

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 779 799**

51 Int. Cl.:

A61M 25/00 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

A61M 1/28 (2006.01)

A61M 5/162 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2016 PCT/US2016/049698**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17040661**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2016 E 16766156 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 3344322**

54 Título: **Sistemas y métodos de tratamiento anticoagulante intravenoso**

30 Prioridad:

03.09.2015 US 201562213920 P
30.08.2016 US 201615251513

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.08.2020

73 Titular/es:

BECTON, DICKINSON AND COMPANY (100.0%)
1 Becton Drive, Mail Code 110
Franklin Lakes, NJ 07417-1880, US

72 Inventor/es:

MA, YIPING y
TAI, JEFF

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 779 799 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistemas y métodos de tratamiento anticoagulante intravenoso

Antecedentes

5 La presente invención está dirigida a un sistema de administración intravenoso ("IV"), mediante el cual los fluidos pueden ser administrados directamente a un paciente, así como a un método para fabricar un sistema de administración intravenoso. Un sistema de administración intravenoso de acuerdo con la invención se utiliza ampliamente en la presente memoria para describir componentes utilizados para administrar el fluido al paciente, para utilizar en administración de fluidos arterial, intravenosa, intravascular, peritoneal, y/o no vascular. Por supuesto, un experto en la técnica puede utilizar un sistema de administración intravenoso para administrar fluidos en otras ubicaciones dentro del cuerpo del paciente.

10 Un método común para administrar fluidos en el flujo sanguíneo del paciente es a través de un sistema de administración intravenoso. En muchas implementaciones comunes, un sistema de administración intravenoso puede incluir una fuente de líquido tal como una bolsa de líquido, una cámara de goteo utilizada para determinar el caudal de fluido procedente de la bolsa de líquido, un conjunto de tubos para proporcionar una conexión entre la bolsa de líquido y el paciente, y una unidad de acceso intravenoso, tal como un catéter que puede ser colocado de forma intravenosa en un paciente. Un sistema de administración intravenoso también puede incluir un conector conforma de Y que permite añadir los sistemas de administración intravenosos y para la administración de medicamentos desde una jeringuilla al conjunto de tubos del sistema de administración intravenoso.

15 Diseños de catéter conocidos están sometidos a la oclusión debido a la formación de coágulos de sangre. Tales oclusiones pueden necesitar sustitución prematura de los componentes del catéter, lo que requiere tiempo y atención de los profesionales sanitarios. Tales oclusiones son químicamente producidas por la formación de un coágulo de sangre sobre las superficies del catéter, que finalmente crece hasta un tamaño suficiente para bloquear el flujo de fluido. En algunos casos, el coágulo puede ser expulsado del catéter si se realiza una limpieza con descarga de líquido de forma regular. En otros casos, la descarga de líquido puede no eliminar los coágulos. Por consiguiente, los procesos de descarga de líquido de catéter convencionales no son suficientemente fiables.

20 El documento US 2013/158517 se refiere a catéteres para la introducción y retirada de fluidos del cuerpo humano de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1, en donde los catéteres comprenden un material polimérico en las superficies exterior y/o intraluminal de las mismas para reducir la unión microbiológica la formación de una biopelícula, la unión de plaquetas o la formación de trombos. También se describe un proceso para la preparación de dicho catéter de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 8.

Breve compendio de la intención

25 Las realizaciones de la presente invención están generalmente dirigidas a sistemas de administración intravenosos que proporcionan resistencia mejorada a la formación de coágulos de sangre y a métodos para fabricar tales sistemas de administración intravenosos.

30 La referencia(s) a la "realización(es)" en toda la descripción que no está bajo el campo de las reivindicaciones adjuntas representa meramente posibles ejecuciones a modo de ejemplo y por tanto no son parte de la presente invención.

35 El sistema de administración intravenoso comprende una pluralidad de componentes que tienen una pluralidad de superficies interiores que cooperan para definir una trayectoria de fluido a través de la cual el medicamento fluye al interior del cuerpo de un paciente. El sistema de administración intravenoso tiene también uno o más revestimientos anticoagulantes en al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores. El uno o más revestimientos anticoagulantes restringen la formación de coágulos de sangre en la trayectoria del fluido.

40 El uno o más revestimientos anticoagulantes incluyen un copolímero tribloque. El copolímero tribloque puede estar unido de forma covalente a la primera superficie interior. El copolímero tribloque puede ser uno de PEO-PPO-PEO y PEO-PBD-PEO. Más concretamente, el copolímero tribloque puede estar denominado por el nombre comercial Pluronic® F108, de BASF Corporation. El uno o más revestimientos anticoagulantes pueden estar unidos a la primera superficie interior como una o más capas filamentosas de PEO, teniendo cada una un espesor de menos de 20 nanómetros.

45 La primera superficie interior puede estar sobre un primer componente de la pluralidad de componentes. El primer componente puede ser una punta de tubo de catéter, un tubo de catéter, un adaptador de catéter, un tubo de extensión integrado, o un puerto de conexión Luer.

50 La pluralidad de componentes puede además tener una pluralidad de superficies exteriores. El uno o más revestimientos anticoagulantes pueden estar sobre sustancialmente toda la pluralidad de superficies interiores, y en una primera superficie exterior de la pluralidad de superficies exteriores.

De acuerdo con el método de la invención es fabricado un sistema de administración intravenoso. El método incluye proporcionar una pluralidad de componentes del sistema de administración intravenoso, de manera que la pluralidad de componentes tiene una pluralidad de superficies interiores que cooperan para definir una trayectoria de fluido a través de la cual el fluido fluye al interior del cuerpo de un paciente. El método incluye además preparar una solución anticoagulante y exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante para formar uno o más revestimientos anticoagulantes que restringen la formación de coágulos de sangre en la trayectoria del fluido. El método incluye además hacer que uno o más revestimientos anticoagulantes se adhieran a al menos la primera superficie interior.

La preparación de la solución anticoagulante incluye disolver un copolímero tribloque en agua. El copolímero tribloque puede ser PEO-PPO-PEO y PEO-PBD-PEO. Para la preparación de la solución anticoagulante se disuelve Nisina y/o heparina de bajo peso molecular en agua.

Hacer que uno o más revestimientos anticoagulantes se adhieran a al menos la primera superficie interior puede incluir formar una unión covalente entre el uno o más revestimientos anticoagulantes y la primera superficie interior. Formar la unión o enlace covalente puede incluir aplicar radiación al uno o más revestimientos anticoagulantes y a la primera superficie interior para inducir la formación de la unión covalente. Aplicar radiación al uno o más revestimientos anticoagulantes y la primera superficie interior puede incluir aplicar radiación gamma, radiación ultravioleta y/o radiación de rayo de electrones al uno por más revestimientos anticoagulantes y a la primera superficie interior.

Exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante puede incluir unir, el uno o más revestimientos anticoagulantes con la primera superficie interior como una o más capas filamentosas de PEO. Cada una de las capas filamentosas de PEO puede tener un espesor de menos de 20 nanómetros. Además, exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante puede incluir exponer, a la solución anticoagulante, un primer componente de la pluralidad de componentes, que puede ser una punta de tubo de catéter, y tubo de catéter, un adaptador de catéter, un tubo de extensión integrado, o un puerto de conexión Luer.

Exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante puede incluir exponer sustancialmente toda la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante. La pluralidad de componentes puede incluir además una pluralidad de superficies exteriores. El método puede incluir además exponer una primera superficie exterior de la pluralidad de superficies exteriores a la solución anticoagulante.

El método para fabricar un sistema de administración intravenoso incluye proporcionar una pluralidad de componentes del sistema de administración intravenoso, de manera que la pluralidad de componentes tenga una pluralidad de superficies interiores que cooperan para definir una trayectoria de fluido a través de la cual el fluido fluye al interior del cuerpo de un paciente. La pluralidad de componentes puede incluir al menos un tubo de catéter, un adaptador, y un tubo integrado. El método puede incluir además preparar una solución anticoagulante, y exponer al menos un subconjunto de superficies interiores de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante para formar revestimientos anticoagulantes sobre el subconjunto de superficies interiores que restringen la formación de coágulos de sangre en la trayectoria del fluido. En subconjunto de superficies interiores puede estar sobre al menos el tubo de catéter, el adaptador, y el tubo integrado. El método puede incluir además aplicar radiación a los revestimientos anticoagulantes y al subconjunto de superficies interiores para formar uniones covalentes entre los revestimientos anticoagulantes y el subconjunto de superficies interiores.

Preparar la solución anticoagulante incluye disolver un copolímero tribloque en agua u otras soluciones tal como una solución salina. El copolímero tribloque puede estar designado por el nombre comercial Pluronic® F108, de BASF Corporation.

Breve descripción de las distintas vistas de los dibujos

Con el fin de que se entienda fácilmente la manera en la que son obtenidas las características y ventajas anteriormente mencionadas y otras de la invención, será expuesta una descripción más particular de la invención brevemente descrita anteriormente con referencia a las realizaciones específicas de la misma que están ilustradas en los dibujos adjuntos. Estos dibujos muestran solo realizaciones típicas de la invención y por tanto no deben ser considerados limitantes del campo de la invención.

La Figura 1 es una vista en planta de un sistema de administración intravenoso de acuerdo con una realización;

La Figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra un método de fabricación del sistema de administración intravenoso de la Figura 1 de acuerdo con una realización;

La Figura 3 es una vista en sección transversal del sistema de administración intravenoso, de acuerdo con las realizaciones;

La Figura 4 es una vista en sección transversal aumentada de una parte del sistema de administración intravenoso, de acuerdo con algunas realizaciones; y

La Figura 5 es una vista en sección transversal aumentada de otra parte del sistema de administración intravenoso, de acuerdo con algunas realizaciones

5 Descripción detallada de la invención

Las realizaciones actualmente preferidas de la presente invención pueden ser entendidas haciendo referencia a los dibujos, en los que los números de referencia iguales indican elementos idénticos o funcionalmente similares.

Además, las figuras pueden mostrar vistas simplificadas o parciales, y las dimensiones de los elementos de las figuras pueden estar exageradas o no estar en proporción para una mayor claridad. Además, las formas singulares "un", "una", y "el", "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a un término incluye la referencia a uno o más términos. Además, cuando se hace referencia a una lista de elementos (por ejemplo, elementos a, b, c), tal referencia está destinada a incluir uno cualquiera de los elementos de la lista por sí mismo, cualquier combinación de menos de todos los elementos de la lista, y/o una combinación de todos los elementos de la lista.

El término "sustancialmente" simplifica que las características, parámetros o valores mencionados no necesitan ser conseguidos de forma exacta, sino que se pueden producir desviaciones o variaciones, que incluyen por ejemplo, tolerancias, errores de medida, limitaciones de precisión de medida y otros factores conocidos por los expertos en la técnica, en las cantidades que no impidan el efecto que la característica está destinada a producir.

Como se ha utilizado en la presente memoria, los términos "proximal", "superior", "arriba" o "hacia arriba" se refieren a una ubicación en el dispositivo que es la más cercana al médico que utiliza el dispositivo y la más lejana del paciente en combinación con aquellas con las que el dispositivo es utilizado cuando el dispositivo es utilizado en su funcionamiento normal. Inversamente, los términos "distal", "inferior", "abajo" o "hacia abajo" se refieren a una ubicación sobre el dispositivo que es la más alejada del médico que utiliza el dispositivo y la más cercana al paciente en conexión con aquellas con las que el dispositivo es utilizado cuando el dispositivo es utilizado en su funcionamiento normal.

Como se ha utilizado en la presente memoria, los términos "dentro" o "hacia adentro" se refieren a una ubicación con respecto al dispositivo que, durante el uso normal, está hacia el interior del dispositivo. Inversamente, como se ha utilizado en la presente memoria, los términos "fuera" o "hacia fuera" se refieren a una ubicación con respecto al dispositivo que, durante el uso normal, está hacia el exterior del dispositivo.

Haciendo referencia a la Figura 1, una vista en planta ilustra un sistema de administración intravenoso 100 de acuerdo con una realización. El sistema de administración intravenoso 100 puede tener una pluralidad de componentes que transportan un fluido, tal como un medicamento o la sangre, al cuerpo de un paciente. El sistema de administración intravenoso 100 puede incluir diversos componentes, algunos de los cuales se muestran en la Figura 1, a modo de ejemplo. Como se muestra, el sistema de administración intravenoso 100 puede incluir una punta de tubo de catéter 110, un tubo de catéter 120, un adaptador de catéter 130, un tubo de extensión 140, un sujetador 150, y un puerto de conexión Luer 160.

El puerto de conexión Luer 160 puede ser utilizado para conectar el sistema de administración intravenoso 100 a una fuente de fluido, tal como una bolsa IV o una cámara de goteo (no mostrada). El sujetador 150 puede ser utilizado para reducir selectivamente o para detener el flujo de fluido a través del tubo de extensión 140 comprimiendo el tubo de extensión 140. El sujetador 150 puede ser presionado selectivamente hasta un estado de pinzamiento, o ser liberado del estado de pinzamiento, por el usuario. El adaptador de catéter 130 puede ser utilizado para facilitar la introducción de otro fluido dentro del sistema de administración intravenoso 100, para ser suministrado a un paciente junto con el fluido que fluye a través del tubo de extensión 140. El tubo de catéter 120 puede ser insertado a través de la piel del paciente en la parte del cuerpo en la que el fluido va a ser administrado, por ejemplo, en el interior de un vaso sanguíneo. La punta del tubo de catéter 110, que puede ser una punta cónica o afilada del tubo de catéter 120, puede ser utilizada para la penetración del tejido para acceder al sitio de administración de fluido, y puede residir en el sitio de administración de fluido durante la administración del fluido al paciente.

Como se muestra, la punta de tubo de catéter 110 puede tener una pluralidad de orificios difusores 170, que pueden hacer posible que el fluido fluya desde la punta del tubo del catéter 110 en múltiples direcciones, difundiendo con ello el flujo de fluido. La punta de tubo de catéter 110 puede tener una superficie interior 180, que puede ser vista a través de los orificios difusores 170 y ayuda a definir una trayectoria de fluido a través de la punta del tubo de catéter 110. Además, la punta de tubo de catéter 110 puede tener una superficie exterior 190, que mira hacia fuera y entra en contacto con el tejido del paciente durante la introducción de la punta del tubo de catéter 110 en el sitio de administración de fluido y permanece en contacto con el tejido durante la administración del fluido.

Al igual que la punta de tubo de catéter 110, cada uno de los otros componentes del sistema de administración intravenoso 100, con la excepción del sujetador 150 (es decir, el tubo del catéter 120, el adaptador de catéter 130, el

5 tubo de extensión 140, y el puerto de conexión Luer 160) pueden tener una superficie interior y una superficie exterior. Las distintas superficies interiores de los componentes de transporte de fluido del sistema de administración intravenoso 100 (la punta del tubo de catéter 110, el tubo de catéter 120, el adaptador de catéter 130, el tubo de extensión 140, y el puerto de conexión Luer 160) cooperan para definir una trayectoria de fluido a través de la cual fluye el fluido a través del sistema de administración intravenoso 100, al interior del cuerpo del paciente.

10 Estas superficies interiores pueden estar en contacto con la sangre y/o con otros fluidos, tales como el fluido que va a ser administrado al paciente, lo que puede producir potencialmente la formación de coágulos de sangre. Además, algunas de las superficies exteriores, tales como la superficie exterior 190 de la punta de tubo de catéter 110 y la correspondiente superficie exterior del tubo de catéter 120, pueden estar en contacto con la sangre y/o con otros fluidos dentro del cuerpo del paciente. Por consiguiente, estas superficies interior y exterior son ubicaciones en las que los coágulos de sangre se pueden adherir y crecer. Tales coágulos de sangre pueden obstruir el flujo de sangre.

15 Por consiguiente, puede ser deseable proporcionar un revestimiento anticoagulante en algunas o en todas estas superficies interiores y exteriores. En algunos aspectos de la descripción, todas las superficies interiores y las superficies exteriores de todos los componentes del sistema de administración intravenoso 100 pueden tener un revestimiento anticoagulante. En otros aspectos de la descripción solo las superficies interiores y exteriores de los componentes del sistema de administración intravenoso 100 que transportan el fluido (la punta del tubo de catéter 110, el tubo de catéter 120, el adaptador de catéter 130, el tubo de extensión 140, y el puerto de conexión Luer 160) pueden tener el revestimiento anticoagulante.

20 El todavía otras realizaciones, todas las superficies interiores y solo algunas de las superficies exteriores de los componentes de transporte de fluido del sistema de administración intravenoso 100 tienen el revestimiento anticoagulante. Se pueden revestir solo las superficies exteriores que se espera que entren en contacto por el cuerpo o con el fluido suministrado. Por ejemplo, junto con las superficies interiores, la superficie exterior 190 de la punta de tubo de catéter 110 y la correspondiente superficie exterior del tubo de catéter 120 pueden tener el revestimiento anticoagulante.

25 En todavía otras realizaciones, todas las superficies interiores, y ninguna de las superficies exteriores, de los componentes de transporte de fluido del sistema de administración intravenoso 100 pueden tener el revestimiento anticoagulante. En todavía otras realizaciones, solo algunas de las superficies interiores de los componentes de transporte de fluido del sistema de administración intravenoso 100 pueden tener el revestimiento anticoagulante. En todavía otras realizaciones, solo la superficie interior del componente de transporte en el fluido del sistema de administración intravenoso 100 puede tener el revestimiento anticoagulante. Por ejemplo, solo la superficie interior 180 de la punta del tubo de catéter 110 puede tener el revestimiento anticoagulante. En realizaciones en las que no todas las superficies interiores tienen el revestimiento anticoagulante, puede estar revestida solo la superficie(s) interior que se considerada de mayor riesgo para la formación de coágulos de sangre y/o la oclusión.

35 El sistema de administración intravenoso 100 es meramente a modo de ejemplo. El revestimiento anticoagulante puede ser formado de una amplia variedad de formas. Algunos métodos de fabricación a modo de ejemplo serán mostrados y descritos en combinación con la Figura 2.

40 La Figura 2 muestra un diagrama de flujo que ilustra un método 200 de fabricación de un sistema de administración intravenoso de acuerdo con una realización. El método 200 será descrito en combinación con el sistema de administración intravenoso 100 de la Figura 1, como se ha utilizado para fabricar el sistema de administración intravenoso 100. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que el método 200 puede ser utilizado para fabricar una amplia variedad de sistemas de administración intravenosos además del sistema de administración intravenoso 100 de la Figura 1, dentro del campo de la presente invención. De manera similar, el sistema de administración intravenoso 100 de la Figura 1 puede estar hecho mediante el uso de una variedad de otros métodos, además del método 200 de la Figura 2, dentro del campo de la presente invención.

45 El método 200 empieza en 210 con una etapa 220 en la que se proporciona el sistema de administración intravenoso 100. Los distintos componentes del sistema de administración intravenoso 100 (u otros componentes, en el caso de que el método 200 sea utilizado para fabricar un sistema de administración intravenoso diferente) pueden ser fabricados mediante el uso de cualesquiera métodos conocidos en la técnica. Los componentes del método 200 pueden opcionalmente ser conectados juntos (por ejemplo, de la manera ilustrada en la Figura 1) antes de acometer las etapas adicionales.

55 En una etapa 230, se proporciona una solución anticoagulante. La solución anticoagulante es preparada entre otras cosas disolviendo un copolímero tribloque en agua u otros solventes. Se pueden utilizar una variedad de anticoagulantes. En algunas realizaciones, el anticoagulante puede ser un copolímero tribloque. Algunos copolímeros tribloque a modo de ejemplo incluyen PEO-PPO-PEO y PEO-PBD-PEO, en donde PEO es óxido de polietileno, PPO es óxido de polipropileno, y PBD es polibutadieno. Más concretamente, el copolímero tribloque puede ser de un tipo vendido bajo el nombre de Pluronic®, comercializado por BASF Corporation. Todavía más concretamente, el copolímero tribloque puede incluir Pluronic® F 108, Pluronic® F 68, y/o Pluronic® F 127. En algunas realizaciones, puede ser utilizado un grupo de extremo activado Pluronic® (E.G.A.P).

Estos y otros anticoagulantes que pueden ser utilizados dentro del campo de la presente invención se pueden adherir a las superficies que van a ser revestidas por medio de la absorción, y pueden "auto-ordenarse" sobre las superficies que van a ser revestidas. Por ejemplo, en el caso de los copolímeros tribloque mencionados anteriormente, el componente PEO de estas moléculas puede ser hidrofílico, mientras que la molécula central (PPO o PBD) puede ser hidrofóbica. Los dominios PPO o PBD, como las moléculas hidrofóbicas pueden auto-ordenarse sobre las superficies que van a ser revestidas como respuesta al contacto de la solución anticoagulante con las superficies que van a ser revestidas. Los dominios PEO, como las moléculas hidrofílicas, pueden apuntar alejándose de las superficies que van a ser revestidas, formando con ello una "capa filamentosa de PEO". La presencia de la capa filamentosas de PEO puede inhibir la solución de proteínas (suero) y/o la agregación de plaquetas sobre las superficies interiores que han sido revestidas, retrasando con ello y/o eliminando la formación de coágulos sanguíneos sobre esas superficies.

Varias concentraciones de copolímero tribloque pueden ser disueltas en el agua. En algunas realizaciones, la concentración del copolímero tribloque puede estar comprendida entre 1 mg / mL de agua y 20 mg / mL de agua. Más concretamente, la concentración del copolímero tribloque puede estar comprendida entre 2 mg / mL de agua y 10 mg / mL de agua. Todavía más concretamente la concentración de copolímero tribloque puede estar comprendida entre 3 mg / mL de agua y 7 mg / mL de agua. Todavía más concretamente, la concentración de copolímero tribloque puede ser de 5 mg / mL de agua.

La concentración real de anticoagulante en la solución anticoagulante puede depender de la forma en la que el anticoagulante va a ser aplicado a las superficies que van a ser revestidas en posteriores etapas, el área de superficie en estas superficies, el tipo particular de anticoagulante utilizado, y/u otros factores. De este modo, la concentración de anticoagulante en la solución anticoagulante puede ser afinada en procesos de fabricación específicos. La clave puede ser asegurar que una cantidad suficiente de anticoagulante esté presente en la solución anticoagulante para revestir todas las superficies que van a ser revestidas con el área de cobertura deseada. Puede ser aceptable utilizar una concentración elevada de anticoagulante debido a que cualesquiera moléculas suspendidas que permanezcan después de la adherencia del anticoagulante a las superficies que van a ser revestidas pueda ser eluida de las superficies revestidas.

En algunas realizaciones, la solución anticoagulante puede ser aplicada para proporcionar una capa filamentosa de PEO delegada, por ejemplo, comprendida entre 1 nm y 20 nm de espesor. Más concretamente, la capa filamentosa de PEO puede estar comprendida entre 5 nm y 15 nm de espesor. Todavía más concretamente, la capa filamentosa de PEO puede estar comprendida entre 8 nm y 12 nm de espesor. Todavía más concretamente, la capa filamentosa de PEO puede ser de 10 nm de espesor.

En algunas realizaciones, la solución anticoagulante también puede incluir un aditivo anticoagulante para mejorar las propiedades anticoagulantes. Pueden ser utilizados muchos aditivos anticoagulantes diferentes dentro del campo de la presente invención. Un ejemplo es la heparina de bajo peso molecular (LMWH). El aditivo anticoagulante puede ser disuelto en agua o en otras soluciones después de la formación del revestimiento de copolímero tribloque sobre la superficie del dispositivo. El aditivo anticoagulante será entonces atrapado en la capa filamentosa de copolímero tribloque. Se pueden utilizar diversas concentraciones de LMWH. Como con el copolímero tribloque, la concentración del aditivo anticoagulante en la solución anticoagulante puede ser afinada en el proceso de fabricación específico, con la posibilidad de eluir el exceso de moléculas suspendidas.

El anticoagulante y/o el aditivo anticoagulante, cuando es aplicable, es disuelto en agua o en otra solución de acuerdo con cualquier procedimiento conocido para formar la solución anticoagulante. La etapa 230 es entonces completada.

Una vez que la solución anticoagulante ha sido preparada, el método 200 continúa en la etapa 240 en la que las superficies del sistema de administración intravenoso 100 que van a ser revestidas son expuestas a la solución anticoagulante. Esto se puede realizar en una amplia variedad de formas.

De acuerdo con un método, puede ser utilizado un método de "llenado y drenaje". El sistema de administración intravenoso 100 se puede llenar con la solución anticoagulante, por ejemplo, mediante el uso de una jeringuilla que contiene la solución anticoagulante. La punta de la jeringuilla puede ser insertada en uno de los extremos abiertos del sistema de administración intravenoso 100 (por ejemplo el extremo de la punta del tubo de catéter 110 o el extremo del puerto de conexión Luer 160). El otro extremo del sistema de administración intravenoso 100 se puede dejar abierto, de manera que la solución anticoagulante pase a través del sistema de administración intravenoso 100 y salga del sistema de administración intravenoso 100 a través del extremo abierto. Alternativamente, el otro extremo del sistema de administración intravenoso 100 puede ser tapado, de manera que sea más probable que el sistema de administración intravenoso 100 se llene con la solución anticoagulante, proporcionando con ello una exposición más completa de las superficies interiores del sistema de administración intravenoso 100 a la solución anticoagulante.

El sistema de administración intravenoso 100 puede permanecer tapado hasta que la solución anticoagulante haya permanecido en contacto con las superficies que van a ser revestidas durante un periodo de tiempo predeterminado. Si se desea, la jeringuilla puede ser retirada, y el extremo en el que estaba conectada puede ser tapado con el fin de

5 que el sistema de administración intravenoso 100 se pueda dejar en su sitio fácilmente mientras el anticoagulante se adhiere a las superficies que van a ser revestidas. El periodo de tiempo necesario puede depender de los componentes particulares de la solución anticoagulante, del área superficial de las superficies que van a ser revestidas, de la concentración de los distintos solutos en la solución anticoagulante, de la temperatura ambiente, de la hidrofobicidad de la superficie, y/o de otros factores.

10 En algunas realizaciones, el anticoagulante puede ser absorbido en las superficies que van a ser revestidas de forma sustancialmente inmediata, lo que no requiere un significativo tiempo de reposo. En otras realizaciones, la solución anticoagulante se puede dejar en contacto con las superficies que van a ser revestidas durante unos pocos minutos, unas pocas horas, o incluso unos pocos días, con el fin de proporcionar suficiente tiempo para que las moléculas de anticoagulante se auto-ordenen y se adhieran a las superficies que van a ser revestidas. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, se puede dejar que la solución anticoagulante madure durante aproximadamente cuatro horas a temperatura ambiente (23 °C) para permitir que se produzca la auto-ordenación y la adherencia.

15 Como se ha mencionado anteriormente, puede ser deseable revestir una o más de las superficies exteriores del sistema de administración intravenoso 100 además de una o más de las superficies interiores. Para realizar esto, se pueden utilizar métodos de exposición alternativos. De acuerdo con una realización alternativa, el sistema de administración intravenoso 100 puede ser sumergido en la solución anticoagulante. El sistema de administración intravenoso 100 puede ser sumergido en su totalidad en la solución anticoagulante; alternativamente, pueden ser sumergidos solo componentes del sistema de administración intravenoso 100 para los cuales las superficies interior y exterior van a ser revestidas. El sistema de administración intravenoso 100 (o partes del mismo) puede permanecer sumergido en la solución anticoagulante durante el periodo óptimo de tiempo para que se produzca la adherencia y la auto-ordenación del anticoagulante, como se ha descrito anteriormente.

20 Estos métodos de exposición son únicamente a modo de ejemplo. Los expertos en la técnica reconocerán que cualquier método conocido mediante el cual una superficie pueda ser expuesta al soluto de una solución puede ser utilizado para exponer las superficies del sistema de administración intravenoso 100 que van a ser revestidas con el anticoagulante, y/o el aditivo anticoagulante. Un método alternativo a modo de ejemplo es rociar la solución anticoagulante sobre las superficies que van a ser revestidas. El rociado puede ser una vaporización fina, de manera que se atomiza la solución anticoagulante, proporcionando con ello una cobertura relativamente rápida y uniforme de las superficies.

25 Una vez que se ha completado la exposición, el sistema de administración intravenoso 100 puede ser retirado de la solución anticoagulante y se puede dejar que seque. Como se ha indicado anteriormente, cualquier exceso de moléculas suspendidas (por ejemplo, el anticoagulante, el aditivo antibacteriano, y/o el aditivo anticoagulante) puede ser eluido de las superficies que van a ser revestidas.

30 Las superficies que van a ser revestidas pueden ahora cada una tener un revestimiento anticoagulante formado por la adherencia y la auto-ordenación del anticoagulante sobre las superficies. La adherencia de los revestimientos anticoagulantes a las superficies puede ser suficiente para evitar y/o resistir la formación de coágulos de sangre durante la utilización del catéter. Sin embargo, en algunas realizaciones, puede ser deseable unir de forma más segura los revestimientos anticoagulantes a las superficies para ayudar a los revestimientos anticoagulantes a permanecer en su sitio y/o a prolongar la vida útil de los revestimientos anticoagulantes.

35 Por consiguiente, una vez que los revestimientos anticoagulantes han sido formados sobre las superficies que van a ser revestidas, el método 200 puede opcionalmente continuar hasta una etapa 250 en la se hace que los revestimientos anticoagulantes se adhieran a las superficies que han sido revestidas. Esto se puede realizar en una variedad de formas. De acuerdo con algunas realizaciones a modo de ejemplo, las uniones covalentes pueden estar formadas entre los copolímeros tribloque y las superficies sobre las que residen. Esto se puede realizar, de acuerdo con algunas realizaciones, aplicando radiación a los revestimientos anticoagulantes y a las superficies sobre las que residen.

40 La radiación puede ser aplicada de acuerdo con una amplia variedad de procesos. Procesos a modo de ejemplo incluyen, pero no están limitados a, radiación gamma, radiación ultravioleta, radiación de rayos de electrones. La radiación puede ser realizada durante un tiempo suficiente para hacer que se formen las uniones covalentes entre los copolímeros tribloque y las superficies en las que están aplicados. La radiación puede ser realizada durante unos pocos minutos, unas pocas horas, o incluso unos pocos días con el fin de proporcionar suficiente tiempo para que se formen las uniones covalentes. De acuerdo con un ejemplo, las superficies y los revestimientos anticoagulantes pueden ser irradiados mediante una fuente de ⁶⁰Co durante ocho días hasta una dosis total de 80 kGy.

45 Como alternativa a la aplicación de radiación, puede ser utilizado cualquier otro método conocido para formar las uniones covalentes. Tales alternativas pueden incluir la adición de aglutinantes y/o otros agentes en la solución anticoagulante para producir o facilitar la formación de las uniones covalentes. Además, en otras alternativas, otros métodos, tal como la aplicación de energía térmica, pueden ser utilizados para fortalecer la adherencia de las capas anticoagulantes a las superficies mediante el uso de uno más mecanismos además de las uniones covalentes.

- Una vez que se ha conseguido que los revestimientos anticoagulantes se adhieran a las superficies con la suficiente resistencia, las superficies y los revestimientos anticoagulantes pueden ser enjuagados con agua o con otros agentes de enjuague para retirar los copolímeros tribloque unidos débilmente. El método 200 puede terminar entonces en la etapa 290. El sistema de administración intravenoso 100 puede estar listo para ser utilizado. Los
- 5 revestimientos anticoagulantes pueden evitar o retrasar la formación de coágulos de sangre dentro de la trayectoria de fluido definida por las superficies interiores del sistema de administración intravenoso 100 y/o sobre el exterior del sistema de administración intravenoso 100, dependiendo de dónde haya sido aplicado el revestimiento anticoagulante.
- Las Figuras 3-5 ilustran un revestimiento anticoagulante 300 en una pluralidad de superficies internas y al menos
- 10 una superficie externa del sistema de administración intravenoso 100. En algunas realizaciones, el revestimiento anticoagulante 300 puede ser aplicado a una superficie distal de un septo 302.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de administración intravenoso (100) que comprende:
una pluralidad de componentes que comprenden una pluralidad de superficies interiores que cooperan para definir una trayectoria de fluido a través de la cual el fluido fluye al interior del cuerpo de un paciente; y
- 5 uno o más revestimientos anticoagulantes (300) sobre al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores,
en donde el uno o más revestimientos anticoagulantes (300) restringen la formación de coágulos de sangre en la trayectoria de fluido,
en donde el sistema de administración intravenoso (100) está caracterizado por que el uno o más revestimientos anticoagulantes (300) comprenden un copolímero tribloque.
- 10 2. El sistema de administración intravenoso (100) de la reivindicación 1, en el que el copolímero tribloque es seleccionado de grupo que comprende PEO-PPO-PEO y PEO-PBD-PEO.
3. El sistema de administración intravenoso (100) de la reivindicación 1, en el que el uno o más revestimientos anticoagulantes están unidos de forma covalente a la primera superficie interior.
- 15 4. El sistema de administración intravenoso (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el uno o más revestimientos anticoagulantes (300) están unidos a la primera superficie interior como una o más capas filamentosas de PEO, teniendo cada una un espesor de menos de 20 nanómetros.
5. El sistema de administración y intravenoso (100) de la reivindicación 1, en el que el uno o más revestimientos anticoagulantes (300) comprenden además heparina de bajo peso molecular.
- 20 6. El sistema de administración intravenoso (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la primera superficie interior está en un primer componente de la pluralidad de componentes, en donde el primer componente seleccionado del grupo que comprende:
una punta del tubo de catéter (110);
un tubo de catéter (120);
- 25 un adaptador de catéter (130);
un tubo de extensión integral (140); y
un puerto de conexión Luer (160).
7. El sistema de administración intravenoso (100) de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la pluralidad de los componentes comprende además una pluralidad de superficies exteriores, en donde el uno o más revestimientos anticoagulantes (300) están en sustancialmente toda la pluralidad de superficies interiores, y en una primera superficie exterior de la pluralidad de superficies exteriores.
- 30 8. Un método para fabricar un sistema de administración intravenoso (100), comprendiendo al método:
proporcionar una pluralidad de componentes del sistema de administración intravenoso (100), de manera que la pluralidad de componentes comprende una pluralidad de superficies interiores que cooperan para definir una trayectoria de fluido a través de la cual el fluido fluye al interior del cuerpo de un paciente;
- 35 preparar una solución anticoagulante;
exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante para formar unos revestimientos anticoagulantes (300) que restrinjan la formación de coágulos de sangre en la trayectoria de fluido; y
- 40 hacer que los revestimientos anticoagulantes (300) se adhieran a al menos la primera superficie interior;
en donde el método está caracterizado por que la etapa de preparar una solución anticoagulante incluye disolver un copolímero tribloque en agua o en otras soluciones.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el copolímero tribloque es seleccionado del grupo que comprende PEO-PPO-PEO y PEO-PBD-PEO.

10. El método de la reivindicación 9, en el que la etapa de preparar la solución anticoagulante comprende además disolver heparina de bajo peso molecular u otra molécula de fármaco anticoagulante en agua o en otra solución adecuada.
- 5 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en el que la etapa de hacer que los revestimientos anticoagulantes (300) se adquieran a al menos la primera superficie interior comprende formar una unión covalente entre los revestimientos anticoagulantes (300) y la primera superficie interior, preferiblemente
- en donde formar una unión covalente entre el revestimiento anticoagulante (300) y la primera superficie interior comprende aplicar radiación al uno o más revestimientos anticoagulantes (300) y a la primera superficie interior para inducir la formación de la unión covalente, más preferiblemente
- 10 en donde aplicar radiación a uno o más revestimientos anticoagulantes (300) y a la primera superficie interior comprende aplicar una selección del grupo que comprende radiación gamma, radiación ultravioleta irradiación de rayo de electrones al uno o más revestimientos anticoagulantes (300) y a la primera superficie interior.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que la etapa de exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante comprende unir el uno o más
- 15 revestimientos anticoagulantes (300) a la primera superficie interior como una o más capas filamentosas de PEO, teniendo cada una un espesor de menos de 20 nanómetros.
13. El método de la reivindicación 12, en donde la etapa de exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante comprende exponer, a la solución anticoagulante, un primer componente de la pluralidad de componentes seleccionarlos del grupo que consta de:
- 20 una punta de tubo de catéter (110);
un tubo de catéter (120);
un adaptador de catéter (130);
un tubo de extensión integrado (140); y
un puerto de conexión Luer (160).
- 25 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 13, en el que la etapa de exponer al menos una primera superficie interior de la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante comprende exponer sustancialmente toda la pluralidad de superficies interiores a la solución anticoagulante; y
- en donde la pluralidad de componentes comprende además una pluralidad de superficies exteriores, comprendiendo
- 30 el método además exponer una primera superficie exterior de la pluralidad de superficies exteriores a la solución anticoagulante.
15. El método de la reivindicación 8, en el que la pluralidad de componentes comprende al menos un tubo de catéter, un adaptador, y un tubo integrado;
- exponer al menos un subconjunto de superficies interiores de la pluralidad de superficies interiores a la solución
- 35 anticoagulante para formar revestimientos anticoagulantes (300) sobre en subconjunto de superficies interiores que restringen la formación de coágulos de sangre en la trayectoria de fluido, en donde el subconjunto de superficies interiores está en al menos el tubo de catéter, el adaptador, y el tubo integrado; y
- aplicar radiación a los revestimientos anticoagulantes (300) y al subconjunto de superficies interiores para formar uniones covalentes entre los revestimientos anticoagulantes (300) y el subconjunto de superficies interiores.

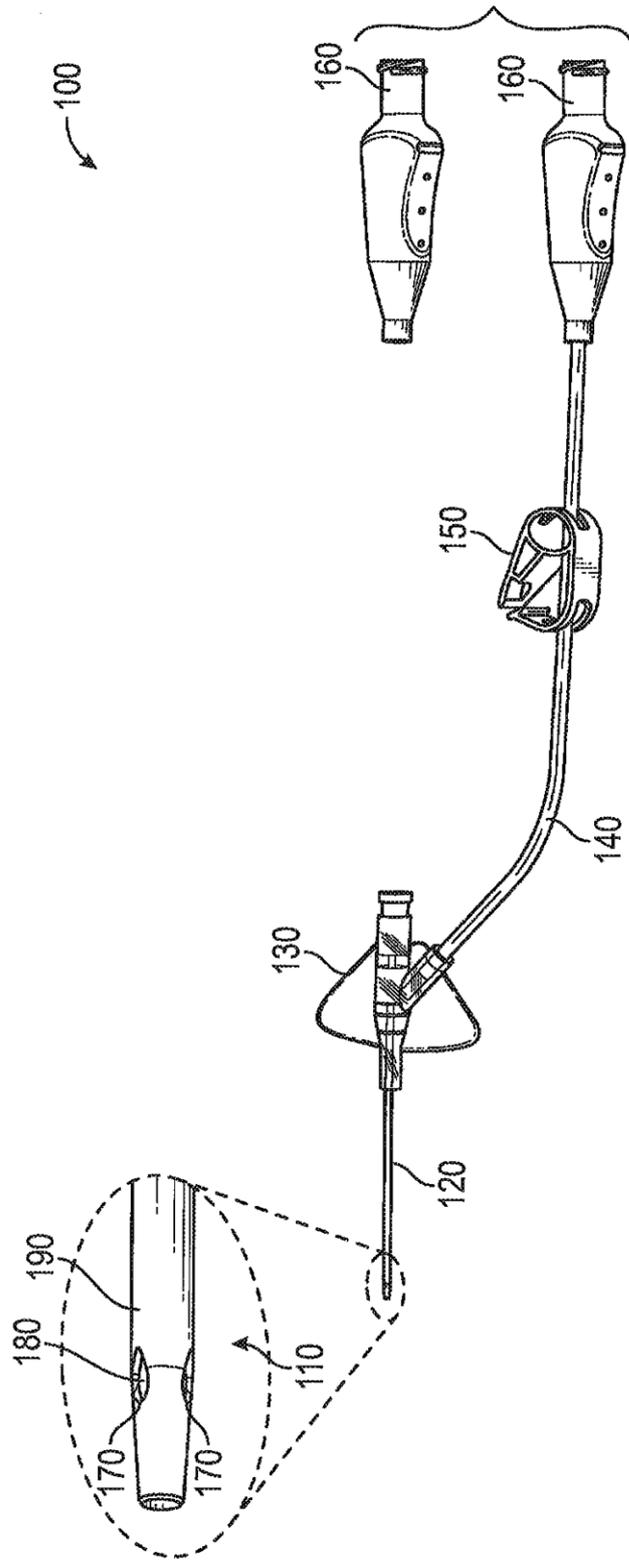


FIG. 1

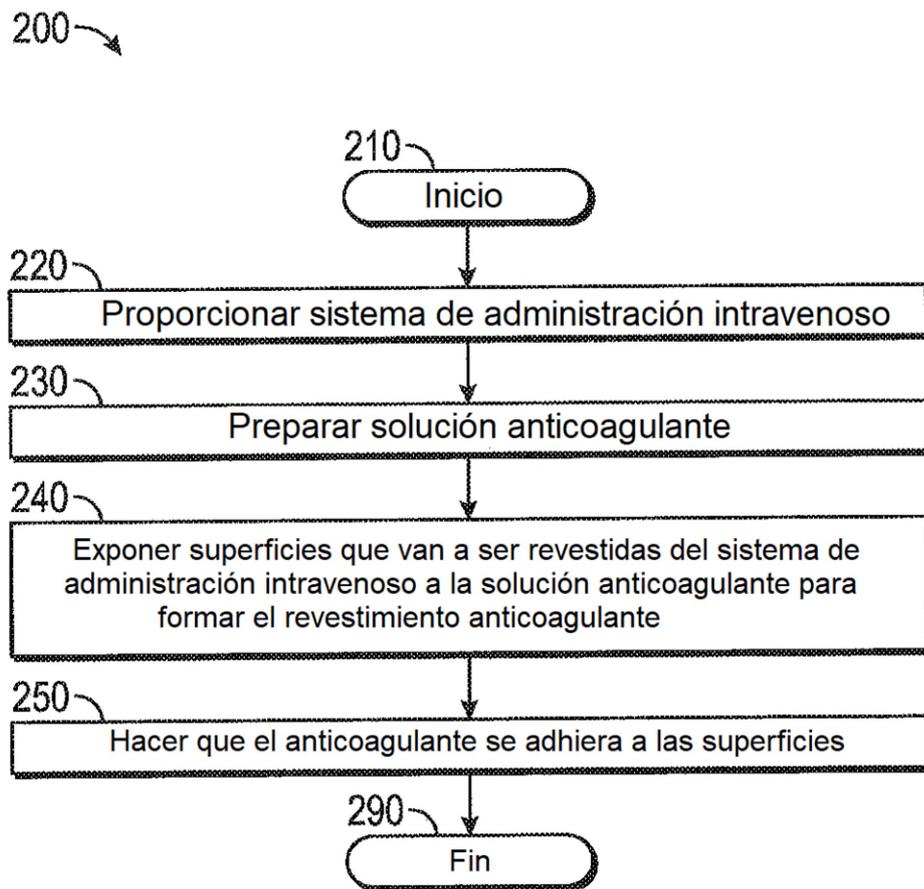


FIG. 2

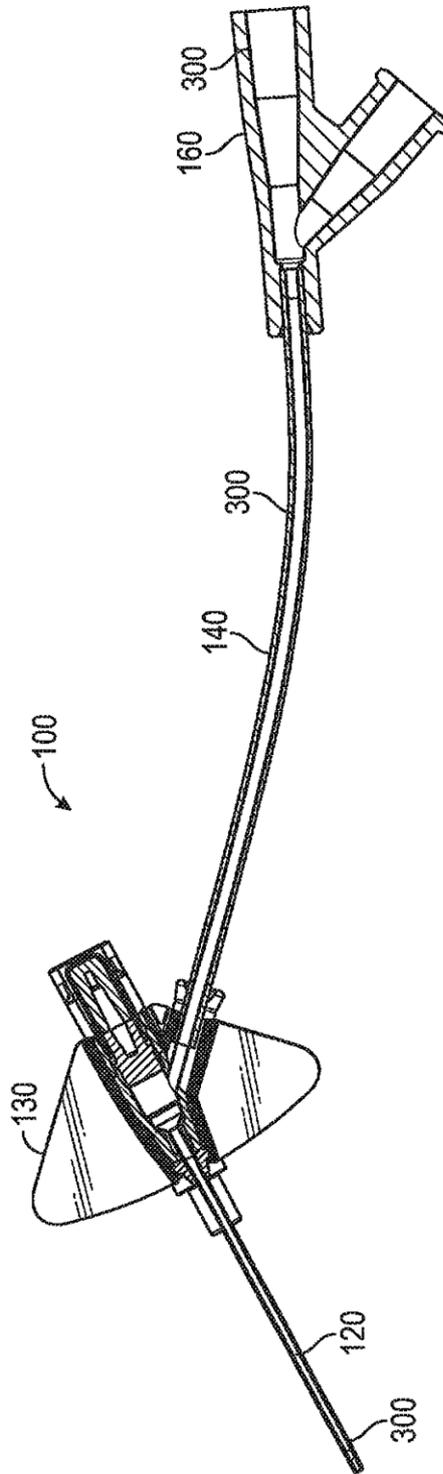


FIG. 3

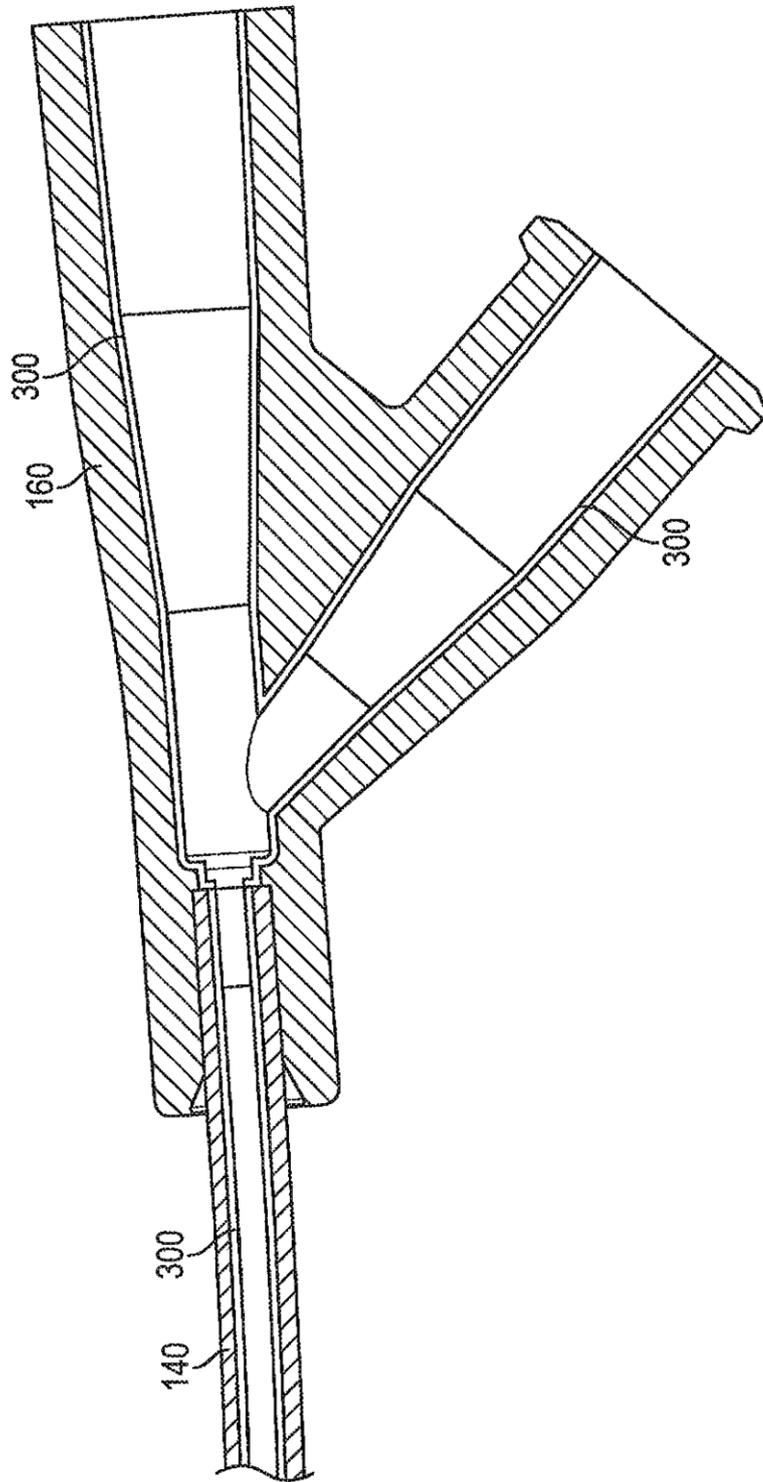


FIG. 5