の微粒子の直径が22から45 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が60から450粒子/ mm^2 の間にある。

40

【0055】

好ましくは、前記医療機器上の少なくとも60%、より好ましくは少なくとも65%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が22から45 μm の間の直径を有する。

【0056】

1実施形態では、少なくとも60%の個々の粒子の直径は、10から45 μm の間にランダムに分布する。別の実施形態では、少なくとも60%の個々の粒子の直径が22から45 μm の間にランダムに分布する。より高比率のより狭い小範囲の間の直径を有する粒

50

子の混合物を使用することも可能である。例えば、1つの好ましい実施形態は、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が22から27 μm の間にある、本発明による医療機器を提供する。この場合、150から450粒子/ mm^2 の間の粒子密度が医療機器の最適な可視性を提供するため、好ましい。さらに好ましくは、最適な可視性のために、前記粒子密度は150から300粒子/ mm^2 の間にある。

【0057】

したがって、1実施形態は、超音波検出用の被膜を備えた医療機器の調製方法であって、前記被膜が超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の微粒子の直径が22から27 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が150から450粒子/ mm^2 、好ましくは150から300粒子/ mm^2 の間にあり、

10

医療機器を提供する段階と、

超音波で見ることができる微粒子で前記機器を被覆する段階であって、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が22から27 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が150から450粒子/ mm^2 の間にある、被覆する段階と、を含む、方法を提供する。

【0058】

好ましくは、前記医療機器の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子は22から27 μm の間の直径を有する。

20

【0059】

更に別の実施形態では、医療機器は、超音波粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が27から32 μm の間にある。この場合、27から32 μm の間の粒子寸法および70から450粒子/ mm^2 の密度の組み合わせが体内での機器の可視性を向上させるため、70から450粒子/ mm^2 の粒子密度が特に好ましい。さらに好ましくは、最適な可視性のために、前記粒子密度は、80から300粒子/ mm^2 の間である。

【0060】

したがって、超音波検出用の被膜を備えた医療機器の調製方法であって、前記被膜が、超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が27から32 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が70から450粒子/ mm^2 の間、好ましくは80から300粒子/ mm^2 の間にあり、医療機器を提供する段階と、

30

超音波で見ることができる微粒子で前記機器を被覆する段階であって、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が27から32 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が70から450粒子/ mm^2 の間、好ましくは80から300粒子/ mm^2 の間にある、被覆する段階と、を含む、方法がさらに提供される。好ましくは、前記医療機器上の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子は、27から32 μm の間の直径を有する。

40

【0061】

さらに別の実施形態では、医療機器は、超音波粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が32から38 μm の間にある。この場合、32から38 μm の間の粒子寸法および45から225粒子/ mm^2 の間の密度の組み合わせが体内の医療機器の可視性を向上させるため、45から225粒子/ mm^2 の間の粒子密度が特に好ましい。したがって、超音波検出用の被膜を備えた医療機器の調製方法であって、前記被膜が、超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が32から38 μm の間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子

50

の密度が45から225粒子/mm²の間にあり、
医療機器を提供する段階と、

超音波で見ることができる微粒子で前記機器を被覆する段階であって、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が32から38μmの間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から225粒子/mm²の間にある、被覆する段階と、を含む、方法がさらに提供される。好ましくは、前記医療機器上の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が32から38μmの間の直径を有する。

【0062】

更に別の実施形態では、医療機器は、超音波粒子で被覆され、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が38から45μmの間にある。この場合、38から45μmの間の粒子寸法および45から150粒子/mm²の間の密度の組み合わせが医療機器の可視性をさらに向上させるため、45から150粒子/mm²の間の粒子密度が特に好ましい。

【0063】

したがって、超音波検出用の被膜を備えた医療機器の調製方法であって、前記被膜が、超音波で見ることができる微粒子を含み、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が38から45μmの間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から150粒子/mm²の間にあり、

医療機器を提供する段階と、

超音波で見ることができる微粒子で前記機器を被覆する段階であって、前記医療機器上の少なくとも60%の前記微粒子の直径が38から45μmの間にあり、前記医療機器の表面上の前記微粒子の密度が45から150粒子/mm²の間にある、被覆する段階と、を含む、方法がさらに提供される。

【0064】

好ましくは、前記医療機器の少なくとも65%、より好ましくは少なくとも70%、より好ましくは少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、より好ましくは少なくとも85%、より好ましくは少なくとも90%、より好ましくは少なくとも95%の前記微粒子が38から45μmの間の直径を有する。

【0065】

以下の実施例を用いて本発明をさらに説明する。これらの実施例は、本発明を限定するものではなく、本発明を単に明確にするためのものである。

【図面の簡単な説明】

【0066】

【図1】さまざまなミクロスフェアの寸法での、表面上のミクロスフェア密度に対するCNR（コントラスト・ノイズ比）のプロットを示す。

【図2】22から27μmの間の直径を有するミクロスフェアで、ミクロスフェア密度に対するCNRのプロットを、二次y軸上のUS推定誤差とともに示す。

【図3】27から32μmの間の直径を有するミクロスフェアで、ミクロスフェア密度に対するCNRのプロットを、二次y軸上のUS推定誤差とともに示す。

【図4】32から38μmの間の直径を有するミクロスフェアで、ミクロスフェア密度に対するCNRのプロットを、二次y軸上のUS推定誤差とともに示す。

【図5】38から45μmの間の直径を有するミクロスフェアで、ミクロスフェア密度に対するCNRのプロットを、二次y軸上のUS推定誤差とともに示す。

【図6】45から53μmの間の直径を有するミクロスフェアで、ミクロスフェア密度に対するCNRのプロットを、二次y軸上のUS推定誤差とともに示す。

【図7】38から45μmの範囲の直径を有する固体ガラスミクロスフェアで被覆されたガラスおよびプラスチック表面のCNR値を示す。

【図8】固体ガラス微粒子および中空ガラス微粒子で被覆されたガラススライドのCNR

10

20

30

40

50

値を示す。

【図 9】表面上のミクロスフェア密度の影響を示す。医療機器の表面上の微粒子密度が 250 粒子/mm² 未満の場合により高密度の場合よりも良好な超音波画像が提供される。左側の画像：中空ガラスミクロスフェア、表面密度＝約 130 粒子/mm²、左側の画像：中空ガラスミクロスフェア、表面密度＝約 180 粒子/mm²、左側の画像：中空ガラスミクロスフェア、表面密度＝約 250 粒子/mm²、各画像の左部分は管を有さない鶏の胸からなるブランクを示し、各画像の右部分は、被覆された管を有する鶏の胸での結果を示す。

【図 10】さまざまな濃度のミクロスフェア（寸法範囲 38～45 μm）を含む Sono-Coat のマーカーバンド（幅 1 cm）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撮影された超音波画像を示す。

【図 11】27 から 32 μm の間の直径を有するミクロスフェアで被覆されたガラスおよびプラスチック表面上のミクロスフェア密度に対してプロットされた US 推定誤差を示す。

【発明を実施するための形態】

【0067】

[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、および 45 から 53 μm の範囲にわたる直径を有し、全て 2.5 g/mL の密度を有する市販の固体ガラスミクロスフェア（Cospheric 社製）をポリウレタンコーティングマトリクスを通して混合した。さまざまな量のミクロスフェアを加えて、コーティングマトリクス中に 0.5 から 75.0 vol. % のミクロスフェアを含有する混合物を調製した。続いて、フィルムアプリケータを使用して、基板としてのガラスおよび PEBA X 6233 スライドの両方の上に、30 または 60 μm 厚のコーティングフィルムを延伸した。ミクロスフェアの密度は 2 から 1831 粒子/mm² まで変化すると決定された。

【0068】

被覆された基板は、33 mm のリニアアレイプローブを使用し、6 MHz の輝度モード（B モード）で超音波によって測定した。媒体として作用する市販の超音波ファントム内に約 45 度の角度で基板を配置した。

記録された画像から、被覆物の平均画素強度および標準偏差を周囲媒体に対して得られた値と比較することによって、以下に従ってコントラスト・ノイズ比（CNR）を決定した。

【0069】

【数 1】

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

【0070】

ここで、

P_{ROI} = 対象領域の平均画素強度

P_{medium} = 媒体の平均画素強度

σ_{ROI} = 対象領域の標準偏差

σ_{medium} = 媒体の標準偏差

【0071】

決定された CNR をミクロスフェア密度（粒子/mm²）に対してプロットした（図 1）。図 1 からわかるように、CNR は、表面上のミクロスフェアの量の増加にともなって約 3.5 の値に達する。10 から 22 μm の範囲のミクロスフェアでは、最大到達可能な

10

20

30

40

50

CNRは約2.5であった。全表面がガラスミクロスフェアで覆われているため、より高いCNR値を得ることはできなかった。ミクロスフェアの第2の層を上追加してもCNRの増加にはつながらなかった。したがって、22から45 μmの間の直径を有する粒子がより好ましい。

【0072】

〔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、および45から53 μmの範囲にわたる直径を有し、全て2.5 g/mLの密度を有する市販の固体ガラスミクロスフェア（Cospheric社製）をポリウレタンコーティングマトリクスを通して混合した。さまざまな量のミクロスフェアを加えて、コーティングマトリクス中に1.0から75.0 vol. %のミクロスフェアを含有する混合物を調製した。続いて、フィルムアプリケータを使用して、ガラススライドの上に、30または60 μm厚の被膜のマーカーストリップを延伸した。被覆しなくてよい領域をマスクすることによって、これらのマーカーストリップを適用した。マーカーストリップの幅を測定した。

10

【0073】

被覆された基板は、33 mmのリニアアレイプローブを使用し、6 MHzの輝度モード（Bモード）で超音波によって測定した。媒体として作用する市販の超音波ファントム内に約45度の角度で基板を配置した。

記録された画像から、超音波の下で見ることができるとしてマーカーストリップの幅を決定した。超音波の下でのマーカーストリップの幅の過小評価および過大評価は、以下のように表される：

20

【0074】

【数2】

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

【0075】

ここで、

L_{US} = マーカーストリップ由来の超音波信号の幅

30

L_{actual} = マーカーストリップの実際の幅

【0076】

原則として、10%未満のUS推定誤差は、許容され则认为られる。好ましくは、前記US推定誤差は、0から約5%の間である。

【0077】

図2では、22から27 μmの間の直径を有するミクロスフェアに対して、ミクロスフェア密度に対するCNRを、二次y軸上のUS推定誤差とともにプロットする。図2からわかるように、これらのミクロスフェアに対する最適な範囲は、150から450粒子/mm²の間にある。表面上のミクロスフェアがより少ないと、マーカーストリップの幅の過小評価につながり、上限を超えると幅の過大評価が起こる。これらのミクロスフェアに対する最適な範囲は、150から300粒子/mm²の間にある。

40

このやり方で、各寸法範囲に対する最適なミクロスフェア密度が確立された。

【0078】

図3では、27から32 μmの間の直径を有するミクロスフェアに対して、ミクロスフェア密度に対するCNRを、二次y軸上のUS推定誤差とともにプロットする。図3からわかるように、これらのミクロスフェアに対する最適な範囲は、70から450粒子/mm²の間にある。表面上のミクロスフェアがより少ないと、マーカーストリップの幅の過小評価につながり、上限を超えると幅の過大評価が起こる。これらのミクロスフェアに対する特に最適な範囲は、80から300粒子/mm²の間にある。

【0079】

50

図4では、32から38 μm の間の直径を有するミクロスフェアに対して、ミクロスフェア密度に対するCNRを、二次y軸上のUS推定誤差とともにプロットする。図4からわかるように、これらのミクロスフェアに対する最適な範囲は、45から225粒子/ m^2 の間にある。表面上のミクロスフェアがより少ないと、マーカーバンドの幅の過小評価につながり、上限を超えると幅の過大評価が起こる。

【0080】

図5では、38から45 μm の間の直径を有するミクロスフェアに対して、ミクロスフェア密度に対するCNRを、二次y軸上のUS推定誤差とともにプロットする。図5からわかるように、これらのミクロスフェアに対する最適な範囲は、45から150粒子/ m^2 の間にある。表面上のミクロスフェアがより少ないと、マーカーバンドの幅の過小評価につながり、上限を超えると幅の過大評価が起こる。

10

【0081】

一方で、45から53 μm の間の直径を有するミクロスフェアに対しては、マーカーバンドの幅の過大評価が粒子密度の全範囲にわたって現れるため、最適な粒子密度は見つからなかった(図6)。

【0082】

[実施例3]

38から45 μm の範囲にわたる直径を有し、2.5 g/mLの密度を有する固体ガラスミクロスフェアをポリウレタンコーティングマトリクスを通して混合した。続いて、さまざまな密度で、これらの粒子でガラススライドおよびプラスチック(PEBA X 6233)を被覆した。被覆された基板は、33 mmのリニアアレイプローブを使用し、6 MHzの輝度モード(Bモード)で超音波によって測定した。媒体として作用する市販の超音波ファントム内に約45度の角度で基板を配置した。記録された画像から、実施例1に記載した方法と同じやり方でコントラスト・ノイズ比(CNR)を決定し、決定されたCNRをミクロスフェア濃度に対してプロットした(図7)。

20

【0083】

図7からわかるように、同じ量の粒子で被覆されたガラスおよびプラスチックのCNR値は同等である。これにより、使用される基板の材料はCNRに著しい影響を与えないことが実証される。

【0084】

[実施例4]

先に記載された22から27 μm の範囲にわたる直径を有する固体ガラスミクロスフェア、および中空25から27 μm の範囲にわたる直径、0.14 g/mLおよび0.46 g/mLの密度を有するガラスミクロスフェアで実施例1を繰り返した。さまざまな密度で、これらの粒子でガラススライドを被覆した。被覆された基板は、33 mmのリニアアレイプローブを使用し、6 MHzの輝度モード(Bモード)で超音波によって測定した。媒体として作用する市販の超音波ファントム内に約45度の角度で基板を配置した。記録された画像から、実施例1に記載した方法と同じやり方でコントラスト・ノイズ比(CNR)を決定し、決定されたCNRをミクロスフェア濃度に対してプロットした(図8)。

30

【0085】

図8からわかるように、固体粒子および中空粒子のCNR値は同等であり、これは、固体粒子および中空粒子の両方が本発明による医療機器の可視性を向上させるために適していることを意味する。

40

【0086】

[実施例5]

38から45 μm の間の直径および0.46 g/mLの密度を有する市販の空気充填ガラスミクロスフェア(Cospheric社製)を、Labo Groep(Tilburg, The Netherlands)から販売されているコーティングマトリクスLabo coatを通して混合した。さまざまな量のミクロスフェアを添加して、コーティングマトリクス中に2.0、3.0、および4.0重量%のミクロスフェアを含有す

50

る混合物を調製した。被膜は、浸漬被覆によってポリウレタン管上に適用し、それぞれ約 130 粒子/ mm^2 (図9の左の画像)、約 180 粒子/ mm^2 (図9の中央の画像)、および約 250 粒子/ mm^2 (図9の右の画像) のミクロスフェア密度で、ミクロスフェアで被覆された管が得られた。

【0087】

被覆された管は、画像を記録する媒体として鶏の胸で超音波によって試験した。

超音波でそれぞれの管を試験すると、表面上の微粒子の量が多くなると、管の表面は粗くなり始め、量が減少すると表面は滑らかであった(図9参照)。量がより少ないと、可視性(画像の鮮明度)が向上する。

【0088】

10

[実施例6]

実施例1において記載された 38 から $45\ \mu\text{m}$ の範囲にわたる直径を有する固体ガラスミクロスフェアをポリウレタンコーティングマトリクスを通して混合した。さまざまな量のミクロスフェアを加えて、コーティングマトリクス中に 1.0 から $75.0\ \text{vol.}\%$ のミクロスフェアを含有する混合物を調製した。続いて、フィルムアプリケータを使用して、ガラススライド上に、 30 または $60\ \mu\text{m}$ 厚の被膜のマーカーバンドを延伸した。被覆しなくてよい領域をマスクすることによって、これらのマーカーバンドを適用した。マーカーバンドの幅を測定した。

【0089】

被覆された基板は、 $33\ \text{mm}$ のリニアアレイプローブを使用し、 $6\ \text{MHz}$ の輝度モード(Bモード)で超音波によって測定した。媒体として作用する市販の超音波ファントム内に約 45 度の角度で基板を配置した。

20

図10は、 38 粒子/ mm^2 、 125 粒子/ mm^2 、および 346 粒子/ mm^2 の濃度でミクロスフェア($38\sim 45\ \mu\text{m}$ の寸法範囲)を含有する Sono-Coat のマーカーバンド(幅 $1\ \text{cm}$)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撮影された超音波画像を示す。本発明による $45\sim 150$ 粒子/ mm^2 の密度範囲内である中央の画像が、マーカーバンドの幅の正確な測定と組み合わせて最良の可視性を提供することが明らかである。下の画像(346 粒子/ mm^2 の密度)はより不明瞭であり、マーカーバンド幅の過大評価が起こり、上の画像もまた不明瞭であり、点線として現れ、マーカーバンドの幅の過小評価が起こる。

30

【0090】

[実施例7]

実施例2と同種の実験を繰り返した。同種の $27\sim 32\ \mu\text{m}$ のミクロスフェアを使用した。これらのミクロスフェアをガラススライドおよびプラスチック(PEBA X)表面上に被覆した。図11に、ミクロスフェア密度に対するUS推定誤差をプロットした。図11から、最適なミクロスフェア密度範囲は、被覆したガラスおよび被覆したプラスチック表面の両方で同一であることが明らかである。図3と同様に、これらのミクロスフェアの最適な範囲は 70 から 450 粒子/ mm^2 の間にある。したがって、可視性は、表面自体ではなく、被膜の散乱効果に依存する。

【図 9】

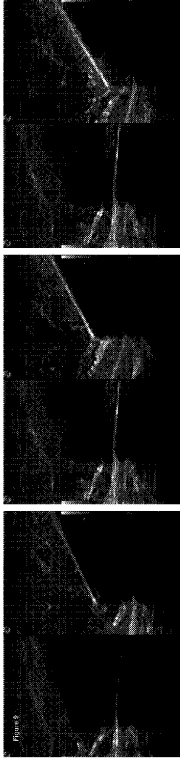
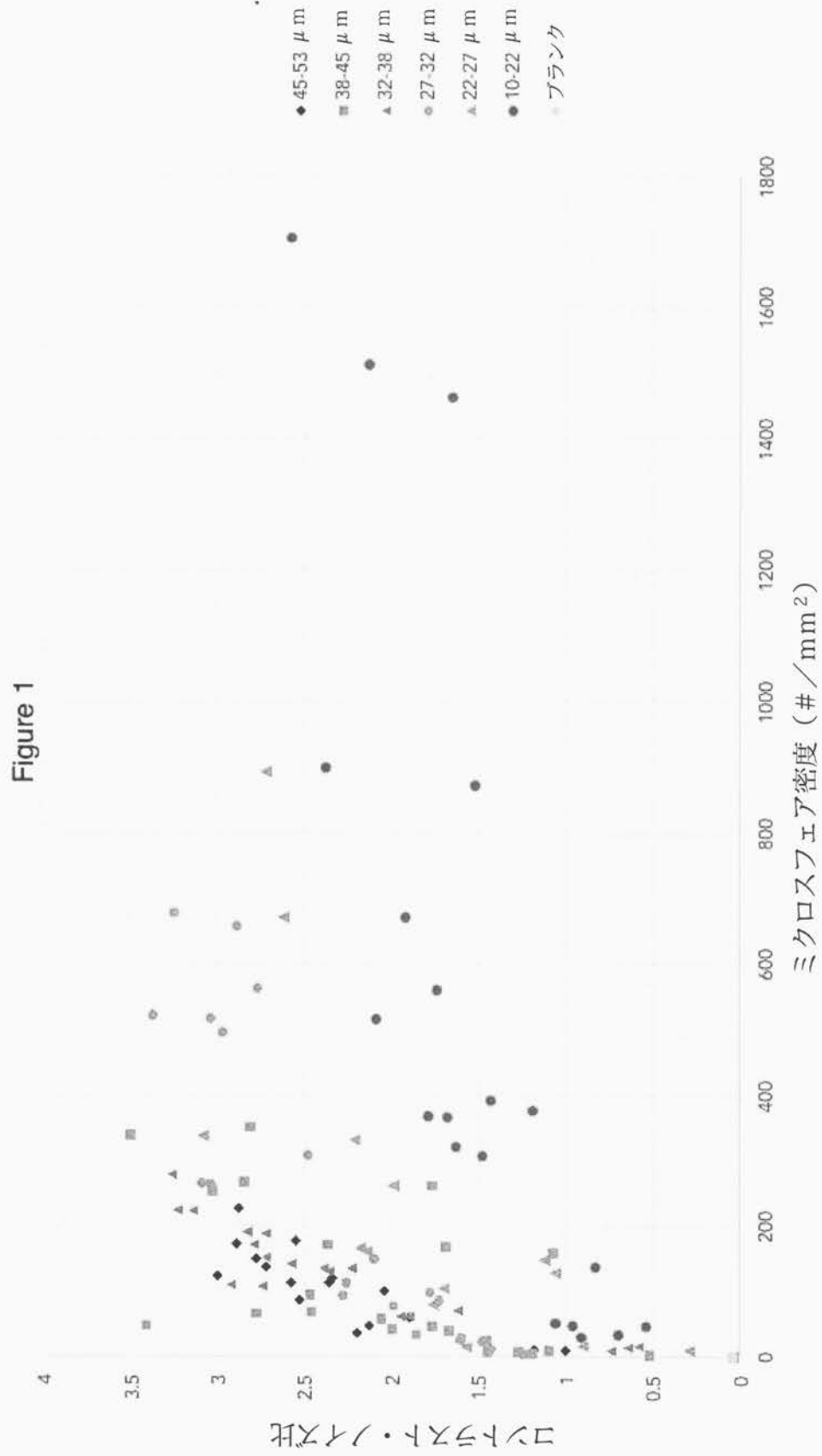
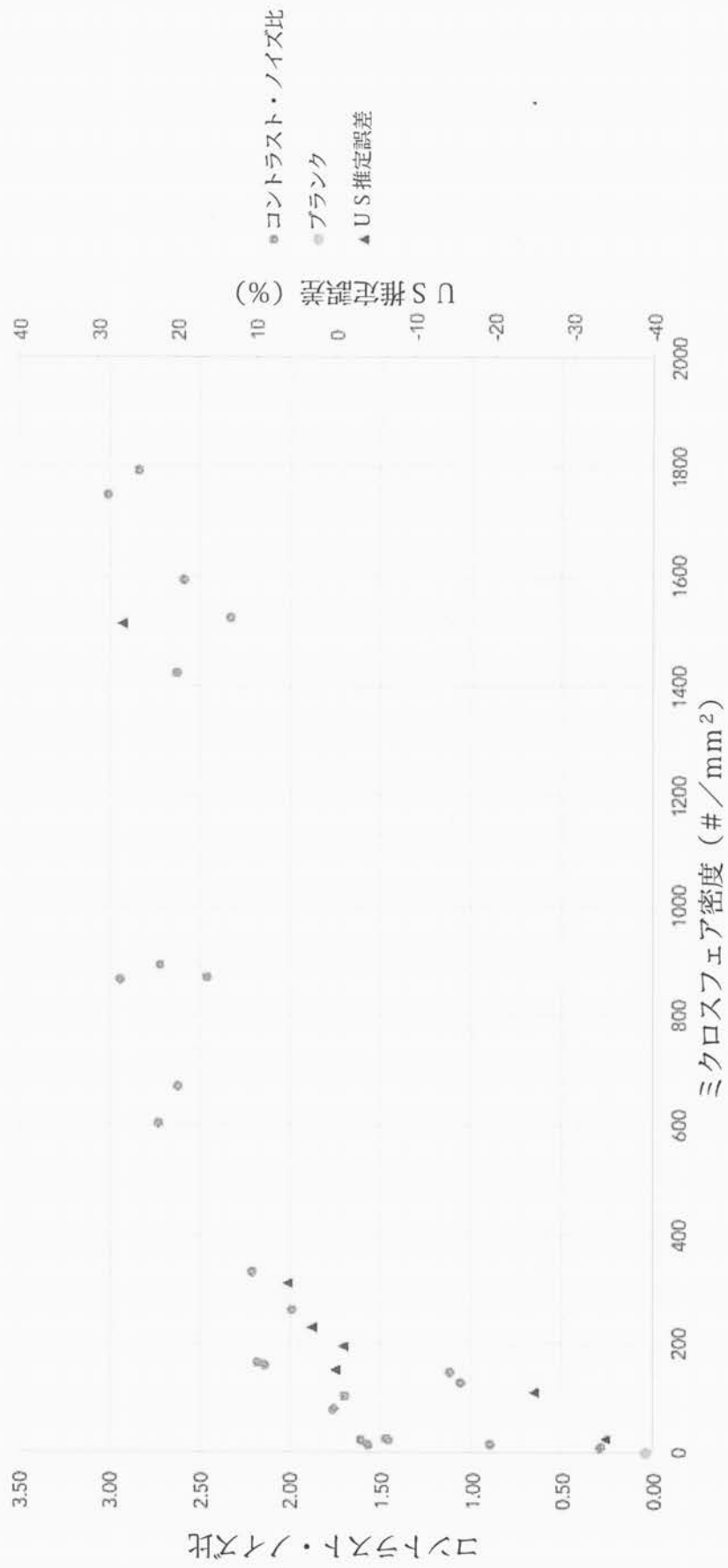


Figure 9

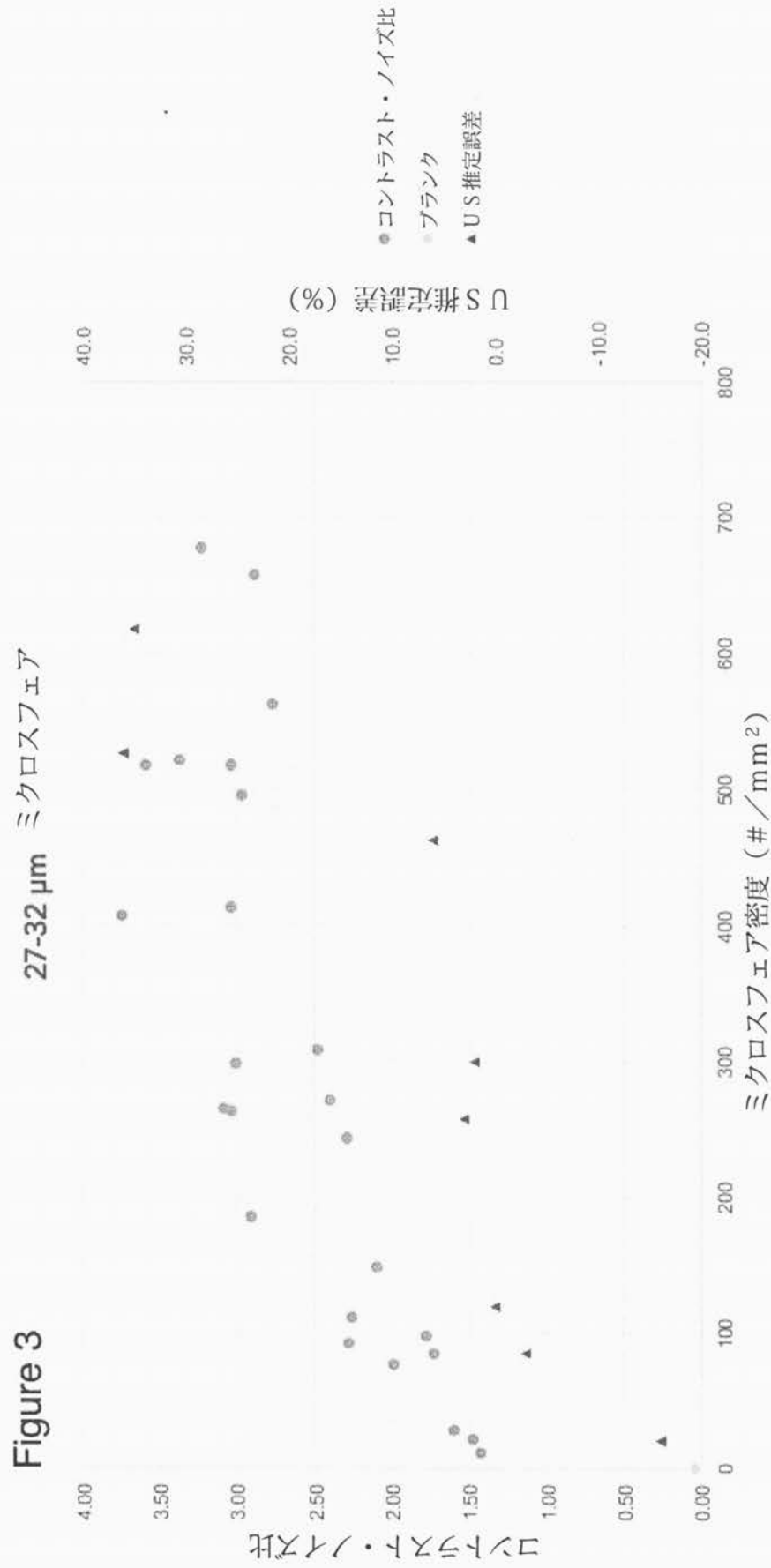
【図 1】



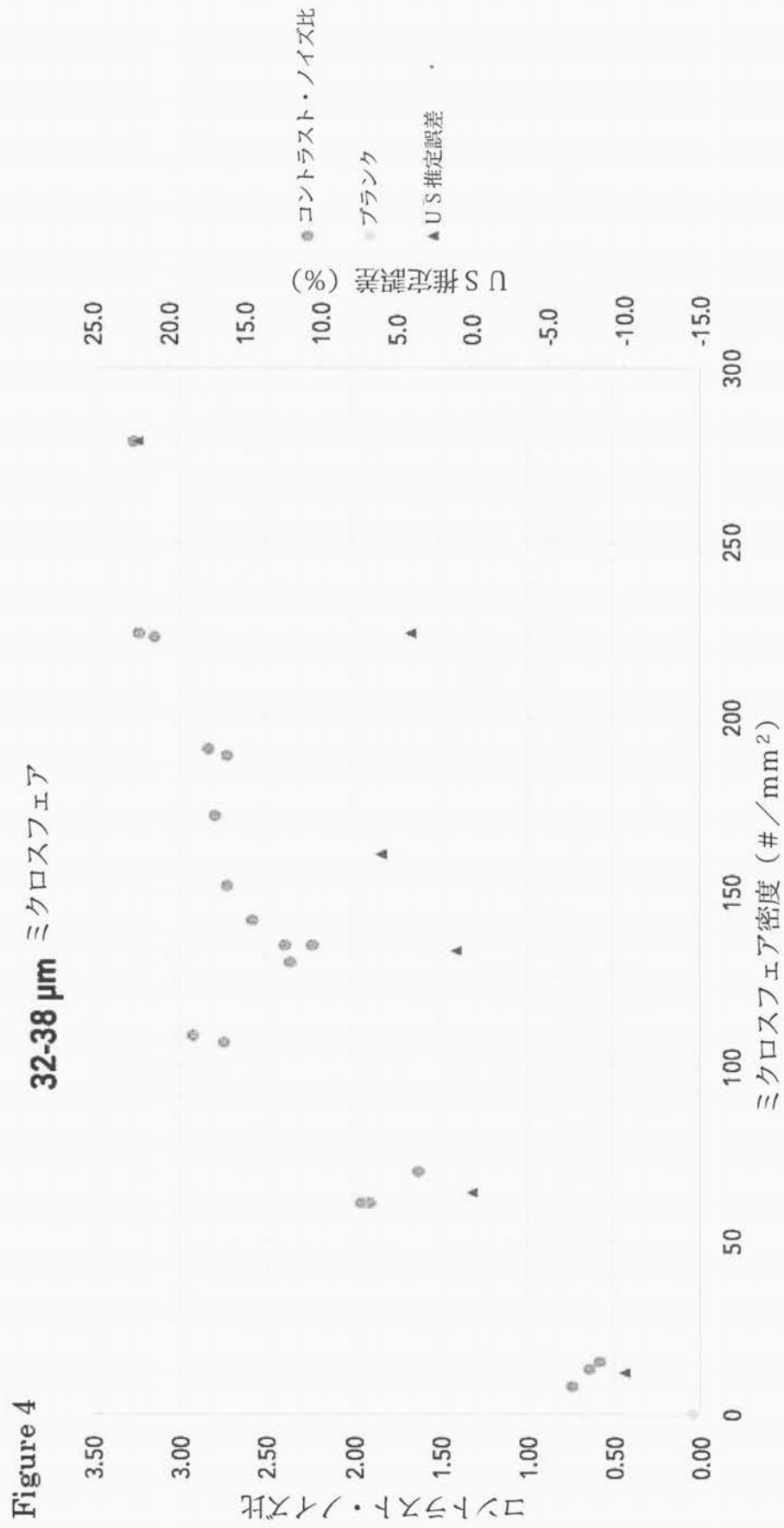
【図 2】

Figure 2 22-27 μm ミクロスフェア

【図 3】

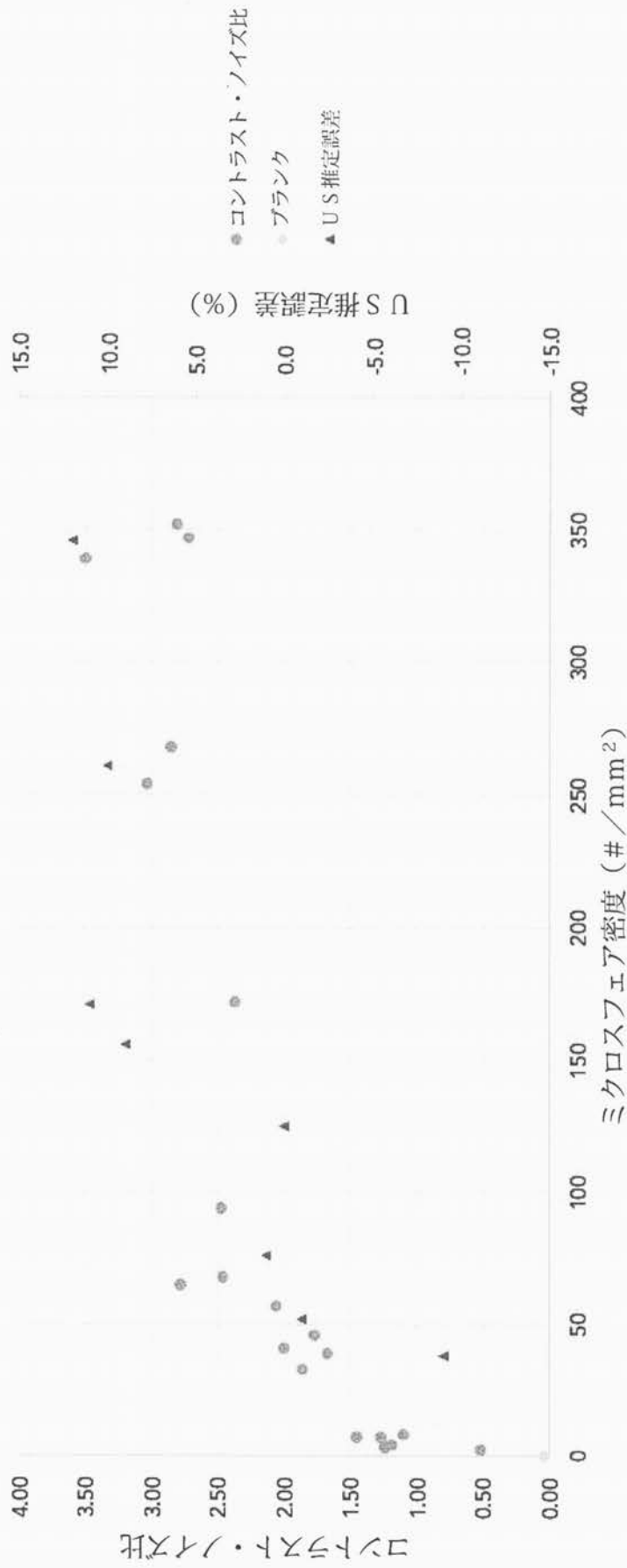


【図 4】

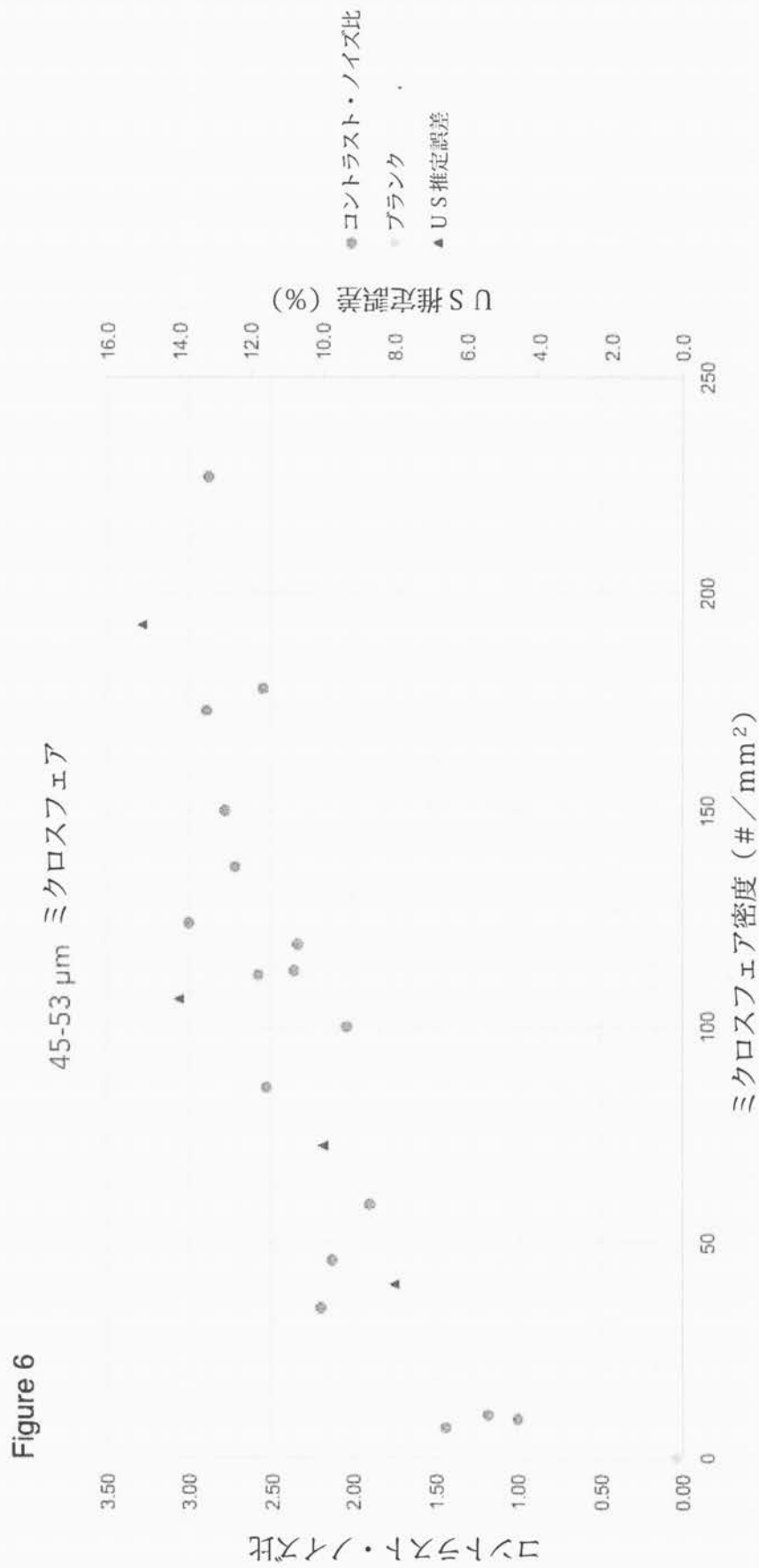


【図 5】

Figure 5
38-45 μm ミクロスフェア



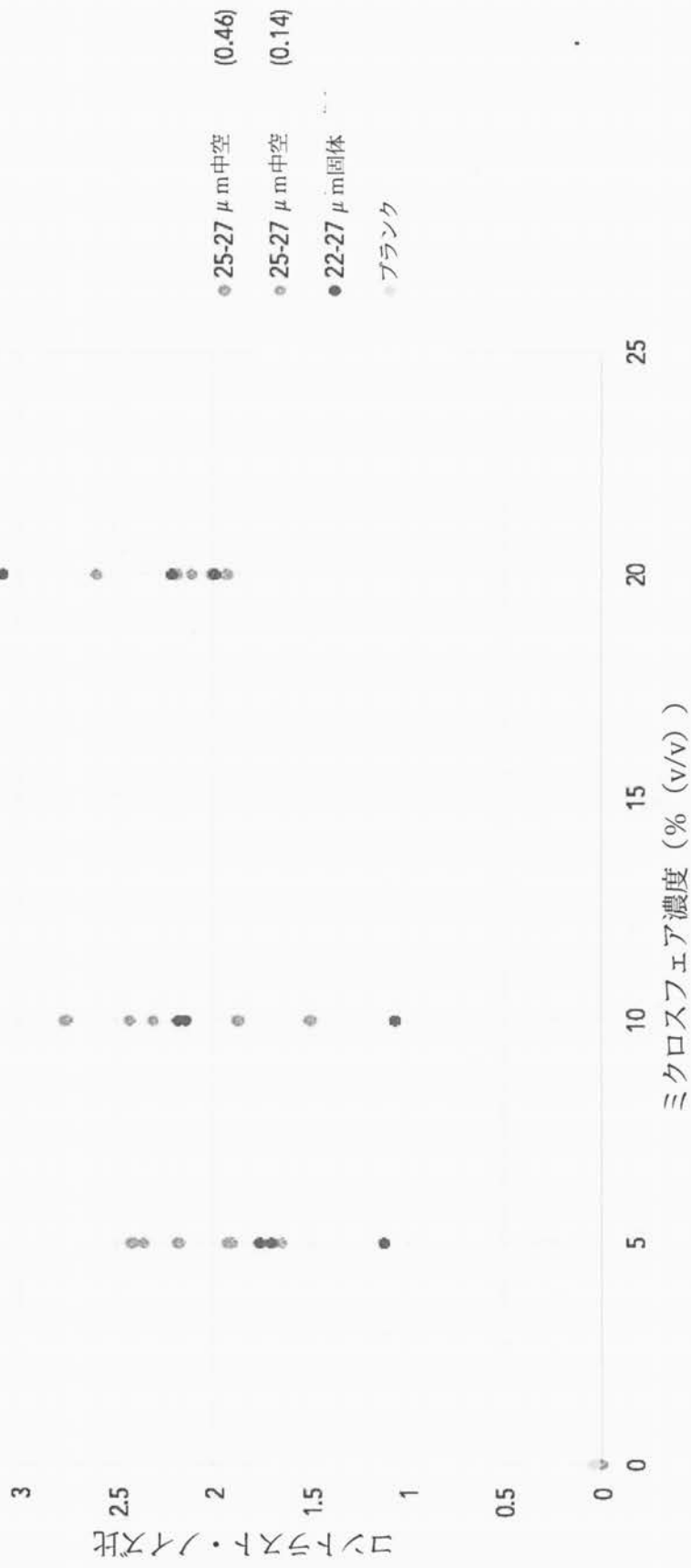
【図 6】



【図 7】

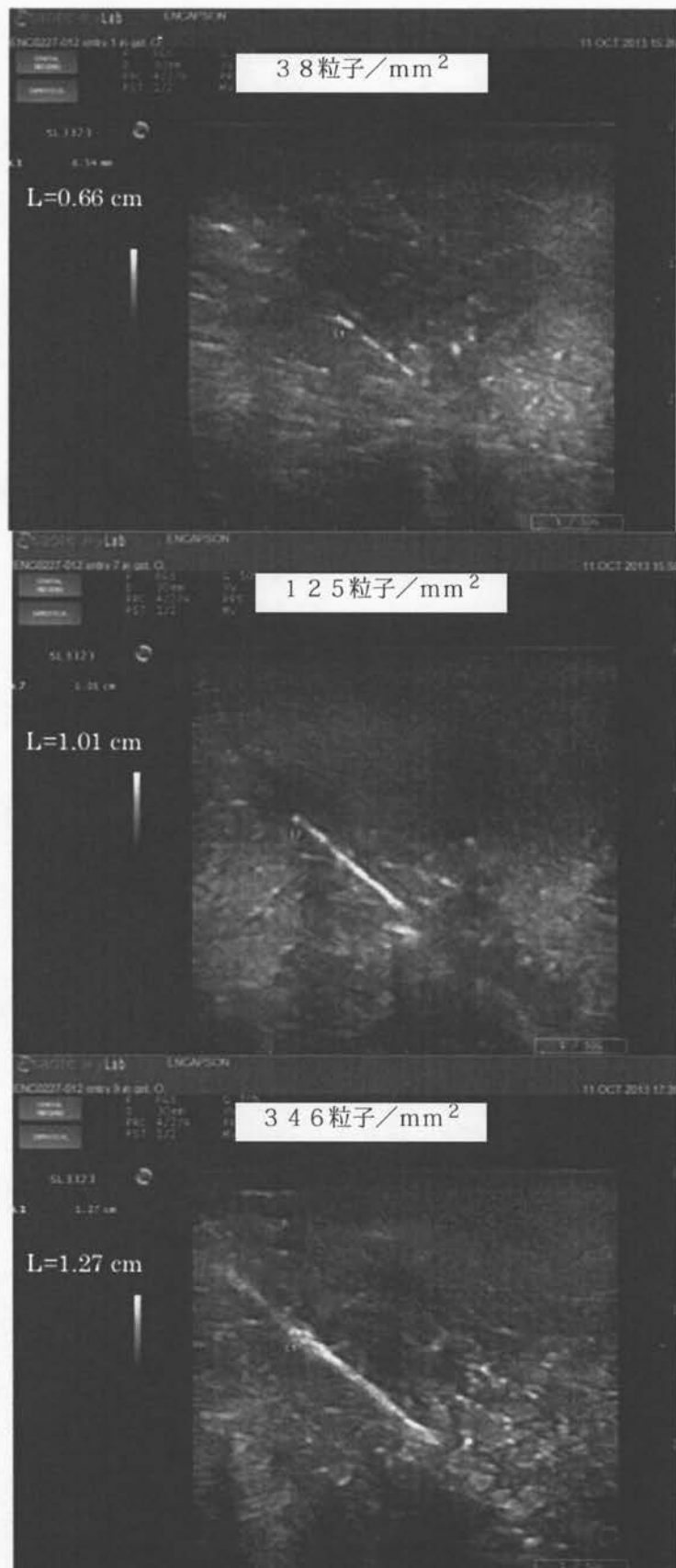


【図 8】

Figure 8
3.5

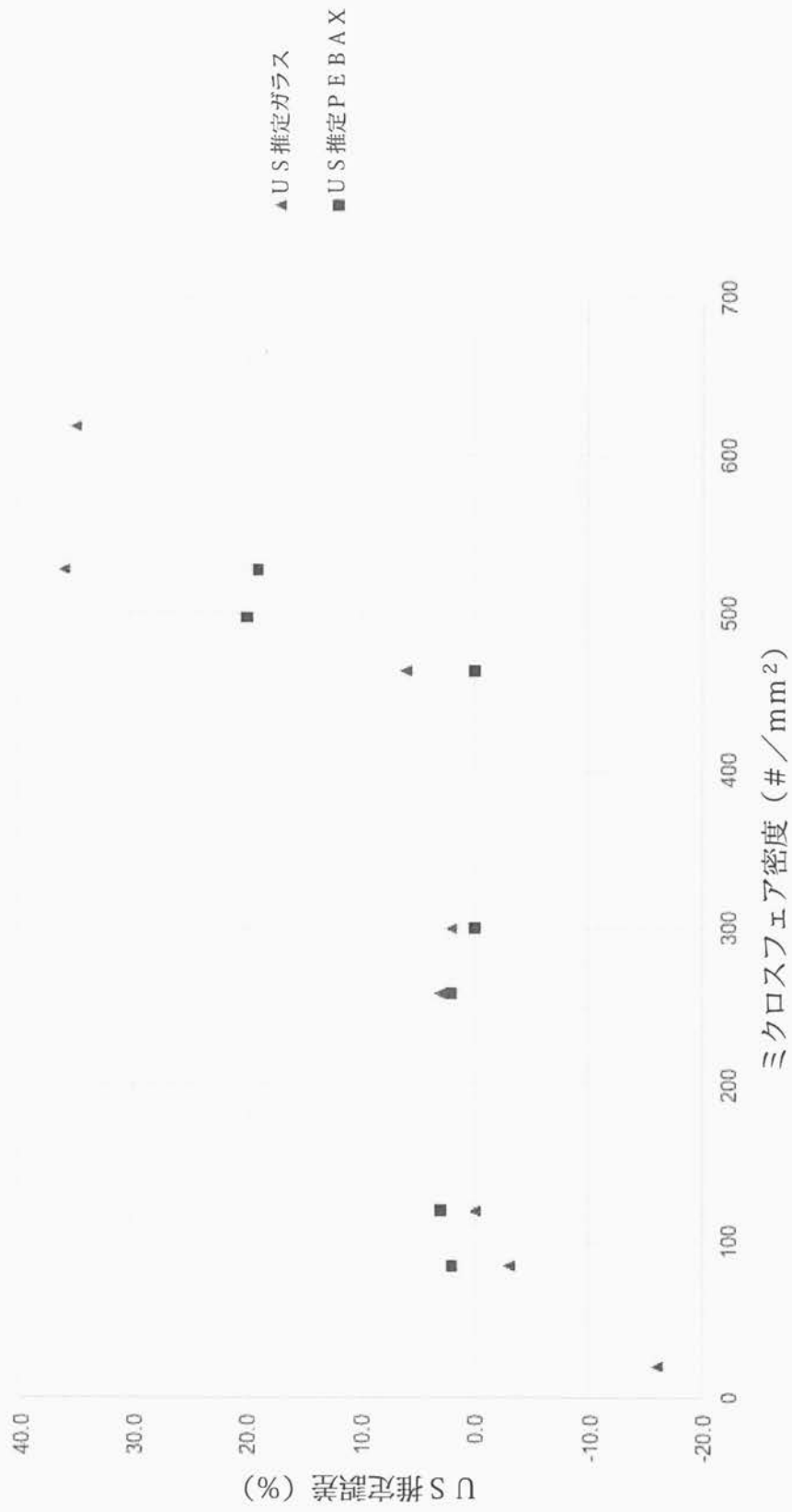
【図 10】

Figure 10



【図 11】

Figure 11
27-32 μm ミクロスフェア



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/NL2013/050779

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) EP0-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.
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]	1-12
A	EP 1 118 337 A2 (HYSTERX INC [US]) 25 July 2001 (2001-07-25) cited in the application paragraph [0019] - paragraph [0024]	1-12
----- -/-		
☒ 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 "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
18 December 2013		07/01/2014
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/NL2013/050779

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 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 -----	1-12
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 -----	1-12
A	EP 0 552 924 A1 (VANCE PRODUCTS INC [US]) 28 July 1993 (1993-07-28) the whole document -----	1-12
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, cited in the application page 1249 page 1253 - page 1254 -----	3,4
X,P	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 -----	1,2,5-12
Y,P		3,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/NL2013/050779

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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 2012148265 A1	01-11-2012	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)
A 6 1 L 29/00 (2006.01)	A 6 1 L	29/00	Z
A 6 1 L 33/00 (2006.01)	A 6 1 L	33/00	B
A 6 1 L 31/00 (2006.01)	A 6 1 L	33/00	C
C 0 9 D 201/00 (2006.01)	A 6 1 L	33/00	P
C 0 9 D 7/12 (2006.01)	A 6 1 L	31/00	Z
A 6 1 F 2/82 (2013.01)	C 0 9 D	201/00	
	C 0 9 D	7/12	
	A 6 1 F	2/82	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,LT,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 リー・アイレス

オランダ・7 5 2 1・ペーアー・エンスヘーデ・ヘンゲローセストラート・7 0 5内

(72)発明者 ダヴィット・アスリアン

オランダ・6 6 8 1・ペーエス・ベメル・セレス・4 2

(72)発明者 ヨハンネス・アントニウス・オプステーン

オランダ・7 5 2 1・ペーアー・エンスヘーデ・ヘンゲローセストラート・7 0 5内

Fターム(参考) 4C081 AC02 AC03 AC06 AC08 BB09 BC02 CA022 CA032 CA072 CA082
CA162 CA172 CA182 CA192 CA212 CA222 CA232 CA272
4C167 AA01 BB06 BB61 CC04 GG01 GG02 GG04 GG05 GG06 GG07
GG08 GG09 HH11
4C601 EE03 EE04 EE09 GA20 GA26
4J002 BB031 BB121 BC031 BD151 BG041 BG131 BJ001 BP011 CF061 CF071
CF181 CF191 CH021 CH091 CK021 CL011 CL031 CM011 CN031 CP031
DE076 DE086 DE146 DE156 DE236 DJ006 DJ016 DL006 GB01 GH01
4J038 CA021 CB021 CB081 CB171 CG141 CG171 CQ001 DA021 DD001 DF001
DG001 DH001 DK012 DL031 EA011 HA062 HA452 HA482 HA562 NA01
PB01

专利名称(译)	<无法获取翻译>		
公开(公告)号	JP2016503315A5	公开(公告)日	2016-12-15
申请号	JP2015540629	申请日	2013-10-31
[标]申请(专利权)人(译)	恩克普森有限公司		
申请(专利权)人(译)	Enkyapuson培衰落		
[标]发明人	デニス・マニエル・フリーゼマ リー・アイレス ダヴィット・アスリアン ヨハネス・アントニウス・オプステーン		
发明人	デニス・マニエル・フリーゼマ リー・アイレス ダヴィット・アスリアン ヨハネス・アントニウス・オプステーン		
IPC分类号	A61B8/14 A61M25/095 C08L101/00 C08K3/34 C08K3/40 A61L29/00 A61L33/00 A61L31/00 C09D201/00 C09D7/12 A61F2/82		
CPC分类号	A61B8/481 A61B1/00 A61B17/29 A61B17/32056 A61B17/34 A61B2017/00526 A61B2017/3413 A61B2090/3925 A61F2250/0096 A61L31/08 A61L31/088 A61L31/10 A61L31/128 A61L31/14 A61L31/18 A61L2400/12 A61L2420/02 A61M16/0472 A61M25/104 A61M29/00		
FI分类号	A61B8/14 A61M25/095 C08L101/00 C08K3/34 C08K3/40 A61L29/00.Z A61L33/00.B A61L33/00.C A61L33/00.P A61L31/00.Z C09D201/00 C09D7/12 A61F2/82		
F-TERM分类号	4C081/AC02 4C081/AC03 4C081/AC06 4C081/AC08 4C081/BB09 4C081/BC02 4C081/CA022 4C081/CA032 4C081/CA072 4C081/CA082 4C081/CA162 4C081/CA172 4C081/CA182 4C081/CA192 4C081/CA212 4C081/CA222 4C081/CA232 4C081/CA272 4C167/AA01 4C167/BB06 4C167/BB61 4C167/CC04 4C167/GG01 4C167/GG02 4C167/GG04 4C167/GG05 4C167/GG06 4C167/GG07 4C167/GG08 4C167/GG09 4C167/HH11 4C601/EE03 4C601/EE04 4C601/EE09 4C601/GA20 4C601/GA26 4J002/BB031 4J002/BB121 4J002/BC031 4J002/BD151 4J002/BG041 4J002/BG131 4J002/BJ001 4J002/BP011 4J002/CF061 4J002/CF071 4J002/CF181 4J002/CF191 4J002/CH021 4J002/CH091 4J002/CK021 4J002/CL011 4J002/CL031 4J002/CM011 4J002/CN031 4J002/CP031 4J002/DE076 4J002/DE086 4J002/DE146 4J002/DE156 4J002/DE236 4J002/DJ006 4J002/DJ016 4J002/DL006 4J002/GB01 4J002/GH01 4J038/CA021 4J038/CB021 4J038/CB081 4J038/CB171 4J038/CG141 4J038/CG171 4J038/CQ001 4J038/DA021 4J038/DD001 4J038/DF001 4J038/DG001 4J038/DH001 4J038/DK012 4J038/DL031 4J038/EA011 4J038/HA062 4J038/HA452 4J038/HA482 4J038/HA562 4J038/NA01 4J038/PB01		
代理人(译)	村山彦 安倍晋三龙彦		
优先权	2012190924 2012-10-31 EP		
其他公开文献	JP6069516B2 JP2016503315A		

摘要(译)

本发明提供了具有改进的用于超声检测的涂层的医疗设备，其提供了最佳的超声图像。还提供了准备这种装置的方法。

