

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 981 897**

51 Int. Cl.:

A61L 33/06 (2006.01)

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 33/49 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2016 PCT/EP2016/078081**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2018 WO18091099**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2016 E 16805991 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024 EP 3541443**

54 Título: **Artículos recubiertos para pruebas de coagulación sanguínea y métodos para su preparación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2024

73 Titular/es:

**ENICOR GMBH (100.0%)
Hanauer Strasse 85, 85 a
80993 München, DE**

72 Inventor/es:

LYNN HILL, JAMES

74 Agente/Representante:

BUENO FERRÁN, Ana María

ES 2 981 897 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

Artículos recubiertos para pruebas de coagulación sanguínea y métodos para su preparación

5 La presente invención se refiere al campo de los diagnósticos *in vitro*, en particular a pruebas de diagnóstico de fluidos corporales, tales como muestras de sangre. Más en concreto, la presente invención se refiere a artículos recubiertos que se pueden utilizar en pruebas de diagnóstico de fluidos corporales, en particular en pruebas de coagulación sanguínea. También se describe en el presente documento un método para preparar tal artículo recubierto y un método de pruebas de coagulación que utiliza tal artículo recubierto.

10 La coagulación de la sangre es un proceso muy complejo, que comienza con sangre líquida y termina con la formación de un coágulo sólido. Es una parte importante de la hemostasia, es decir, el cese de la pérdida de sangre de un vaso dañado, en donde un coágulo de sangre cubre una pared de vaso sanguíneo dañado para detener la hemorragia y ayudar a reparar el vaso dañado. Los trastornos en el equilibrio de la coagulación pueden dar lugar a un aumento de la hemorragia y/o trombosis y embolia.

15 En un individuo normal, la coagulación se inicia aproximadamente 20 segundos después de que se produce una lesión en el vaso sanguíneo, que daña las células endoteliales. Las plaquetas forman inmediatamente un tapón hemostático en el sitio de la lesión. Este proceso se denomina hemostasia primaria. La hemostasia secundaria se produce si los componentes plasmáticos denominados factores de coagulación responden en una cascada compleja para finalmente formar hebras de fibrina para fortalecer el tapón plaquetario.

20 La cascada de coagulación de la hemostasia secundaria tiene dos vías, la vía de activación por contacto (anteriormente conocida como vía intrínseca) y la vía del factor tisular (anteriormente conocida como vía extrínseca) que dan lugar a la formación de fibrina. Anteriormente se pensaba que la cascada de coagulación consistía en dos vías de igual importancia unidas a una vía común. Ahora se sabe que la vía principal para la iniciación de la coagulación sanguínea es la vía del factor tisular. Las vías son una serie de reacciones en las que un zimógeno de una serina proteasa y su cofactor de glucoproteína se activan para convertirse en componentes activos, que luego pueden catalizar la siguiente reacción en la cascada. Los factores de coagulación se indican generalmente con números romanos del I al XIII, con una "a" minúscula añadida para indicar la forma activada. De este modo, se forma un coágulo de fibrina que fortalece el tapón plaquetario.

25 Por consiguiente, en caso de lesiones o inflamaciones, los factores intrínsecos o extrínsecos pueden activar el proceso de coagulación de la sangre, por ejemplo, el factor tisular (TF) o el factor de Hagemann (F XII). Ambos canales de activación continúan en una rama común de la cascada, lo que da como resultado la formación de trombina (figura 1). La propia trombina inicia finalmente la formación de fibras de fibrina, que representan el esqueleto proteico de los coágulos sanguíneos. La trombina activa además trombocitos, que se incorporan al esqueleto de fibrina (figuras 2,3). Los eritrocitos sólo se entrelazan pasivamente en el coágulo.

30 Sin embargo, para evitar trombosis y embolia, se controla estrictamente la formación de coágulos de fibrina. El coágulo de fibrina, es decir, el producto de la coagulación se descompone en un proceso denominado fibrinólisis. En consecuencia, la fibrinólisis evita que crezcan coágulos sanguíneos y lleguen a ser problemáticos. En la fibrinólisis, la enzima plasmina desempeña un papel importante, ya que la plasmina corta la malla de fibrina por varios lugares, lo que deriva en la producción de fragmentos circulantes que son eliminados por otras proteasas y/o por el riñón y/o el hígado. El activador tisular del plasminógeno (tPA) y la uroquinasa, convierten el plasminógeno en plasmina activa, lo que permite que se produzca la fibrinólisis.

35 La detección de la funcionalidad normal o disminuida de estos componentes de coagulación y/o de fibrinólisis es importante para evaluar los trastornos de la hemostasia de los pacientes. Si se identifica un trastorno de la hemostasia, se puede aplicar una terapia seleccionada, por ejemplo, para detener una hemorragia.

40 Se conocen varios métodos para medir las características de coagulación de la sangre. Algunos de estos dispositivos intentan simular el flujo natural de la sangre en las venas y arterias de un sujeto vivo, mientras que otras técnicas de medición se realizan en volúmenes de sangre estáticos.

45 Una medición precisa de la capacidad de la sangre de un paciente para coagularse de manera oportuna y eficaz es crucial para ciertos procedimientos quirúrgicos y médicos. La detección rápida y precisa de coagulaciones anormales también es de particular importancia con respecto al tratamiento adecuado que se debe administrar a pacientes que padecen trastornos de coagulación. A menudo, el estado de estos pacientes hace necesaria la administración de componentes sanguíneos, anticoagulantes, ciertos agentes fibrinolíticos, agentes antiplaquetarios o compuestos que inducen efectos inversos a los de dichos agentes. En estos casos, la dosis del tratamiento puede adaptarse al grado de un trastorno de coagulación previamente determinado.

50 Las mediciones de la coagulación sanguínea se proporcionan mediante varios dispositivos, por ejemplo, como se describe en detalle en los documentos US 5.777.215 A, US 6.537.819 B2 y US 8.383.045 B2. Estos dispositivos miden las propiedades mecánicas del coágulo a lo largo de su desarrollo estructural. Estos sistemas se resumen

bajo el término "métodos viscoelásticos", ya que detectan continuamente las propiedades viscoelásticas del coágulo sanguíneo durante su formación y lisis. Las mediciones viscoelásticas de la coagulación sanguínea también se denominan comúnmente mediciones de tromboelastografía (TEG).

5 En análisis de tromboelastografía, el esqueleto de fibrina crea un enlace mecánico y elástico entre las superficies de dos artículos de medición, tales como (i) una cubeta que contiene sangre y (ii) una sonda sumergida en ella (figura 4). El módulo de cizallamiento de esta conexión elástica puede monitorizarse continuamente girando la sonda dentro de un rango de ángulo pequeño y midiendo el par de torsión de compensación inducido por la red de fibrina, como se describe en detalle, por ejemplo, en el documento US 5.777.215. De este modo, se puede observar un proceso de coagulación en curso inducido por la adición de uno o más factores activadores. De esta manera, se pueden mostrar varias deficiencias del estado hemostático de un paciente y utilizarlas para una intervención médica adecuada (figura 5). En términos más generales, es una característica común de todos los métodos utilizados en el diagnóstico de coagulación que el coágulo de sangre se forma entre dos artículos de medición, en donde uno de esos artículos de medición normalmente es fijo mientras que el otro normalmente es móvil, tal como la sonda y la cubeta que se utilizan normalmente en las mediciones de coagulación sanguínea. La elasticidad del coágulo de sangre formado entre el artículo de medición fijo y el móvil influye en particular en el movimiento del artículo de medición móvil y, por tanto, se puede evaluar. Por consiguiente, los métodos de medición de coagulación determinan típicamente la capacidad del coágulo sanguíneo para acoplar los dos artículos de medición.

20 Sin embargo, la medición solo puede evaluarse siempre que la red de fibrina esté suficientemente unida a las superficies de dichos artículos de medición. Si las fibras se desgarran, aunque sea parcialmente, la medición alterada se vuelve difícil de interpretar debido a la interferencia entre este efecto y el patrón patológico de hiperfibrinólisis (figura 6). Desafortunadamente, tales desgarramientos de la red de fibrina pueden ocurrir en caso de concentraciones elevadas de trombocitos (muy por encima de 300.000/l) como puede observarse, por ejemplo, en la sangre de pacientes con múltiples traumatismos. En estos pacientes, la fuerza del coágulo sanguíneo aumenta y esto puede dar lugar a fuerzas demasiado grandes sobre la superficie plástica, que pueden arrancar el coágulo del material.

30 Aunque el material original de cubeta y punta utilizado para tromboelastometría durante los años cuarenta hasta los setenta era el acero inoxidable, que se limpiaba y reutilizaba, la mayoría de estos dispositivos se cambiaron posteriormente por artículos desechables hechos de plástico para evitar procesos de limpieza engorrosos entre mediciones. Estos artículos de plástico se producen normalmente de forma económica mediante moldeo por inyección o técnicas similares. Sin embargo, la fuerza de adhesión de los coágulos de sangre a la superficie de tales artículos de plástico es en su mayoría insuficiente para evitar los problemas descritos anteriormente. Por lo tanto, una mejora de la fuerza de adhesión del coágulo de sangre mejoraría considerablemente la seguridad terapéutica.

40 Los documentos US 4.148.216 y US 5.223.227 describen cubetas y puntas desechables para su uso en mediciones de tromboelastografía (TEG). El documento US 5.223.227 da a conocer un proceso de producción de material para cubetas y puntas, que implica un proceso de corrugación de los moldes utilizados para el moldeo por inyección de las cubetas y puntas. La corrugación del molde es la estrategia normal para mejorar la rugosidad de la superficie de las piezas de plástico producidas mediante moldeo por inyección. El documento US 5.223.227 describe la corrugación mecánica del molde mediante debastado al chorro de arena. Sin embargo, la propuesta de corrugar el molde para hacer rugosa la superficie de la cubeta y la punta para, de ese modo, mejorar la adhesión de la sangre a la superficie de la cubeta y la punta tiene varias desventajas: La interacción sangre-plástico tiene lugar especialmente en un rango microscópico del plástico individual y de las moléculas de fibrina. Por el contrario, la rugosidad producida por el proceso de moldeo por inyección está en un rango mucho más amplio. Por lo tanto, las superficies de plástico producidas mediante moldeo por inyección proporcionan solo una adhesión limitada del coágulo de sangre. Aunque esto puede ser suficiente para el análisis de una muestra de sangre sana "normal", es inadecuado cuando en la sangre hay factores que compiten con la adhesión de fibrina a las superficies de plástico.

55 Para superar esta desventaja, el documento EP 1 627 725 sugiere un proceso de tratamiento con plasma para mejorar la fuerza de adhesión en análisis de coagulación sanguínea *in vitro*, es decir, la prueba viscoelástica (también denominada tromboelastográfica) del módulo de cizallamiento de sangre en proceso de coagulación/coagulada. Sin embargo, la prueba en producción de la eficacia y regularidad del proceso de tratamiento con plasma es bastante difícil: o bien una sustancia de prueba contamina la superficie tratada (p. ej., cuando se aplica una prueba de gota de colorante estándar para medir un comportamiento hidrófilo aumentado), o bien el método de prueba es poco rentable y complejo (p. ej., cuando se aplica microscopía de fuerza atómica para detectar modificaciones estructurales). Con las crecientes demandas de garantía de calidad en proceso, se necesita por tanto un método con una mejor capacidad de prueba de la eficacia de modificación.

65 Cada uno de los documentos FR 2 555 074, EP 1 199 104, WO 98/58690 y US 4 472 357 describe artículos para el contacto con componentes sanguíneos. Los artículos comprenden un revestimiento de polímero para mejorar las propiedades de dichos artículos. En vista de lo anterior, el objeto de la presente invención es superar los inconvenientes de los artículos de medición actuales para las pruebas de coagulación indicadas anteriormente. En

particular, es un objeto de la presente invención proporcionar un artículo de medición que (i) logre una adhesión suficiente de la sangre en su superficie y (ii) cuya calidad pueda controlarse de manera fácil y rentable. En particular, es un objeto de la presente invención emplear un revestimiento con sustancias químicas especiales de manera que tenga en cuenta los únicos requisitos de los productos médicos desechables en lo que se refiere a la precisión de los resultados de diagnóstico, la aplicación especial en diagnósticos de tromboelastografía, las demandas de control de calidad en proceso y la necesidad de un gran volumen de producción (un número elevado de piezas). También se describe en este documento un método para mejorar la fuerza de adhesión de la sangre en proceso de coagulación/coagulada en superficies de polímeros al aumentar la interacción superficial de componentes inherentes a la sangre tales como fibrina/fibrinógeno y trombocitos. En particular, es un objeto de la presente invención proporcionar artículos de medición, que proporcionen una mayor especificidad de diagnóstico debido a menos interpretaciones erróneas de las mediciones (por ejemplo, para pacientes con un mayor contenido de trombocitos) y una mejor significación de pruebas especiales (por ejemplo, diagnóstico de hiperfibrinólisis).

Los objetos anteriores se logran mediante la materia que se expone a continuación y en las reivindicaciones adjuntas.

Aunque la presente invención se describe en detalle a continuación, se debe entender que esta invención no está limitada a las metodologías, protocolos y reactivos particulares descritos en este documento, ya que estos pueden variar. También se debe entender que la terminología utilizada en este documento no tiene la intención de limitar el ámbito de aplicación de la presente invención, que estará limitada solo por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen los mismos significados que entiende normalmente una persona con conocimientos básicos.

La presente invención se define en la reivindicación independiente 1, mientras que las reivindicaciones dependientes se refieren a las realizaciones preferidas. La descripción más genérica de la invención se proporciona solo con fines ilustrativos. Las realizaciones que no se incluyen en estas reivindicaciones son solo a título de referencia.

A continuación, se describirán los elementos de la presente invención. Estos elementos se enumeran con realizaciones específicas, sin embargo, debe entenderse que pueden combinarse de cualquier manera y en cualquier número para crear realizaciones adicionales. Los diferentes ejemplos y realizaciones preferidas descritos no deben interpretarse como que limitan la presente invención solo a las realizaciones descritas explícitamente. Esta descripción debe entenderse como que respalda y abarca las realizaciones que combinan las realizaciones descritas explícitamente con cualquier número de elementos descritos y/o preferidos. Además, cualquier permutación y combinación de todos los elementos descritos en esta solicitud deben considerarse divulgadas en la descripción de la presente solicitud a menos que el contexto indique lo contrario.

A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, el término "comprender", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderán como que implican la inclusión de un componente, número entero o paso indicado, aunque no la exclusión de cualquier otro componente, número entero o paso no indicado. El término "consistir en" es una realización particular del término "comprender", en la que se excluye cualquier otro componente, número entero o paso no indicado. En el contexto de la presente invención, el término "comprender" abarca el término "consistir en". El término "que comprende" abarca, por tanto, "que incluye" y "que consiste en", por ejemplo, una composición "que comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

Los términos "un" y "uno" y "el" y referencias similares utilizadas en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse como que incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. La relación de rangos de valores en el presente documento tiene como único fin servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor independiente que se encuentre dentro del rango. A menos que se indique lo contrario en el presente documento, cada valor individual se incorpora a la memoria descriptiva como si se enumerara individualmente en el presente documento. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica algún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa $x \pm 10\%$.

Artículo recubierto

La presente invención proporciona un artículo para poner en contacto con componentes sanguíneos en proceso de coagulación y/o coagulados hecho de un material polimérico que comprende un polímero, en el que el artículo está recubierto al menos parcialmente con un material de revestimiento que comprende un polímero, en el que el

artículo es una cubeta dosificadora, una punta o un manguito para punta, y el polímero incluido en el material de revestimiento se selecciona del grupo que consiste en acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) y poliestireno de alto impacto (HIPS).

5 Un artículo de este tipo proporciona una fuerza de adhesión mejorada de la sangre en proceso de coagulación y coagulada en superficies poliméricas al aumentar la interacción superficial de componentes inherentes a la sangre tales como fibrina/fibrinógeno y trombocitos. De este modo, se utilizan efectos irreversibles de revestimientos químicos especiales aplicados a la superficie del artículo. Por lo tanto, el revestimiento puede proporcionar superficies poliméricas con propiedades de adhesión a la sangre modificadas de manera diferente mediante la
10 regulación individual de las características del revestimiento. Además, las mejoras basadas en el revestimiento de la adhesión del coágulo sanguíneo dan como resultado una mayor especificidad diagnóstica debido a menos interpretaciones erróneas de las mediciones (por ejemplo, para pacientes con un contenido aumentado de trombocitos) y una mejor discriminación entre pacientes sanos y patológicos en el diagnóstico de hiperfibrinólisis.

15 Además, en el artículo según la presente invención, las propiedades relevantes del artículo, que son proporcionadas por el material polimérico empleado para la fabricación del artículo (es decir, el material polimérico del que está hecho el artículo, es decir, el cuerpo del artículo consiste típicamente en dicho material polimérico), tales como estabilidad mecánica, punto de fusión, precio, peso, durabilidad, flexibilidad etc., llegan a ser independientes de las propiedades requeridas de la superficie del artículo. En cambio, las 'propiedades de
20 superficie' están únicamente definidas por el material de revestimiento. Por consiguiente, no es necesario encontrar un material que proporcione tanto propiedades de "cuerpo" como de "superficie" suficientes, y que normalmente represente un "compromiso" entre ambas. Por lo tanto, la presente invención permite elegir el material polimérico óptimo (para fabricar el cuerpo del artículo) sin tener en cuenta ninguna propiedad de superficie de este, y elegir el material de superficie (revestimiento) óptimo que proporcione suficiente adherencia de la sangre en proceso de
25 coagulación y coagulada. Por ejemplo, para el cuerpo del artículo se puede elegir un material polimérico que requiera tiempos de ciclo más bajos para el moldeo por inyección, herramientas menos endurecidas para el fresado, menor uso de material, precios de material más bajos, etc., y que, por tanto, sea más rentable. Por ejemplo, para el cuerpo del artículo se puede elegir un material polimérico ligero. Por ejemplo, para el cuerpo del artículo se puede elegir un material polimérico que proporcione mayor estabilidad mecánica, durabilidad y/o
30 flexibilidad. Por otra parte, el material de revestimiento se puede elegir de forma independiente de modo que proporcione una adhesión óptima de la sangre.

Además, la comprobación de la calidad del artículo según la presente invención se puede realizar de forma rápida y sencilla, en particular mediante métodos de comprobación no destructivos, tales como, por ejemplo, mediante
35 métodos ópticos sencillos, por ejemplo, incluyendo colorantes u otras partículas (normalmente no funcionales de otro modo) en el material de revestimiento.

En general, la adhesión de la sangre en proceso de coagulación y coagulada a superficies está determinada básicamente por las fuerzas de atracción entre la capa molecular externa de la superficie y los componentes
40 sanguíneos que contribuyen a la formación de coágulos. Los componentes principales son, por un lado, las fibras de fibrina construidas a partir de proteínas de fibrinógeno y, por otro lado, los trombocitos embebidos (también llamados plaquetas), que son células biológicas completas. Las fuerzas de interacción de las proteínas y las células con superficies poliméricas son muy diferentes a las de las pinturas o lacas. Por lo tanto, los revestimientos técnicos utilizados para mejorar la adhesión de materiales inorgánicos/sintéticos, tales como la pintura, sobre superficies
45 (poliméricas), tales como el plástico, no son adecuados para mejorar la adhesión de la sangre a tales superficies.

La bibliografía sobre la interacción entre componentes sanguíneos y superficies (poliméricas) está destinada predominantemente a exámenes detallados de la adsorción de proteínas y/o la adhesión de plaquetas a diferentes superficies. Los mecanismos subyacentes son altamente complejos, ya que son evidentes varios procesos paralelos o concurrentes (ver, por ejemplo, Soderquist y Walton, 'Structural changes in proteins adsorbed on polymer surface', Journal of Colloid and Interface Science, vol. 75(2), pp. 386-397, 1980; Tanaka et al., 'Blood compatible aspects of poly(2-methoxyethylacrylate) (PMEA) – relationship between protein adsorption and platelet
50 adhesión on PMEA surface'; Biomaterials, vol. 21(14), pp. 1471-1481, 2000; Kim et al., 'Platelet adhesión to polymer surfaces', ASAIO Journal, vol. 20(1), pp. 449-455, 1974). En particular, se identificaron los siguientes principios subyacentes: a) la adsorción de fibrinógeno no es constante, sino temporalmente variable; b) la adsorción de fibrinógeno va acompañada de grandes cambios conformacionales que dependen de las propiedades de la superficie; c) la adsorción de fibrinógeno coincide con la adsorción de otras proteínas contenidas en la sangre, tales como albúmina o globulina; d) la adsorción de fibrinógeno interactúa con la adhesión plaquetaria; y e) la adhesión plaquetaria también va acompañada de grandes cambios conformacionales que dependen de las
60 propiedades de la superficie. Además, aún no se sabe si los mecanismos de adsorción de fibrinógeno son idénticos a los de adsorción de fibrina (el fibrinógeno es el precursor de la fibrina y, en proceso de coagulación sanguínea, la trombina activa la polimerización del fibrinógeno para formar fibrina). En resumen, en la actualidad no parece existir ningún enfoque teórico para deducir un revestimiento superficial óptimo para mejorar la adhesión del coágulo sanguíneo a superficies (poliméricas) a partir del conocimiento científico existente.

65

El "artículo" puede consistir en uno o más elementos (partes). Preferiblemente, el artículo es un artículo de una sola pieza. Preferiblemente, el cuerpo del artículo se produce mediante procedimientos típicos de artículos de plástico de producción en serie, tales como moldeo por inyección, moldeo a prensa, moldeo por extrusión, fresado, corte y/o giro. Preferiblemente, el cuerpo del artículo se produce mediante moldeo, tal como moldeo por inyección, moldeo a prensa o moldeo por extrusión. De la manera más preferible, el cuerpo del artículo se produce mediante moldeo por inyección.

Preferiblemente, el artículo es un artículo desechable, es decir, un artículo que está destinado a usarse solo una vez. De ese modo, se evitan los engorrosos procesos de limpieza después del contacto con la sangre.

El artículo es un artículo que puede ponerse (está) en contacto con componentes sanguíneos/sangre en proceso de coagulación/coagulados/coagulada. De preferencia, el artículo se utiliza en pruebas de coagulación, tales como una parte/elemento de un dispositivo utilizado en pruebas de coagulación, tal como un aparato de medición viscoelástica. Tal aparato de medición viscoelástica es preferiblemente un dispositivo tal como el que se describe en el documento US 5.777.215 A o US 6.537.819 B2. Otro ejemplo preferido de un aparato adecuado para realizar un análisis viscoelástico se muestra esquemáticamente en la figura 4.

Según la invención reivindicada, el artículo es un recipiente de medición, tal como una cubeta o una celda de pruebas, en particular para usarse en pruebas de coagulación, tales como en medición viscoelástica. Tal como se usa en el presente documento, un "recipiente de medición" (también denominado "recipiente", "cubeta" o "celda de pruebas") es un recipiente que recibe la muestra que se va a medir en la prueba viscoelástica (por ejemplo, sangre o componentes sanguíneos; véase la figura 4). Preferiblemente, el recipiente de medición tiene forma cilíndrica o cónica. El recipiente de medición, en particular el recipiente de medición cilíndrico o cónico preferiblemente comprende (i) un extremo superior abierto que permite la inserción de una punta antes de una medición viscoelástica; y (ii) un extremo inferior cerrado diseñado para recibir la muestra. Preferiblemente, el extremo superior abierto del recipiente de medición y el extremo inferior cerrado del recipiente de medición tienen forma circular. También se prefiere que el extremo superior abierto del recipiente de medición tenga un diámetro de 5 a 10 mm. Además, también se prefiere que el diámetro del extremo superior abierto (circular) del recipiente de medición no sea menor que el diámetro del extremo inferior cerrado (circular). Preferiblemente, el recipiente de medición tiene forma cilíndrica, por lo que el diámetro del extremo superior abierto (circular) del recipiente de medición y el diámetro del extremo inferior cerrado (circular) del recipiente de medición son aproximadamente del mismo tamaño.

También se prefiere que el recipiente de medición tenga forma cónica, por lo que el diámetro del extremo superior abierto (circular) del recipiente de medición es mayor que el diámetro del extremo inferior cerrado (circular) del recipiente de medición. Preferiblemente, el extremo inferior cerrado del recipiente de medición no tiene ningún borde afilado a lo largo del borde de la pared lateral (cilíndrica) del recipiente de medición.

En otra realización según la invención reivindicada, el artículo es una punta, o un manguito para una punta, en particular para utilizarse en pruebas de coagulación, tales como en la medición viscoelástica, por ejemplo, una punta o un manguito para una punta de un dispositivo utilizado en pruebas de coagulación. El término "punta" tal como se utiliza en el presente documento (también denominado "punta de medición" o "sonda") se refiere a un elemento para realizar una prueba viscoelástica (véase la figura 4). Normalmente, para realizar una prueba viscoelástica, la muestra que se va a analizar, p. ej., una muestra de sangre (completa), se proporciona en la cubeta de medición. Para la prueba viscoelástica, normalmente se sumerge una punta en la cubeta, entrando así en contacto normalmente con la muestra, p. ej., una muestra de sangre (completa). Preferiblemente, la punta se sumerge en la muestra, p. ej., una muestra de sangre (completa). De preferencia, la punta utilizada para realizar la medición viscoelástica tiene un radio de tamaño similar, preferiblemente de aproximadamente el mismo tamaño, más preferiblemente del mismo tamaño, a lo largo de su borde exterior entre el extremo inferior y la pared lateral cilíndrica, que el que tiene la cubeta a lo largo de su borde interior entre el extremo inferior y la pared lateral cilíndrica (véase la figura 4).

La detección de los parámetros característicos de la muestra, por ejemplo, la sangre que forma un coágulo se basa normalmente en el acoplamiento (mecánico) de la cubeta y la punta que se establece mediante la formación de, por ejemplo, un coágulo (véase la figura 4). Normalmente, la medición se realiza en un aparato de medición viscoelástica, tal como se describe en el presente documento, en el que la punta se mueve, preferentemente se gira, mientras que la cubeta está fija al principio o permanece fija durante toda la medición, o bien la cubeta se mueve, preferiblemente se gira, mientras que la punta está fija al principio o permanece fija durante toda la medición. Después de la formación, por ejemplo, de un coágulo entre el recipiente (cubeta) y la punta, el propio coágulo se estira por el movimiento de la punta con respecto a la cubeta o de la cubeta con respecto a la punta. Por ejemplo, la cubeta puede girar y la punta quedar fija al principio, pero puede girar también. Tras la formación del coágulo en este caso, la punta normalmente puede empezar a girar, lo que se puede medir. En un ejemplo preferido, la punta gira y la cubeta permanece fija durante toda la medición, por lo que tras la formación del coágulo la rotación inicial sin restricciones de la punta comienza a encontrar una impedancia creciente a medida que aumenta la fuerza del coágulo, lo que normalmente se mide, por ejemplo, mediante detección con un sistema óptico.

Un "manguito" para una punta normalmente cubre el extremo de la punta que puede entrar en contacto con sangre o componentes sanguíneos, y se suele usar para tales puntas, que son para uso repetido (no desechables) y están hechas de material no polimérico, tal como metal (por ejemplo, acero inoxidable). Por lo tanto, al usar un "manguito" (desechable) para la punta, se puede evitar la engorrosa limpieza de la propia punta.

Según se utiliza en el presente documento, el término "componentes sanguíneos en proceso de coagulación y/o coagulados" se refiere a cualquier componente (físico) de sangre en proceso de coagulación y/o coagulada, tal como cualquier tipo de células sanguíneas, fibrina, suero, etc., que estén presentes durante o después de la coagulación sanguínea. Sin embargo, dado que al menos las fibras de fibrina y/o plaquetas de la sangre son necesarias para la adhesión de la sangre en proceso de coagulación y/o coagulada a una superficie, el término "componentes sanguíneos en proceso de coagulación y/o coagulados", tal como se utiliza en el presente documento, incluye al menos fibrina y/o plaquetas, y opcionalmente uno o más componentes adicionales de sangre en proceso de coagulación y/o coagulada. Preferiblemente, el artículo es (se utiliza) para ponerse en contacto con sangre completa, es decir, sangre obtenida de un donante, que es en particular sangre sin procesar. Dado que se desea la coagulación, preferiblemente se evita la adición de un anticoagulante a la sangre. Por lo tanto, de acuerdo con la invención reivindicada, el artículo es (se utiliza) para ponerse en contacto con sangre en proceso de coagulación y/o coagulada. El término "coagulación" ("en proceso de coagulación", "coagulada") se utiliza aquí como sinónimo de "coagulación" y se refiere al proceso por el cual la sangre pasa de ser un líquido a un gel, en particular formando un coágulo de sangre. Los componentes sanguíneos preferidos son los componentes sanguíneos de mamíferos, más preferiblemente los componentes sanguíneos humanos. En consecuencia, la sangre preferida es la sangre de mamíferos, más preferiblemente la sangre humana.

Tal como se utiliza en el presente documento, "hecho de un material polimérico" significa que el componente principal del cuerpo del artículo normalmente es dicho material polimérico. Un "componente principal" es el componente con el porcentaje más alto en peso en el cuerpo del artículo. Por lo general, el componente principal representa más del 50 % en peso del cuerpo del artículo, más preferiblemente al menos el 70 % en peso del cuerpo del artículo, incluso más preferiblemente al menos el 80 % en peso del cuerpo del artículo, aún más preferiblemente al menos el 90 % en peso del cuerpo del artículo y, de la manera más preferible, al menos el 95 % en peso del cuerpo del artículo. El "cuerpo" del artículo, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al artículo sin el material de revestimiento. En consecuencia, un artículo según la presente invención consiste preferiblemente en un "cuerpo" y el material de revestimiento. Sin embargo, se pueden agregar/incluir opcionalmente otros elementos/componentes en un artículo según la presente invención, en particular después/durante el revestimiento. De la manera más preferible, el cuerpo del artículo consiste básicamente en el material polimérico.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "material polimérico" se utiliza en toda la presente solicitud para el material del cual está hecho el cuerpo del artículo, como se describe anteriormente. El material polimérico comprende un polímero. El material polimérico también puede comprender una o más sustancias adicionales que no sean polímeros. El material polimérico también puede comprender dos o más polímeros (distintos).

Tal como se utiliza en el presente documento (es decir, en toda la presente solicitud) un "polímero" suele ser una macromolécula (es decir, una molécula grande), que comprende muchas subunidades repetidas (monómeros). Preferiblemente, el polímero es un polímero sintético. Un polímero "sintético" es un polímero que se sintetiza (polimeriza) sintéticamente. Preferiblemente, el polímero sintético no puede producirse mediante organismos vivos (a diferencia de biopolímeros tales como polinucleótidos, polipéptidos, seda, lana, celulosa, almidón y similares). El polímero puede estar compuesto de un solo tipo de subunidades repetidas (un solo tipo de monómeros). El polímero también puede estar compuesto de dos o más tipos de subunidades repetidas (dos o más tipos de monómeros). Un polímero compuesto de dos o más tipos de subunidades repetidas (dos o más tipos de monómeros) también se denomina copolímero. Los copolímeros preferidos incluyen bipolímeros (dos tipos de monómeros), terpolímeros (tres tipos de monómeros) y cuaterpolímeros (cuatro tipos de monómeros). En función de la disposición de los diferentes tipos de monómeros en el copolímero, los copolímeros preferidos incluyen copolímeros alternos (con monómeros alternos regulares), copolímeros periódicos (con diferentes monómeros dispuestos en una secuencia repetitiva), copolímeros estadísticos (en los que la secuencia de residuos de monómero sigue una regla estadística), copolímeros aleatorios, copolímeros de secuencia (que comprenden dos o más subunidades de homopolímero unidas por enlaces covalentes) y copolímeros de injerto (o injertados) (que contienen cadenas laterales con una composición o configuración diferente a la de la cadena principal). En general, para personalizar las propiedades de un polímero, diferentes grupos moleculares pueden "colgarse" del esqueleto (por ejemplo, pueden "colgarse" como parte de los monómeros antes de que los monómeros se unan entre sí para formar la cadena polimérica). La estructura de estas "cadenas laterales" influye en las propiedades del polímero. Este ajuste preciso de la estructura molecular de la unidad repetitiva influye en las propiedades del polímero.

Un material polimérico preferido es el plástico. El término "plástico" tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición que comprende un polímero orgánico. Los plásticos pueden comprender opcionalmente también sustancias adicionales. Los plásticos suelen ser sintéticos, sin embargo, los bioplásticos (en particular hechos sustancialmente de materiales vegetales renovables tales como celulosa y almidón) adquieren cada vez mayor importancia. Los plásticos son típicamente maleables a temperaturas elevadas y

pueden moldearse como objetos sólidos, en particular mediante calentamiento, moldeo y enfriamiento. Preferiblemente, los plásticos son sintéticos, más preferiblemente los plásticos derivan de productos petroquímicos. Preferiblemente, el polímero orgánico del plástico se basa en cadenas de átomos de carbono solos o con oxígeno, azufre y/o nitrógeno. Preferiblemente, el plástico comprende otros compuestos orgánicos o inorgánicos mezclados, tales como aditivos. La cantidad de aditivos puede variar de porcentaje cero (es decir, plástico que consiste en uno o más polímeros orgánicos) a más del 50 % en peso. Preferiblemente, la cantidad de aditivos es de 0 a 50 % en peso, más preferiblemente de 5 a 40 % en peso, incluso más preferiblemente de 10 a 30 % en peso, aún más preferiblemente de 15 a 25 % en peso y de la manera más preferible aproximadamente 20 % en peso. Los aditivos preferidos incluyen cargas, plastificantes y colorantes. Las cargas mejoran de preferencia el rendimiento y/o reducen los costes de producción. Por ejemplo, los aditivos estabilizadores incluyen retardantes de fuego para reducir la inflamabilidad del material. Las cargas preferidas son de origen mineral, por ejemplo, tiza. Algunas cargas son químicamente más activas y se denominan agentes de refuerzo. Otras cargas preferidas incluyen óxido de zinc, harina de madera, polvo de marfil, celulosa y almidón. Los plastificantes son compuestos oleosos que confieren una mejor reología.

Más preferiblemente, el material polimérico del que está hecho el artículo según la presente invención (es decir, el cuerpo del artículo, tal como se describe anteriormente) es un plástico compatible con la producción en serie, tal como termoplásticos, elastómeros termoplásticos, elastómeros convencionales o durómeros. Aún más preferiblemente, el material polimérico comprende polimetilpenteno (PMP) y/o metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS).

De preferencia, el artículo hecho del material polimérico (es decir, el cuerpo del artículo, tal como se describe anteriormente) se produce mediante moldeo por inyección, moldeo a prensa, moldeo por extrusión, fresado, corte y/o giro. Más preferiblemente, el artículo hecho del material polimérico (es decir, el cuerpo del artículo, tal como se describe anteriormente) se produce mediante moldeo, tal como moldeo por inyección, moldeo a prensa o moldeo por extrusión. De la manera más preferible, el artículo fabricado con el material polimérico (es decir, el cuerpo del artículo, tal como se describe anteriormente) se produce mediante moldeo por inyección.

Tal como se utiliza en el presente documento, "al menos parcialmente recubierto" significa que al menos una parte de la superficie del cuerpo del artículo está cubierta con el material de revestimiento. Preferiblemente, el artículo está completamente recubierto, es decir, toda la superficie del artículo (es decir, el cuerpo del artículo) está cubierta con el material de revestimiento. Estos artículos se pueden obtener fácilmente mediante procedimientos de revestimiento simples y rentables, por ejemplo, sumergiendo el artículo en la composición de revestimiento. También se prefiere que el artículo esté solo parcialmente recubierto, en donde "parcialmente recubierto" significa que al menos esa parte o esas partes del artículo están recubiertas y se ponen en contacto mediante (componentes de) sangre en proceso de coagulación y/o coagulada durante el uso normal del artículo. Por ejemplo, si el artículo es una cubeta de medición, los/la (componentes de) sangre en proceso de coagulación y/o coagulada normalmente entran en contacto durante su uso normal con la superficie interior de la cubeta de medición (es decir, la superficie cóncava), mientras que la superficie exterior de la cubeta de medición (es decir, la superficie convexa) normalmente no entra en contacto con la sangre o los componentes sanguíneos. Por consiguiente, en el caso de una cubeta de medición, "al menos parcialmente recubierto" significa que al menos la superficie interior de la cubeta de medición (es decir, la superficie cóncava) está recubierta. Puede ser preferible que el artículo esté recubierto solo parcialmente (por ejemplo, para la cubeta de medición solo la superficie interior), en particular si el material de revestimiento es caro. En particular, para mejorar la adhesión de la sangre, normalmente no es necesario recubrir dichas partes de la superficie del artículo que no están en contacto con la sangre durante el uso normal (previsto) del artículo. Para proporcionar otro ejemplo, si el artículo es una punta o un manguito para punta, normalmente solo su parte apical ("punta", por ejemplo, superficie convexa) está destinada al contacto con la sangre, mientras que su eje normalmente no está destinado al contacto con la sangre. En consecuencia, en el caso de una punta o un manguito para punta, "al menos parcialmente recubierto" significa que al menos la parte apical ("punta", por ejemplo, superficie convexa) está recubierta, lo que puede obtenerse, por ejemplo, sumergiendo solo la parte apical de la punta en la composición de revestimiento.

Un "material de revestimiento", tal como se usa en este documento, es un material que recubre la superficie de un artículo (es decir, la superficie del cuerpo del artículo) al menos parcialmente. El revestimiento es normalmente una capa muy fina, por ejemplo, no más gruesa de 1 mm, preferiblemente no más gruesa de 0,5 mm, más preferiblemente no más gruesa de 0,25 mm y de la manera más preferible no más gruesa de 100 μm . Tal como se usa en este documento, el "material de revestimiento" suele ser distinto de la "composición de revestimiento". En particular, el "material de revestimiento" difiere de la "composición de revestimiento" al menos en que el "material de revestimiento" suele ser sólido, mientras que la "composición de revestimiento" suele ser líquida. El "material de revestimiento" se obtiene normalmente mediante el secado de la "composición de revestimiento". En consecuencia, el disolvente incluido en la "composición de revestimiento" puede eliminarse parcial o completamente en el "material de revestimiento".

El material de revestimiento comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) y poliestireno de alto impacto (HIPS).

Opcionalmente, el material de revestimiento también puede comprender componentes adicionales, tales como, por ejemplo, un colorante o partículas, tal como se describe a continuación.

Preferiblemente, el polímero incluido en el material de revestimiento es soluble en un disolvente líquido. Por lo tanto, se puede proporcionar fácilmente una composición de revestimiento disolviendo el polímero y/o la resina en el disolvente líquido. La composición de revestimiento puede entonces aplicarse a la superficie del artículo (o a una o más partes de este, como se describe en este documento) y, preferiblemente, secarse para obtener el material de revestimiento. Más preferiblemente, el polímero incluido en el material de revestimiento es soluble en un disolvente de bajo riesgo, tal como se describe a continuación. Incluso más preferiblemente, el polímero incluido en el material de revestimiento es soluble en benceno o derivados de benceno (por ejemplo, alquilbencenos o polialquilbencenos); acetato o derivados de acetato (por ejemplo, acetatos de alquilo o polialquilo); alcoholes o derivados de alcohol (por ejemplo, alcanodiolos o cicloalcoholes); o nafta o componentes de nafta. Tal como se usa en este documento, un "derivado" se obtiene del compuesto de referencia mediante una reacción química (única), por ejemplo, un derivado de benceno se obtiene del benceno mediante una reacción química (única), un derivado de acetato se obtiene del acetato mediante una reacción química (única), etc. De la manera más preferible, el polímero incluido en el material de revestimiento es soluble en xileno, etilbutanol, cloroformo y/o acetona. El polímero también puede ser soluble en DMSO (dimetilsulfóxido). En particular, los polímeros comprendidos en el material de revestimiento son solubles en disolventes preferidos, como se describe a continuación en el contexto de la composición de revestimiento de acuerdo con la presente invención.

El material de revestimiento comprende al menos un polímero seleccionado del grupo que consiste en acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) y poliestireno de alto impacto (HIPS).

De preferencia, el polímero incluido en el material de revestimiento es distinto del polímero incluido en el material polimérico. Por lo tanto, la fuerza de adhesión del coágulo sanguíneo proporcionada por el material polimérico, del cual está hecho el cuerpo del artículo, se puede mejorar utilizando un polímero para el material de revestimiento, que proporciona una mayor fuerza de adhesión del coágulo sanguíneo. Tal como se muestra en los presentes ejemplos, los materiales poliméricos, de los cuales puede estar hecho el cuerpo del artículo, pueden ser, por ejemplo, material liviano de polimetilpenteno (PMP) o poliuretano (PU). Ambos materiales proporcionan únicamente fuerzas de adhesión del coágulo sanguíneo relativamente débiles (como se muestra en los presentes ejemplos). Los materiales de revestimiento que comprenden acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) o poliestireno de alto impacto (HIPS), proporcionan una mayor resistencia a la adhesión de coágulos sanguíneos que el PMP o el PU (como se muestra en los presentes ejemplos), por lo tanto, aumentan la resistencia a la adhesión de coágulos sanguíneos del artículo. En consecuencia, en una realización preferida, el artículo (el cuerpo del artículo) está hecho de polímeros, que forman superficies con bajas capacidades de adhesión de coágulos sanguíneos, tales como PMP o PU (como se muestra en los presentes ejemplos) o poliolefinas fluoradas, tales como politetrafluoroetileno (PTFE) (que son bien conocidas por formar superficies con bajas capacidades de adhesión) y el artículo está al menos parcialmente recubierto con un material de revestimiento que comprende un polímero que proporciona altas capacidades de adhesión de coágulos sanguíneos, seleccionado de acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) o poliestireno de alto impacto (HIPS) (como se muestra en los presentes ejemplos). Sin embargo, también se prefiere que el polímero incluido en el material de revestimiento sea el mismo que el polímero incluido en el material polimérico. Aunque se utilice el mismo material como material polimérico y como material de revestimiento, mejora la fuerza de adhesión de coágulos sanguíneos (como se muestra sorprendentemente en los presentes ejemplos). Dado que el efecto del disolvente sobre la fuerza de adhesión del coágulo sanguíneo es insignificante, como se muestra en los presentes ejemplos, se supone (sin limitarse a esta teoría) que la distribución del polímero desempeña una función. Preferiblemente, si el polímero incluido en el material de revestimiento es el mismo que el polímero incluido en el material polimérico, el artículo (es decir, el cuerpo del artículo) se obtiene mediante moldeo, más preferiblemente mediante moldeo por inyección, moldeo a prensa o moldeo por extrusión, de la manera más preferible mediante moldeo por inyección. Preferiblemente, si el polímero incluido en el material de revestimiento es el mismo que el polímero incluido en el material polimérico, el material de revestimiento se aplica sumergiendo el artículo (es decir, el cuerpo del artículo) en una composición de revestimiento o llenando el artículo (es decir, el cuerpo del artículo) con una composición de revestimiento, preferiblemente seguido de secado.

Tal como se describe anteriormente, el material de revestimiento puede comprender opcionalmente otros componentes además del polímero.

Preferiblemente, el material de revestimiento comprende un colorante, tal como un colorante absorbente y/o fluorescente, un colorante fosforescente o alternativamente un colorante luminiscente, por ejemplo, cumarina, azul de metileno, rodamina, fluoresceína y luciferina. También se prefiere que el material de revestimiento comprenda una partícula que permita determinar la calidad del revestimiento. Las partículas preferidas incluyen partículas metálicas u otras partículas conductoras de electricidad y partículas magnéticas. Preferiblemente, el colorante y/o las partículas se seleccionan de manera que permitan una inspección en proceso de alta velocidad y bajo coste de la calidad del revestimiento, por ejemplo, por métodos ópticos u otros métodos físicos, tales como detección

por campos ópticos, eléctricos o magnéticos, por ejemplo por cambios de color de reflexión de la luz, cambios de imagen de la luz, cambios de imagen de rayos X, cambios de imagen de fluorescencia, cambios de longitud de onda de emisión de luz, cambios de campo magnético, etc.

5 Composición de revestimiento

También en este documento se da a conocer con fines ilustrativos, aunque sin formar parte de la invención reivindicada, una composición de revestimiento para recubrir un artículo para el contacto con sangre coagulada o componentes de sangre coagulada hecho de un material polimérico, en el que la composición de revestimiento comprende

- (i) un polímero y/o una resina; y
- (ii) un disolvente, que puede disolver al menos $1 \cdot 10^{-6}$ % v/v del polímero de revestimiento y/o la resina de revestimiento y que forma un ángulo de contacto en la superficie del material polimérico del artículo de menos de 90° cuando contiene el polímero de revestimiento y/o la resina; o

un primer disolvente, que puede disolver al menos el 0,1 % v/v del polímero de revestimiento y/o la resina de revestimiento y que forma un ángulo de contacto en la superficie del material polimérico del artículo de 90° o superior cuando contiene el polímero de revestimiento y/o la resina, y un segundo disolvente en una cantidad de al menos el 20 % de dicho primer disolvente, que forma un ángulo de contacto en la superficie del material polimérico del artículo de menos de 90° y que tiene un tiempo de secado al menos un 10 % más largo que dicho primer disolvente.

Si el ángulo de contacto en la superficie del material polimérico del artículo es (i) menor de 90° o (ii) 90° o superior, se puede determinar utilizando dispositivos de medición comunes para medir el ángulo de contacto, tales como "Drop Shape Analyzer DSA100" (Krüss GmbH, Hamburgo, Alemania); "OCA 15EC", "OCA25", "OCA50" o "OCA100/100 Micro" (todos disponibles en DataPhysics Instruments GmbH, Filderstadt, Alemania); o "Surftens UNIVERSAL", "SURFTENS automatic", "Surftens HL" o "Surftens WH 300" (todos disponibles en OEG Gesellschaft für Optik, Elektronik & Gerätetechnik mbH, Frankfurt(Oder), Alemania).

Normalmente, el polímero y/o la resina se dispersa o se disuelve en el disolvente. Más preferiblemente, el polímero y/o la resina se disuelve en el disolvente. Por consiguiente, la composición de revestimiento es preferiblemente un líquido, más preferiblemente un líquido homogéneo. Una composición de revestimiento homogénea da como resultado una distribución homogénea del polímero y/o la resina sobre la superficie del artículo para el contacto con sangre coagulada o componentes de sangre coagulada hecho de un material polimérico. Esto asegura (i) una distribución uniforme del polímero a lo largo de toda el área recubierta (sin ningún "hueco") y (ii) evitar cualquier protuberancia o irregularidad, que pueda influir (negativamente) en/distorsionar las mediciones viscoelásticas realizadas utilizando el artículo.

Para obtener un artículo de acuerdo con la presente invención, tal como se describe anteriormente, se aplica una composición de revestimiento que comprende acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) o poliestireno de alto impacto (HIPS) en el cuerpo del artículo para obtener un material de revestimiento como se describe anteriormente.

La composición de revestimiento comprende preferiblemente al menos un polímero, en particular tal como se describe anteriormente con respecto al polímero incluido en el material de revestimiento. Preferiblemente, el polímero incluido en la composición de revestimiento es un polímero o un copolímero que comprende uno o más monómeros seleccionados de entre monómeros de estireno, monómeros de (met)acrilato, monómeros de (met)acrilamida, monómeros alquilo, monómeros vinilo, monómeros alilo, monómeros carbonato, monómeros aromáticos, monómeros olefina, monómeros haloolefina, monómeros metilolefina, monómeros uretano, monómeros amida, monómeros éster y monómeros éter.

Preferiblemente, la composición de revestimiento comprende al menos un polímero o copolímero seleccionado de entre poliestirenos, policarbonatos, polimetacrilatos, poliolefinas, polihaloolefinas, polimetilolefinas, poliuretanos, poliamidas, poliésteres, poliéteres, cualquier polímero parcialmente sustituido de estos, o cualquier copolímero de estos.

También se prefiere que el polímero incluido en la composición de revestimiento sea un polímero o un copolímero que comprenda uno o más monómeros seleccionados de entre monómeros de estireno, monómeros de (met)acrilato, monómeros de (met)acrilamida, monómeros de carbonato, monómeros de amida y monómeros aromáticos.

Preferiblemente, la composición de revestimiento comprende un (co-)polímero que contiene estireno. Los (co-)polímeros que contienen estireno se disuelven más fácilmente en disolventes de bajo riesgo tales como alquilbencenos o acetatos de alquilo, en comparación con otros polímeros.

Aún de manera más preferible, el polímero incluido en la composición de revestimiento se selecciona de entre acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), policarbonato (PC), poliamida (PA) y sulfuro de polifenileno (PPS). Aún más preferiblemente, el polímero incluido en la composición de revestimiento se selecciona de entre acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), policarbonato (PC), poliamida (PA) y sulfuro de polifenileno (PPS). De la manera más preferible, el polímero incluido en la composición de revestimiento se selecciona de entre metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS), poliestireno de alto impacto (HIPS), policarbonato (PC), poliamida (PA) y sulfuro de polifenileno (PPS).

También se prefiere que la composición de revestimiento comprenda al menos una resina, en particular como se describe anteriormente con respecto a la resina comprendida en el material de revestimiento. En consecuencia, la resina se selecciona preferiblemente de entre resina epoxi, resina fenólica, resina de poliuretano y/o resina de acrilato, tal como se describe anteriormente.

Normalmente, la solubilidad necesaria del polímero y/o la resina comprendidos en la composición de revestimiento en el disolvente incluido en la composición de revestimiento depende de las propiedades físicas de dicho disolvente: Para obtener revestimientos homogéneos, el material de revestimiento final después del secado debe tener un espesor de al menos 10 capas moleculares, lo que corresponde a aproximadamente 1 nm (al menos). Los revestimientos más preferidos dan como resultado un espesor de la capa de material de revestimiento (después del secado) de 100 nm a 100 µm. El espesor de la capa de la composición de revestimiento antes del secado determina la proporción requerida de polímero disuelto en el disolvente utilizado. Por ejemplo, el revestimiento mediante técnicas de inmersión normalmente da como resultado capas de composición de revestimiento de 1 a 500 µm de espesor, básicamente dependiendo de la viscosidad y la tensión superficial de la composición de revestimiento. Otras técnicas de revestimiento, tales como el rociado, suelen dar como resultado capas líquidas de 1 a 100 µm de espesor y son al menos, menos sensibles a la viscosidad de la composición de revestimiento. Para crear una capa de material de revestimiento de 1 nm de espesor (después del secado) con una composición de revestimiento que forma una capa líquida de 500 µm de espesor (antes del secado), el disolvente es preferiblemente capaz de disolver solo el $2 \cdot 10^{-6}$ % v/v (porcentaje en volumen) del polímero y/o la resina incluidos en la composición de revestimiento. Para crear una capa de material de revestimiento de 1 µm de espesor (después del secado) con una composición de revestimiento que forma una capa líquida de 2 µm de espesor (antes del secado), el disolvente disuelve preferiblemente al menos el 10 % v/v (porcentaje en volumen) del polímero y/o la resina incluidos en la composición de revestimiento. Los números indican que el rango de solubilidad requerido comienza alrededor del 10^{-6} % v/v y puede terminar cerca del 100 %, dependiendo del disolvente empleado y la técnica de revestimiento. Dado que las densidades de masa de los disolventes (que normalmente oscilan entre 0,5 y 1,5 g/cm³) y los polímeros (que normalmente oscilan entre 0,8 y 2 g/cm³) son bastante idénticas, se obtienen números bastante similares cuando se utiliza el porcentaje en peso (% p/p).

De manera preferible, el disolvente incluido en la composición de revestimiento es un disolvente de bajo riesgo. Tal como se utiliza en el presente documento, un "disolvente de bajo riesgo" se asocia con menos riesgos en lo que se refiere a peligros ambientales, riesgos para la salud (para el personal empleado que procesa el revestimiento) o peligros de explosión/inflamación. En particular, la concentración de "disolventes de bajo riesgo" en el aire de una habitación normal (que tiene un tamaño de al menos 20 m³) no sobrepasa la concentración máxima recomendada cuando se aplica como disolvente de revestimiento a un tamaño de lote típico de artículos para ser recubiertos (por ejemplo, 10.000 artículos o más) durante un turno de 8 horas. Las concentraciones máximas recomendadas considerando los riesgos de inflamación/explosión o peligros para la salud se pueden encontrar normalmente en las bases de datos correspondientes (por ejemplo, GESTIS Stoffdatenbank, <http://gestis.itrust.de>) o en las hojas de datos de seguridad. Por ejemplo, la concentración máxima recomendada de xileno es de 221 mg/m³ (con una presión de vapor de 8 hPa a 20 °C), la concentración máxima recomendada de acetato de etilo es de 1500 mg/m³ (con una presión de vapor de 98,4 hPa a 20 °C) y la concentración máxima recomendada de benceno es de 3,25 mg/m³ (con una presión de vapor de 98,4 hPa a 20 °C). De acuerdo con su baja presión de vapor, el xileno normalmente no se concentra en el aire de una habitación de tamaño normal por encima de la concentración máxima recomendada cuando se aplica como disolvente de revestimiento a un tamaño de lote típico de artículos como se describe anteriormente. El acetato de etilo tiene una presión de vapor más de diez veces mayor, pero también una concentración máxima recomendada siete veces mayor. En consecuencia, ambos disolventes son "disolventes de bajo riesgo" como se describe en este documento. El benceno, por el contrario, tiene una presión de vapor más de diez veces superior a la del xileno, pero menos de una décima parte de la concentración máxima recomendada. En consecuencia, el benceno se concentraría en el aire de una habitación de tamaño normal a un valor superior a su concentración máxima recomendada cuando se aplica como disolvente de revestimiento a un tamaño de lote típico de productos desechables como se describe anteriormente. Por lo tanto, el benceno no es un "disolvente de bajo riesgo" (sino que, en cambio, puede considerarse un "disolvente de alto riesgo"). Dado que los disolventes de bajo riesgo normalmente no requieren medidas de seguridad adicionales, tales como sistemas de escape de aire y protección contra la inhalación, el uso de disolventes de bajo riesgo aumenta la eficiencia del proceso de producción.

Preferiblemente, el disolvente es volátil y, por tanto, se evapora durante el revestimiento y/o durante un paso de secado posterior. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "volátil" significa una presión de vapor alta a temperatura ambiente normal (por ejemplo, aproximadamente 20 °C o aproximadamente 22 °C). La alta presión de vapor resulta de un punto de ebullición bajo, que hace que un gran número de moléculas se evaporen o sublimen de la forma líquida o sólida del compuesto y entren al aire circundante, una característica conocida como volatilidad. Preferiblemente, un disolvente volátil tiene un punto de ebullición inicial menor o igual a 250 °C (482 °F) medido a una presión atmosférica estándar de 101,3 kPa.

Preferiblemente, el disolvente es únicamente un disolvente no polar o un disolvente con baja polaridad. Debido a la alta polaridad de un disolvente altamente polar tal como el DMSO, una composición de revestimiento correspondiente no suele recubrir uniformemente otras superficies de polímeros, sino que la composición de revestimiento puede formar pequeñas gotas. Si estas gotitas secan el disolvente, el material de revestimiento puede formar pequeñas protuberancias en la superficie y no se obtiene una capa de revestimiento distribuida uniformemente. Este problema altamente complejo de "humectabilidad" está relacionado con el ángulo de contacto que se forma si una pequeña gota de un líquido (por ejemplo, disolvente) se coloca sobre una superficie sólida: si el ángulo tangente de la superficie de la gota en el punto de contacto con la superficie sólida es de 90° o más, una cierta cantidad de ese líquido no puede formar una capa homogénea sobre dicha superficie, sino que siempre se encogerá hasta convertirse en pequeñas gotas. Este problema puede evitarse al menos parcialmente añadiendo al menos un disolvente adicional a la composición de revestimiento, que forme un ángulo de contacto de menos de 90° con el material polimérico empleado, del que está hecho el cuerpo del artículo, y tenga un tiempo de secado más prolongado que el primer disolvente. La relación requerida entre ambos disolventes puede obtenerse midiendo el ángulo de contacto de la composición de revestimiento, que debe ser inferior a 90°.

Por consiguiente, la composición de revestimiento comprende uno o más disolventes capaces de disolver de manera suficiente el(los) polímero(s) y/o la(s) resina(s) incluidos en la composición de revestimiento. Los disolventes preferidos, que forman un ángulo de contacto con el material polimérico, del que está hecho el cuerpo del artículo, de menos de 90°, se seleccionan preferiblemente, por ejemplo, del grupo de benceno y derivados de benceno, en particular alquilbencenos (por ejemplo, metilbenceno, etilbenceno, propilbenceno, etc.) o polialquilbencenos (por ejemplo, metiletilbenceno, metilpropilbenceno, etc.). Otro grupo de disolventes preferidos son los acetatos, en particular acetatos de alquilo (por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, etc.) o acetatos de polialquilo (por ejemplo, acetato de metiletilo, acetato de metilpropilo, etc.). Los disolventes preferidos comprenden además el grupo de alcanoles, los alquilalcanoles más preferidos (p. ej., metilmetanol, metiletanol, metilpropanol, metilbutanol, etc.), alcanodioles o cicloalcanoles (p. ej., ciclobutanol, ciclopentanol, ciclohexanol, cicloheptanol, etc.). El grupo de disolventes preferidos comprende además cualquier derivado y formas isoméricas de los disolventes mencionados anteriormente. Tal como se utiliza en el presente documento, un "derivado" se obtiene del compuesto de referencia mediante una reacción química (única), p. ej. un derivado de benceno se obtiene del benceno mediante una reacción química (única), un derivado de acetato se obtiene del acetato mediante una reacción química (única), etc.

Más preferiblemente, la composición de revestimiento comprende al menos un disolvente seleccionado de entre benceno o derivados de benceno (por ejemplo, alquil o polialquilbencenos); acetato o derivados de acetato (por ejemplo, alquil o polialquilacetatos); alcanoles o derivados de alcohol (por ejemplo, alcanodioles o cicloalcanoles); o nafta o componentes de nafta. De la manera más preferible, el disolvente incluido en la composición de revestimiento es xileno, etilbutanol, cloroformo y/o acetona. El disolvente también puede ser DMSO (dimetilsulfóxido). En particular, se puede utilizar DMSO como un "primer disolvente", que es capaz de disolver al menos el 0,1 % v/v del polímero de revestimiento y/o la resina de revestimiento y que forma un ángulo de contacto en la superficie del material polimérico del artículo de 90° o superior cuando contiene el polímero de revestimiento y/o la resina. Tal "primer disolvente" se combina normalmente con un "segundo disolvente" en una cantidad de al menos el 20 % de dicho primer disolvente, formando dicho segundo disolvente un ángulo de contacto en la superficie del material polimérico del artículo de menos de 90° y teniendo un tiempo de secado al menos un 10 % más prolongado que dicho primer disolvente. Si se utiliza DMSO como primer disolvente, un segundo disolvente preferido puede ser, por ejemplo, dodecano.

Método para tratar una superficie

Otro aspecto, descrito en el presente documento pero que no forma parte de la invención reivindicada, es un método para tratar una superficie de un artículo para el contacto con sangre coagulada o componentes de sangre coagulada hecho de un material polimérico, que comprende el paso de - aplicar una composición de revestimiento, que comprende

- (i) un polímero y/o una resina, y
- (ii) un disolvente,

en al menos una parte de la superficie del artículo.

Por consiguiente, en el presente documento se describe un método para obtener un artículo según la presente invención, como se describe anteriormente, es decir, mediante la aplicación de una composición de revestimiento en el cuerpo del artículo para obtener un material de revestimiento, como se describe anteriormente, en el que el polímero incluido en el material de revestimiento se selecciona del grupo que consiste en acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) y poliestireno de alto impacto (HIPS).
 5 Por consiguiente, realizaciones preferidas del artículo para el contacto con sangre coagulada o componentes de sangre coagulada hecho de un material polimérico, cuya superficie se va a recubrir al menos parcialmente con tal composición de revestimiento, corresponden a realizaciones del artículo según la presente invención (en particular el cuerpo del artículo según lo descrito anteriormente) tal como se describe anteriormente. Por consiguiente,
 10 realizaciones preferidas del polímero y/o la resina incluidos en la composición de revestimiento (usados en el método según la presente invención) corresponden a realizaciones preferidas del polímero y/o la resina incluidos en el material de revestimiento, tal como se describe anteriormente.

Además, dado que el material de revestimiento del artículo según la presente invención se obtiene preferiblemente secando una composición de revestimiento, el polímero incluido en la composición de revestimiento es preferiblemente el mismo que el polímero incluido en el material de revestimiento del artículo, tal como se describe anteriormente. Además, realizaciones preferidas del disolvente tal como se describe anteriormente corresponden a realizaciones preferidas del disolvente incluido en la composición de revestimiento

Por consiguiente, se prefiere que la composición de revestimiento comprenda al menos un polímero tal como se describe anteriormente. El polímero incluido en la composición de revestimiento puede ser un polímero o un copolímero que comprende uno o más monómeros seleccionados de entre monómeros de estireno, monómeros de (met)acrilato, monómeros de (met)acrilamida, monómeros de alquilo, monómeros de vinilo, monómeros de alilo, monómeros de carbonato, monómeros aromáticos, monómeros de olefina, monómeros de haloolefina,
 20 monómeros de metilolefina, monómeros de uretano, monómeros de amida, monómeros de éster y monómeros de éter, tal como se describe anteriormente. También es más preferible que la composición de revestimiento comprenda al menos un polímero o copolímero seleccionado de entre poliestirenos, policarbonatos, polimetacrilatos, poliolefinas, polihaloolefinas, polimetilolefinas, poliuretanos, poliamidas, poliésteres, poliéteres, cualquier polímero parcialmente sustituido de estos, o cualquier copolímero de estos, tal como se describe anteriormente. Aún más preferiblemente, el polímero incluido en la composición de revestimiento es un polímero o un copolímero que comprende uno o más monómeros seleccionados de entre monómeros de estireno, monómeros de (met)acrilato, monómeros de (met)acrilamida, monómeros carbonato, monómeros amida y monómeros aromáticos, tal como se describe anteriormente. De la manera más preferible, el polímero incluido en la composición de revestimiento se selecciona de entre acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS), poliestireno (PS), poliestireno de alto impacto (HIPS), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), policarbonato (PC), poliamida (PA) y sulfuro de polifenileno (PPS), tal como se describe anteriormente.

Tal como se describe en detalle anteriormente, el polímero incluido en la composición de revestimiento es preferiblemente el mismo que el polímero incluido en el material polimérico. Alternativamente, también se prefiere que el polímero incluido en la composición de revestimiento sea distinto del polímero incluido en el material polimérico, como se describe anteriormente con más detalle.

Preferiblemente, la composición de revestimiento comprende al menos una resina tal como se describe anteriormente. Más preferiblemente, la resina se selecciona de entre resina epoxi, resina fenólica, resina de poliuretano y/o resina de acrilato, tal como se describe anteriormente.

También se prefiere que la composición de revestimiento comprenda un colorante, tal como se describe en detalle anteriormente. En una realización preferida, la composición de revestimiento comprende una partícula que permite determinar la calidad del revestimiento.

Tal como se describe anteriormente con más detalle, el material polimérico (del cual está hecho el artículo para recubrir) es preferiblemente un plástico compatible con la producción en serie. Más preferiblemente, el material polimérico se selecciona de entre termoplásticos, elastómeros termoplásticos, elastómeros convencionales y durómeros, tal como se describe anteriormente. Aún más preferiblemente, el material polimérico comprende polimetilpenteno (PMP) y/o metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS).

Preferiblemente, el artículo hecho del material polimérico se produce mediante moldeo por inyección, moldeo a prensa, moldeo por extrusión, fresado, corte o giro, de preferencia mediante moldeo por inyección.

De acuerdo con la invención reivindicada, el artículo es un recipiente de medición, tal como una cubeta o una celda de pruebas, como se describe anteriormente. También de acuerdo con la invención reivindicada, el artículo puede ser una punta, o un manguito para una punta, como se describe anteriormente.

Tal como se describe anteriormente, se prefiere que la composición de revestimiento comprenda al menos un disolvente seleccionado de entre benceno o derivados de benceno (por ejemplo, alquil o polialquibencenos);

acetato o derivados de acetato (por ejemplo, alquil o polialquil acetatos); alcanoles o derivados de alcanoles (p. ej., alcanodiolos o cicloalcanoles); o nafta o componentes de nafta. Preferiblemente, el disolvente incluido en la composición de revestimiento es un disolvente de bajo riesgo, como se describe anteriormente.

5 En el método descrito en este documento, la composición de revestimiento se aplica en al menos una parte de la superficie del artículo. Por lo tanto, el significado de "al menos una parte" de la superficie del artículo corresponde al de "al menos parcialmente recubierto", como se describe anteriormente. Es decir, la composición de revestimiento se aplica en al menos una parte de la superficie del cuerpo del artículo y, por tanto, al menos una parte de la superficie del cuerpo del artículo se cubrirá con el material de revestimiento después de poner en práctica el método descrito en este documento.

15 Preferiblemente, la composición de revestimiento se aplica en toda la superficie del cuerpo del artículo, en particular de manera que el artículo quede completamente recubierto, es decir, toda la superficie del artículo (es decir, el cuerpo del artículo) quede recubierta con el material de revestimiento. Tales artículos se pueden obtener fácilmente mediante procedimientos de revestimiento simples y rentables, por ejemplo, sumergiendo el artículo en la composición de revestimiento. También se prefiere que la composición de revestimiento solo se aplique en una parte de la superficie del artículo, en particular de manera que el artículo quede recubierto solo parcialmente. Por lo tanto, "al menos una parte" significa que la composición de revestimiento se aplica (al menos) a esa parte o esas partes del artículo que están en contacto con (componentes de) la sangre en proceso de coagulación y/o sangre coagulada durante el uso normal del artículo. En consecuencia, en particular, al menos esa parte o esas partes del artículo que estén en contacto con (componentes de) la sangre en proceso de coagulación y/o coagulada quedarán recubiertas durante el uso normal del artículo. Por ejemplo, si el artículo es una cubeta de medición, (componentes de) la sangre en proceso de coagulación y/o coagulada normalmente entra en contacto durante su uso normal con la superficie interior de la cubeta de medición (es decir, la superficie cóncava), mientras que la superficie exterior de la cubeta de medición (es decir, la superficie convexa) normalmente no entra en contacto con la sangre o los componentes sanguíneos. En consecuencia, en el caso de una cubeta de medición, "al menos una parte" significa que la composición de revestimiento se aplica al menos en la superficie interior de la cubeta de medición (es decir, la superficie cóncava). Puede ser preferible que la composición de revestimiento solo se aplique en una o más partes del artículo (por ejemplo, para la cubeta de medición solo la superficie interior), en particular si el material de revestimiento es caro. En particular, para mejorar la adhesión de la sangre, normalmente no es necesario recubrir aquellas partes de la superficie del artículo que no están en contacto con la sangre durante el uso normal (previsto) del artículo. Para proporcionar otro ejemplo, si el artículo es una punta o un manguito para una punta, normalmente solo su parte apical ("punta", p. ej. superficie convexa) está destinada al contacto con la sangre, mientras que su eje normalmente no está destinado al contacto con la sangre. En consecuencia, en el caso de una punta o manguito para una punta, "al menos una parte" significa que la composición de revestimiento se aplica al menos en la parte apical ("punta", p. ej. superficie convexa), lo que puede lograrse, p. ej. sumergiendo solo la parte apical de la punta en la composición de revestimiento.

40 Preferiblemente, la composición de revestimiento se aplica en al menos una parte de la superficie del artículo rociando la composición de revestimiento sobre el artículo, llenando el artículo con la composición de revestimiento, sumergiendo el artículo en la composición de revestimiento, mediante revestimiento por centrifugado, girando el artículo mientras está sumergido, girando el artículo mientras se está rociando, mediante serigrafía, mediante impresión por inyección de tinta, mediante impresión por microcontacto, mediante deposición por pulverización catódica, mediante evaporación térmica o mediante deposición por vapor.

45 Si la composición de revestimiento se aplica en al menos una parte de la superficie del artículo llenando el artículo con la composición de revestimiento, el exceso de composición de revestimiento se elimina normalmente después de llenar el artículo con la composición de revestimiento. El exceso de revestimiento se puede eliminar, por ejemplo, al menos 1 s, 2 s, 3 s, 4 s, 5 s, 6 s, 7 s, 8 s, 9 s o 10 s después del llenado, preferiblemente al menos 2 s después del llenado, más preferiblemente al menos 5 s después del llenado y, lo más preferiblemente, al menos 10 s después del llenado.

50 "Sumergir" el artículo en la composición de revestimiento se refiere a (i) sumergir solo una parte del artículo en la composición de revestimiento (es decir, no el artículo completo, solo la parte apical de una punta) y (ii) sumergir el artículo completo en la composición de revestimiento, de modo que toda la superficie del artículo entre en contacto con la composición de revestimiento.

60 Tal como se usa en este documento, "revestimiento por centrifugado" se refiere a un procedimiento que se usa normalmente para depositar películas delgadas uniformes sobre un sustrato. Generalmente se aplica una pequeña cantidad de composición de revestimiento en el centro del sustrato, que o bien se gira a baja velocidad o no se gira en absoluto. Luego, el sustrato se gira a alta velocidad para esparcir la composición de revestimiento mediante fuerza centrífuga. Una máquina utilizada para el revestimiento por centrifugado se denomina recubridora por centrifugado o simplemente centrifugadora. La rotación continúa mientras la composición de revestimiento gira por los bordes del sustrato, hasta que se logra el espesor deseado de la película. El disolvente aplicado es preferiblemente volátil y puede evaporarse simultáneamente.

Tal como se utiliza en el presente documento, "giro mientras el artículo está sumergido" se refiere a un procedimiento, en el que se hace girar el artículo (o partes de este que se van a recubrir) de manera continua en un tambor perforado que se sumerge temporalmente en la composición de revestimiento.

5 Tal como se utiliza en el presente documento, "giro mientras el artículo se está rociando" se refiere a un procedimiento, en el que se hace girar el artículo (o partes de este que se van a recubrir) de manera continua en un tambor cerrado con una unidad de rociado en su interior.

10 Más preferiblemente, la composición de revestimiento se aplica en al menos una parte de la superficie del artículo rociando la composición de revestimiento sobre el artículo, llenando el artículo con la composición de revestimiento, sumergiendo el artículo en la composición de revestimiento, girando el artículo mientras está sumergido o girando el artículo mientras se está rociando.

15 También se prefiere que el método descrito en el presente documento comprenda un paso de eliminación del exceso de composición de revestimiento, que siga directamente después del paso de aplicación de la composición de revestimiento. Dependiendo de cómo se aplique la composición de revestimiento en la superficie del artículo, la técnica de aplicación puede dar como resultado la presencia de un exceso de composición de revestimiento, que puede eliminarse, por ejemplo, para evitar capas demasiado gruesas de material de revestimiento (por ejemplo, por razones de coste u otras). Por ejemplo, si la superficie que se va a recubrir tiene forma cóncava (tal como la superficie interior de una cubeta de medición), esa superficie puede "llenarse" con composición de revestimiento. Después del llenado (completo), el exceso de composición de revestimiento puede eliminarse, por ejemplo, inclinando la superficie cóncava de manera que el exceso de composición de revestimiento fluya por gravedad. En consecuencia, el exceso de composición de revestimiento se elimina preferiblemente mediante gravedad, por ejemplo, como se describe anteriormente o - para artículos y superficies de estos que tienen otras formas, incluidas formas convexas - dejando el artículo de manera que el exceso de composición de revestimiento simplemente gotee. Otras opciones preferidas para eliminar el exceso de composición de revestimiento son (i) haciendo girar el artículo, de modo que el exceso de composición de revestimiento se elimine por la fuerza centrífuga, y/o (ii) utilizando una pipeta, una pipeta automática o un autómatas de manipulación de líquidos, de modo que el exceso de revestimiento se elimine por aspiración en un depósito (de desechos). Cualquiera de las técnicas anteriores para eliminar el exceso de composición de revestimiento se puede utilizar sola (por separado) o se pueden combinar dos o más de esas técnicas.

El exceso de composición de revestimiento se puede eliminar, por ejemplo, al menos 1 s, 2 s, 3 s, 4 s, 5 s, 6 s, 7 s, 8 s, 9 s o 10 s después de la aplicación de la composición de revestimiento, preferiblemente al menos 2 s después de la aplicación de la composición de revestimiento, más preferiblemente al menos 5 s después de la aplicación de la composición de revestimiento, y de la manera más preferiblemente al menos 10 s después de la aplicación de la composición de revestimiento. También se prefiere que el exceso de composición de revestimiento se elimine durante la aplicación del revestimiento. Por ejemplo, si la composición de revestimiento se aplica mediante revestimiento por centrifugado, la rotación da como resultado la distribución de la composición de revestimiento sobre la superficie del artículo, así como a la eliminación del exceso de composición de revestimiento.

En particular, si se realiza un paso de secado, el exceso de composición de revestimiento (si está presente), se elimina preferiblemente antes del secado para acelerar el proceso de secado.

45 Preferiblemente, el método descrito en este documento comprende un paso de secado del revestimiento que sigue (directamente) después del paso de aplicación de la composición de revestimiento. El paso de secado puede seguir directamente después del paso de aplicación de la composición de revestimiento (es decir, sin ningún paso intermedio) o puede haber uno o más pasos intermedios después del paso de aplicación de la composición de revestimiento y antes del paso de secado, tal como un paso de eliminación del exceso de composición de revestimiento, como se describe a continuación.

En general, el secado es un proceso de transferencia de masa, por el cual se obtiene un material de revestimiento (sólido) a partir de una composición de revestimiento (líquida). En particular, el secado comprende la eliminación del disolvente de la composición de revestimiento (líquida), normalmente por evaporación. Se conocen diferentes métodos de secado y, preferiblemente, el paso de secado involucra uno o más de los siguientes ((i) - (vi)):

(i) Secado al aire natural, que tiene lugar cuando los materiales se secan al aire sin calentar, aprovechando la capacidad de secado natural del aire. Opcionalmente, el aire (sin calentar) puede ser forzado, por ejemplo, mediante un ventilador. Aunque este proceso puede ser lento, también es el tipo de secado más suave.

(ii) Secado convectivo (o "directo"), en el que se aplica aire caliente. El calentamiento del aire aumenta la fuerza motriz para la transferencia de calor y acelera el secado. También reduce la humedad relativa del aire, aumentando aún más la fuerza motriz para el secado. En el período de velocidad descendente, a medida que el contenido de humedad disminuye, los sólidos se calientan y las temperaturas más altas aceleran la difusión del agua desde el interior del sólido hasta la superficie. Sin embargo, las consideraciones de calidad del producto limitan el aumento aplicable de la temperatura del aire. El aire

excesivamente caliente puede deshidratar casi por completo la superficie sólida, de modo que sus poros se encogen y casi se cierran, lo que lleva a la formación de costra o "endurecimiento superficial", que generalmente no es deseable. Un ejemplo de secado convectivo es el secado por aspersión.

(iii) Secado indirecto o de contacto (calentamiento a través de una pared caliente), tal como el secado en tambor y el secado al vacío. Nuevamente, las temperaturas de pared más altas acelerarán el secado, pero esto está limitado por la degradación del producto o el endurecimiento superficial.

(iv) Secado dieléctrico, en el que la radiofrecuencia o las microondas se absorben dentro del material. Puede utilizarse para ayudar al secado al aire o al vacío. El secado final por microondas acelera la velocidad de secado, que de otro modo sería muy baja, al final de los métodos de secado clásicos.

(v) Secado por congelación o liofilización, que es un método de secado en el que el disolvente se congela antes del secado y luego se sublima, es decir, pasa a la fase gaseosa directamente desde la fase sólida, por debajo del punto de fusión del disolvente. La presión se puede reducir con una bomba de alto vacío (aunque el secado por congelación a presión atmosférica es posible en aire seco). Si se utiliza una bomba de vacío, el vapor producido por la sublimación se elimina normalmente del sistema convirtiéndolo en hielo en un condensador, que funciona a temperaturas muy bajas, fuera de la cámara de secado por congelación.

(vi) Secado supercrítico (secado con vapor sobrecalentado), que implica el secado con vapor de productos que contienen agua. Este proceso es factible porque el agua del producto se evapora y se une al medio de secado, aumentando su flujo. Se emplea habitualmente en circuito cerrado y permite recuperar una proporción del calor latente por recompresión, una característica que no es posible, por ejemplo, con el secado al aire convencional.

Preferiblemente, el paso de secado implica secado al aire natural, secado convectivo (o "directo"), secado indirecto o por contacto, secado dieléctrico, secado supercrítico o cualquier combinación de estos. Más preferiblemente, el paso de secado implica secado al aire natural, secado convectivo (o "directo"), secado indirecto o por contacto, o cualquier combinación de estos. Aún más preferiblemente, el paso de secado implica secado al aire natural y/o secado convectivo (o "directo"). De la manera más preferible, el paso de secado implica secado al aire natural.

Más preferiblemente, el paso de secado se realiza a una temperatura de 4 - 180 °C. Aún más preferiblemente, el paso de secado se realiza a una temperatura de 10 - 80 °C. De la manera más preferible, el paso de secado se realiza a temperatura ambiente (aproximadamente 20 °C o aproximadamente 22 °C).

Además, se prefiere que el método descrito aquí comprenda también un paso de control de calidad del revestimiento, que siga (directamente) después del paso de aplicación de la composición de revestimiento. El paso de control de calidad del revestimiento puede seguir directamente después del paso de aplicación de la composición de revestimiento (es decir, sin ningún paso intermedio) o puede haber uno o más pasos intermedios después del paso de aplicación de la composición de revestimiento y antes del paso de control de calidad del revestimiento, tal como un paso de eliminación del exceso de composición de revestimiento, como se describe a continuación y/o tal como el paso de secado, tal como se describe anteriormente. Preferiblemente, el paso de control de calidad se realiza antes, durante o después del paso de secado. Más preferiblemente, el paso de control de calidad se realiza durante o después del paso de secado. Alternativamente, también es más preferido que el paso de control de calidad se realice antes del paso de secado.

Preferiblemente, el control de calidad del revestimiento se realiza mediante campos ópticos, eléctricos y/o magnéticos, por ejemplo, mediante reflexión de la luz, cambios de color, cambios de la imagen de la luz, cambios de la imagen de rayos X, cambios de la imagen de fluorescencia, cambios de la longitud de onda de emisión de la luz y/o cambios del campo magnético. Para este fin, la composición de revestimiento (y el material de revestimiento, respectivamente) pueden comprender un colorante (por ejemplo, cumarina, azul de metileno, rodamina, fluoresceína y/o luciferina) para la formación de imágenes ópticas, u otras partículas útiles para el método de control de calidad previsto, tales como partículas útiles para la formación de imágenes de rayos X (por ejemplo, partículas metálicas), o partículas magnéticas para la formación de imágenes de campos magnéticos.

El artículo para el contacto con sangre coagulada o componentes de sangre coagulada según se define en las reivindicaciones adjuntas, se puede obtener mediante el método descrito anteriormente. Un artículo recubierto de este tipo combina las ventajas de (i) material corporal óptimo con (ii) material de revestimiento óptimo, proporcionando una mejor adhesión de los coágulos de sangre. Además, las superficies (poliméricas) obtenidas mediante revestimiento proporcionan una mejor adhesión de los coágulos de sangre en comparación con las superficies (poliméricas) obtenidas mediante técnicas de moldeo, tales como el moldeo por inyección, como se muestra en los presentes ejemplos.

Uso del artículo recubierto.

También se describen en el presente documento, aunque no forman parte de la invención reivindicada, varios usos del artículo según la presente invención, tal como se describe anteriormente.

En primer lugar, se proporciona el uso del artículo según la presente invención, como se describe anteriormente, para el contacto con sangre coagulada y/o componentes de sangre coagulada. Debido a la fuerza de adhesión mejorada de la sangre coagulada y/o los componentes de sangre coagulada al revestimiento del artículo según la presente invención, como se describe anteriormente, la sangre coagulada y/o los componentes de sangre coagulada no se derraman de la superficie del artículo, sino que se "acoplan" a la misma mediante fuerzas adhesivas.

El artículo según la presente invención, tal como se describe anteriormente, se utiliza en diagnósticos de la sangre (por ejemplo, análisis de hemostasia), en particular para pruebas de coagulación de la sangre.

En general, las pruebas de coagulación (también denominadas "pruebas de coagulación de la sangre") se refieren a pruebas utilizadas para diagnósticos del sistema de hemostasia. Preferiblemente, las pruebas de coagulación se realizan utilizando un coagulómetro. Un "coagulómetro" es el analizador de laboratorio médico utilizado para probar el sistema de hemostasia. Los coagulómetros modernos realizan diferentes métodos de activación y observación del desarrollo de coágulos de sangre en la sangre o en el plasma sanguíneo. Prácticamente todos los coagulómetros utilizados en el diagnóstico de laboratorio se basan en los métodos de prueba del sistema de hemostasia creados hace más de cincuenta años.

La prueba de coagulación implica preferiblemente una prueba global y/o una prueba local.

Las pruebas globales describen los resultados del trabajo de toda la cascada de coagulación. Son adecuadas para diagnosticar el estado general del sistema de coagulación sanguínea y la intensidad de las patologías, y para registrar simultáneamente todas las influencias concomitantes. Los métodos globales desempeñan un papel clave en la primera etapa de diagnóstico: proporcionan una imagen integral de las alteraciones dentro del sistema de coagulación y permiten predecir una tendencia a la hiper o hipocoagulación en general. Ejemplos preferidos de pruebas globales incluyen tromboelastografía, pruebas de generación de trombina (potencial de trombina, potencial de trombina endógena) y pruebas de tromboelastografía.

Las pruebas locales describen los resultados del trabajo de los componentes independientes del sistema de coagulación sanguínea en cascada, así como de los factores de coagulación independientes. Son esenciales para poder indicar la localización de la patología dentro de la precisión del factor de coagulación. Una prueba de dímero D (producto de la degradación de trombos) se puede indicar por separado. El aumento de la concentración de dímero D en la sangre del paciente indica la posibilidad de la trombosis completa. Para obtener una imagen completa del trabajo de hemostasia de un paciente, el médico debe tener la posibilidad de elegir qué prueba es necesaria. Las pruebas locales preferidas incluyen pruebas en plasma pobre en plaquetas o en plasma libre de plaquetas (convenientes para el transporte; pueden congelarse; posibilidad de utilizar métodos de observación óptica; pero no se tiene en cuenta el componente de trombocitos de la hemostasia), pruebas en plasma rico en plaquetas (cerca de las condiciones reales del cuerpo, pero con restricciones en cuanto a los términos de trabajo) y pruebas en sangre completa (las más ajustadas a la fisiología humana; la prueba puede iniciarse inmediatamente; pero las menos convenientes debido a las condiciones de almacenamiento de la sangre y las dificultades de interpretación de los resultados). Ejemplos preferidos de pruebas locales incluyen el tiempo de tromboplastina parcial (PTT, APTT) (activado), la prueba del tiempo de protrombina (o prueba de protrombina, INR, PT) y métodos altamente especializados para revelar la alteración en la concentración de factores independientes.

De la manera más preferible, el artículo según la presente invención, tal como se describe anteriormente, se utiliza en mediciones viscoelásticas. Los métodos y dispositivos de medición viscoelástica se describen en detalle en los documentos US 5.777.215 A, US 6.537.819 B2 y US 8.383.045 B2.

Breve descripción de las figuras

A continuación, se ofrece una breve descripción de las figuras adjuntas. Las figuras tienen como objetivo ilustrar la presente invención con más detalle. Sin embargo, no tienen como objetivo limitar de ninguna manera el objeto de la invención.

Figura 1: muestra la vía de coagulación de la sangre que da como resultado la formación de hebras de fibrina después de una activación extrínseca o intrínseca. Los diferentes factores enzimáticos se indican con sus nombres cortos comunes.

Figura 2: representación esquemática de la estructura del coágulo de sangre que incluye hebras de fibrina (negro), trombocitos activados (gris claro) y eritrocitos (gris oscuro).

Figura 3: imagen de microscopía electrónica de barrido de sangre coagulada que consiste en hebras de fibrina, trombocitos activados y eritrocitos. La barra blanca indica una longitud de 5 μ m.

Figura 4: muestra un dibujo esquemático de un dispositivo tromboelastométrico que mide la formación de coágulos de sangre coagulada detectando el aumento del módulo de cizallamiento a través de una oscilación accionada por resorte en rangos de ángulos pequeños. Después de la formación del coágulo entre el recipiente ("cubeta") y la punta ("sonda"), el propio coágulo se estira por el movimiento de la punta con respecto a la cubeta. La detección de los parámetros característicos del coágulo se basa en el acoplamiento mecánico de la cubeta y la punta

mediante el coágulo (hebras de fibrina y agregados plaquetarios entre las superficies de la punta y la cubeta). Esto solo es posible si el coágulo se adhiere a las superficies tanto de la cubeta como de la punta. Por lo tanto, una adhesión firme a las superficies tanto de la cubeta como de la punta es típicamente necesaria para el análisis viscoelástico. Durante una medición viscoelástica, la punta se fija al eje de rotación y se gira suave y lentamente en la cubeta a través del resorte. El eje en sí está fijado a una placa de base, por ejemplo, mediante un cojinete de

5
10
15
20

Figura 5: diferentes formas de mediciones tromboelastométricas que indican un comportamiento de coagulación normal y tres patrones patológicos típicos.

Figura 6: comparación de los patrones tromboelásticos en el caso de coagulación normal (A), hiperfibrinólisis patológica (B) y desgarros artificiales de la red de fibrina (C).

Figura 7: muestra, para el ejemplo 2, la amplitud de firmeza del coágulo después de 20 minutos (A20) en mediciones tromboelastométricas de diferentes artículos sin tratar (cubetas y sondas) fabricados con polimetilpenteno (PMP), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS), poliamida (PA), sulfuro de polifenileno (PPS) o poliuretano (PU). Los valores de la media y de la desviación estándar se obtuvieron a partir

20
25

Figura 8: muestra, para el ejemplo 2, la actividad máxima de lisis (ML, % de relación entre la firmeza del coágulo 60 minutos después del inicio de la medición y la firmeza máxima del coágulo) en mediciones tromboelastométricas de diferentes artículos sin tratar (cubetas y sondas) hechos de polimetilpenteno (PMP), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS), poliamida (PA), sulfuro de polifenileno (PPS) o poliuretano (PU). Los valores de la media y de la desviación estándar se obtuvieron a partir de 8 mediciones individuales con una muestra de sangre.

Figura 9: muestra, para el ejemplo 3, un trazo típico de tromboelastografía de un artículo sin tratar/sin recubrir (cubeta y sonda) fabricado de polimetilpenteno (PMP) y que refleja "desprendimientos" parciales (A) en comparación con el trazo típico de tromboelastografía obtenido con un artículo fabricado con material idéntico (PMP), aunque recubierto con MABS (B).

Figura 10: muestra, para el ejemplo 4, la amplitud de firmeza del coágulo después de 20 minutos (A20) en mediciones tromboelastométricas de artículos (cubetas y sondas) tratados/recubiertos de manera diferente fabricados con PMP. Los valores de la media y de la desviación estándar se obtuvieron de 12 mediciones individuales con una muestra de sangre.

Figura 11: muestra, para el ejemplo 4, la actividad máxima de lisis (ML, % de relación entre la firmeza del coágulo 60 minutos después del inicio de la medición y la firmeza máxima del coágulo) en mediciones tromboelastométricas de artículos (cubetas y sondas) recubiertos de manera diferente hechos de PMP. Los valores de la media y de la desviación estándar se obtuvieron de 12 mediciones individuales con una muestra de sangre.

Figura 12: muestra, para el ejemplo 5, la amplitud de firmeza del coágulo después de 20 minutos (A20) en mediciones tromboelastométricas de artículos (cubetas y sondas) recubiertos de manera diferente hechos de MABS. Los valores de la media y de la desviación estándar se obtuvieron de 12 mediciones individuales con una muestra de sangre.

Figura 13: muestra, para el ejemplo 5, la actividad máxima de lisis (ML, % de relación entre la firmeza del coágulo 60 minutos después del inicio de la medición y la firmeza máxima del coágulo) en mediciones tromboelastométricas de artículos recubiertos de forma diferente (cubetas y sondas) hechos de MABS. Los valores de la media y de la desviación estándar se obtuvieron a partir de 12 mediciones individuales con una muestra de sangre.

EJEMPLOS

45
50

A continuación, se presentan ejemplos particulares que ilustran varias realizaciones y aspectos de la invención. Sin embargo, las realizaciones específicas descritas en este documento no limitan el ámbito de aplicación de la presente invención. Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir que los expertos en la materia comprendan y pongan en práctica con más claridad la presente invención. La presente invención, sin embargo, no se ve limitada en su ámbito de aplicación por las realizaciones ejemplificadas, que están pensadas únicamente como ilustraciones de aspectos individuales de la invención.

55

En los siguientes ejemplos, sólo los ejemplos que incluyen acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) y poliestireno de alto impacto (HIPS) en el material de revestimiento son acordes con la invención reivindicada. Los demás ejemplos se deben considerar como ejemplos de referencia.

Ejemplo 1: Revestimiento de varios artículos y pruebas de funcionalidad

60

En los siguientes ejemplos, se describirán varios resultados ejemplares obtenidos con diferentes artículos de acuerdo con la presente invención (resumidos, por ejemplo, en las figuras 8 a 10). Para obtener un artículo de acuerdo con la presente invención, se recubrió un artículo sin revestimiento hecho de un primer material polimérico utilizando una composición de revestimiento como se describe a continuación.

65

En general, para obtener las composiciones de revestimiento, se utilizaron los siguientes disolventes para disolver 500 mg de cada material polimérico en bruto en 5 ml de disolvente (para una descripción detallada, consulte los siguientes ejemplos):

- Se disolvió acrilonitrilo butadieno estireno (ABS; Terluran GP-22, INEOS Styrolution Group GmbH, Alemania) en xileno al 96 %;
- 5 - Se disolvió metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS; TERLUX® 2802, INEOS Styrolution Group GmbH, Alemania) en xileno al 96 % o en etilbutanol (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Alemania) como se indica;
- Se disolvió poliestireno de alto impacto (HIPS; Styrolution PS 495N, INEOS Styrolution Group GmbH, Alemania) en xileno al 96 %;
- 10 - Se disolvió poli(metacrilato de metilo) (PMMA; Plexiglas®, EVONIK Industries AG, Alemania) en acetona al 96 %;
- Se disolvió policarbonato (PC; Lexan® 144R, Alemania) en cloroformo al 96 %;
- Se disolvió poliamida (PA; Trogamid® T5000, Evonik Industries AG, Alemania) en DMSO al 96 %, pero la solución no se pudo aplicar adecuadamente como composición de revestimiento debido a la alta polaridad del DMSO; y
- 15 - Se disolvió poliuretano (PU; Desmopan® 385 S, Bayer MaterialScience AG, Alemania) en DMSO al 96 %, pero la solución no se pudo aplicar adecuadamente como composición de revestimiento debido a la alta polaridad del DMSO.

20 En general, en los experimentos que se explican en detalle a continuación, se obtuvieron resultados similares para los disolventes xileno, etilbutanol o una combinación de estos (p. ej., 50:50).

25 Para lograr un revestimiento suficiente de todas las superficies que están en contacto con la sangre durante una medición tromboelastográfica, los artículos para recubrir (cubetas y sondas) (i) se llenaron con 600 µl de la composición de revestimiento y se eliminó el exceso de composición de revestimiento después de aproximadamente 10 s (cubetas), o (ii) se sumergieron en la composición de revestimiento durante aproximadamente 2 s (sondas). Los artículos (cubetas y sondas) se secaron posteriormente al aire durante aproximadamente 1 hora.

30 En general, las mejoras en la adhesión de sangre a las superficies poliméricas de artículos utilizados para diagnósticos tromboelastográficos mediante la aplicación de revestimientos que incluyen los polímeros utilizados en el artículo de acuerdo con la presente invención, se pueden detectar comparando la firmeza máxima del coágulo inicialmente lograda con la reducción de la firmeza del coágulo al final de la medición (por ejemplo, 60 min después del inicio de la medición). Esta relación, también denominada parámetro "ML" (actividad máxima de lisis, ML; porcentaje de relación entre (i) la firmeza del coágulo al final de la medición, por ejemplo 60 minutos después del inicio de la medición, y (ii) la firmeza máxima del coágulo), se puede reducir artificialmente mediante rupturas parciales de la red de fibrina de la superficie durante las mediciones (véase la figura 7). Dado que el parámetro ML se utiliza a menudo para el diagnóstico de la actividad hiperfibrinolítica en el sistema de coagulación de una muestra de sangre de un paciente, los valores más bajos debidos a una adhesión superficial insuficiente de la red de fibrina son un riesgo potencial en el análisis de hemostasia. Dado que la sangre de pacientes con un contenido de plaquetas considerablemente mayor tiende a desprenderse de la superficie debido a un empaquetamiento más denso del coágulo, no se pueden excluir mediciones erróneas. Al aplicar revestimientos para los artículos según la presente invención, este inconveniente de los desprendimientos no deseados se puede eliminar satisfactoriamente (véanse también los siguientes ejemplos y las figuras 8 a 10). También puede parecer que el desprendimiento de un coágulo de sangre comienza incluso antes de que se alcance la máxima firmeza del coágulo en la medición (la máxima firmeza del coágulo se alcanza normalmente entre 20 y 30 minutos después de la coagulación inicial). En este caso, el parámetro ML puede verse menos influenciado por el desprendimiento, aunque la amplitud de firmeza del coágulo medida 20 minutos después de la coagulación inicial (denominada parámetro A20) se reducirá. En consecuencia, la aparición de un desprendimiento no deseado del coágulo de sangre de la superficie del artículo puede detectarse mediante un parámetro ML más alto y/o un parámetro A20 más bajo al compararlo con un artículo con una mejor adhesión de superficie del coágulo de sangre. Por lo tanto, valores ML más altos (en comparación con una referencia) y/o valores A20 más bajos (en comparación con una referencia) indican una mayor adhesión de la sangre en proceso de coagulación (en comparación con la referencia).

55 La funcionalidad se evaluó comparando mediciones tromboelastográficas realizadas con dispositivos ROTEG® 05 (Pentapharm GmbH, Alemania), donde se compararon artículos tratados de manera diferente con dimensiones comparables con los artículos de medición originales correspondientes (ROTEM® Cup&Pin Pro, Tem International GmbH, Alemania) con respecto a amplitudes de firmeza del coágulo después de 20 minutos (A20) y la actividad de lisis máxima (ML; % de relación entre la firmeza del coágulo 60 minutos después del inicio de la medición y la firmeza máxima del coágulo).

60 Se realizaron mediciones pipeteando 20 µl de activador extrínseco (ex-TEM®, Tem International GmbH, Alemania) y 20 µl de CaCl₂ 200 mM (star-TEM®, Tern International GmbH, Alemania) a una muestra de sangre citratada de 300 µl y transfiriéndola al artículo correspondiente.

65

Ejemplo 2: Comparación de artículos sin revestimiento

Para determinar y comparar de manera eficiente las características de superficie en relación con la adhesión de sangre de varios materiales poliméricos, se obtuvieron artículos sin tratar/sin revestimiento (cubetas y puntas) hechos de polimetilpenteno (PMP; TPX®, Mitsui & Co. Ltd., Japón), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS; Terluxe® 2802, INEOS Styrolution Group GmbH, Alemania), poliamida (PA; Trogamid® T5000, Evonik Industries AG, Alemania), sulfuro de polifenileno (PPS; Ryton® R-4, SOLVAY GmbH, Alemania) o poliuretano (PU; Desmopan® 385 S, Bayer MaterialScience AG, Alemania) mediante moldeo por inyección industrial. Esos artículos sin tratar/sin revestimiento se sometieron a pruebas de funcionalidad como se describe anteriormente (véase el ejemplo 1). Los resultados se muestran en las figuras 7 (amplitudes de firmeza de coágulo después de 20 minutos; A20) y 8 (actividad máxima de lisis; ML).

Los artículos moldeados por inyección hechos de MABS, PA o PPS muestran valores A20 significativamente más altos y valores ML significativamente más bajos en comparación con los artículos moldeados por inyección hechos de PMP o PU (figuras 7, 8). Esos resultados indican que MABS, PA o PPS representan polímeros de revestimiento adecuados, que pueden mejorar la adhesión superficial de sangre en proceso de coagulación, en particular si se utiliza un disolvente no polar adecuado. Ejemplos de tales disolventes no polares adecuados son los disolventes de "menor riesgo" n-propanol (en particular para PA), xileno (en particular para MABS) y/o etilbutanol (en particular para MABS).

Los artículos fabricados con PMP o PU sin ningún tratamiento o revestimiento muestran malos resultados en cuanto a la adhesión de coágulos sanguíneos, como lo indican los valores A20 comparativamente bajos y los valores medios ML comparativamente altos en mediciones tromboelastométricas (figuras 7, 8).

Ejemplo 3: Revestimiento de un artículo ejemplar fabricado con polimetilpenteno (PMP)

Los artículos sin revestimiento (cubeta y punta) fabricados con polimetilpenteno (PMP; TPX®, Mitsui & Co. Ltd., Japón) se obtuvieron mediante moldeo por inyección industrial. Los artículos sin revestimiento se recubrieron luego parcialmente con MABS (en etilbutanol).

Posteriormente, el artículo recubierto con MABS, así como un artículo sin revestimiento (fabricado con polimetilpenteno (PMP; TPX®, Mitsui & Co. Ltd., Japón)) se sometieron a pruebas de funcionalidad, como se describe anteriormente (ejemplo 1), mediante las cuales en lugar de los parámetros A20 y ML, se obtuvieron trazos típicos de tromboelastografía, como se muestra en la figura 9.

El trazo de tromboelastografía del artículo sin tratar/sin revestimiento (cubeta y sonda) fabricado de polimetilpenteno (PMP; TPX®, Mitsui & Co. Ltd., Japón) se muestra en la figura 9A. Este trazo de tromboelastografía del artículo sin tratar/sin revestimiento refleja "desprendimientos" parciales (figura 9A), mientras que el trazo de tromboelastografía obtenido con un artículo fabricado con material idéntico (PMP; TPX®, Mitsui & Co. Ltd., Japón), pero recubierto con una composición de revestimiento de acuerdo con la presente invención, que comprende MABS (Terluxe®, INEOS Styrolution Group GmbH, Alemania), que se muestra en la figura 9B, no muestra tales "desprendimientos" (figura 9B).

En resumen, los artículos sin revestimiento ("sin tratar") fabricados con PMP muestran "desprendimientos" no deseados (figura 9A), mientras que esos "desprendimientos" no deseados desaparecieron si el artículo estaba recubierto con MABS (figura 9B). Este resultado demuestra la funcionalidad superficial mejorada con respecto a la adhesión de coágulos proporcionada por el polímero recubierto sobre la superficie del artículo.

Ejemplo 4: Revestimiento de otros artículos fabricados con polimetilpenteno (PMP)

Para determinar la adhesión de coágulos sanguíneos de diferentes revestimientos, se obtuvieron artículos sin revestimiento (cubetas y puntas) fabricados con polimetilpenteno (PMP; TPX®, Mitsui & Co. Ltd., Japón) mediante moldeo por inyección industrial y se recubrieron parcialmente con MABS (en xileno), HIPS, ABS, PMMA o PC como se describe anteriormente (véase el ejemplo 1).

Alternativamente, los artículos sin revestimiento se trataron con una mezcla de disolventes de xilol/etilbutanol (50 % en volumen de xilol; 50 % en volumen de etilbutanol) sin ningún polímero disuelto. Esos artículos sirvieron como ejemplo comparativo para evaluar los efectos del "revestimiento" con disolvente puro (es decir, sin ningún polímero contenido en el mismo).

A continuación, artículos de PMP recubiertos con MABS, HIPS, ABS, PMMA o PC; artículos de PMP tratados con xilol/etilbutanol; y artículos de PMP sin revestimiento se sometieron a pruebas de funcionalidad, como se describe anteriormente (véase el ejemplo 1). Los resultados se muestran en las figuras 10 (amplitudes de firmeza del coágulo después de 20 minutos; A20) y 11 (actividad máxima de lisis; ML).

En resumen, los artículos sin revestimiento ("sin tratar") hechos de PMP muestran valores medios más bajos para A20 y valores medios más altos para ML en comparación con los artículos de PMP recubiertos con MABS, HIPS, ABS, PMMA o PC. En consecuencia, el revestimiento de superficie con MABS, HIPS, ABS, PMMA o PC dio como resultado mejoras considerables con respecto a los parámetros A20 y ML en comparación con los artículos de PMP sin revestimiento (figuras 10, 11). Las mejoras más marcadas y significativas se obtuvieron con un revestimiento que comprendía MABS, HIPS, ABS o PC.

El tratamiento de superficie de artículos de PMP con composiciones que comprenden solo el disolvente (pero no el polímero) dio como resultado valores A20 y ML comparables con los de los artículos sin tratar/sin revestimiento (figuras 10, 11). Este resultado demuestra que la funcionalidad de superficie mejorada con respecto a la adhesión del coágulo la proporciona de hecho el polímero recubierto sobre la superficie de los artículos y en gran medida independiente del disolvente utilizado.

Ejemplo 5: Revestimiento de artículos fabricados con metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS)

Para determinar si los artículos hechos de materiales que ya muestran una buena adhesión del coágulo sanguíneo pueden mejorarse aún más mediante la aplicación de un revestimiento, se obtuvieron artículos sin revestimiento (cubetas y puntas) hechos de metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS; Terluxe® 2802, INEOS Styrolution Group GmbH, Alemania) mediante moldeo por inyección industrial y se recubrieron con MABS (en xileno) o ABS, como se describe anteriormente.

A continuación, se sometieron a pruebas de funcionalidad artículos de MABS recubiertos con MABS (en xileno) o ABS, así como artículos sin revestimiento, como se describe anteriormente. Los resultados se muestran en las figuras 12 (amplitudes de firmeza de coágulo después de 20 minutos; A20) y 13 (actividad máxima de lisis; ML).

En resumen, los artículos sin revestimiento ("sin tratar") fabricados con MABS muestran valores medios más bajos para A20 y valores medios más altos para ML en comparación con los artículos de MABS recubiertos con MABS o ABS. En consecuencia, el revestimiento de superficie con MABS o ABS dio como resultado mejoras con respecto a A20 y ML en comparación con artículos de MABS sin revestimiento (figuras 12, 13). Sin embargo, debido a las propiedades de superficie ya bastante buenas del propio MABS, los efectos de los revestimientos son menos marcados en comparación con los artículos fabricados con PMP (véase el ejemplo 4).

Sorprendentemente, el revestimiento de artículos hechos de MABS (Terluxe® 2802, INEOS Styrolution Group GmbH, Alemania) con exactamente el mismo material MABS disuelto en xileno (y/o etilbutanol) también dio como resultado mejoras significativas con respecto a A20 y ML (véanse las figuras 12, 13). Estos resultados implican que las propiedades de superficie con respecto a la adhesión de sangre no solo se mejoran al usar un material de revestimiento que proporciona mejores propiedades de superficie que el material del artículo sin revestimiento, sino también por el proceso de revestimiento. Es decir, el revestimiento con un polímero disuelto proporciona características de superficie mejoradas en comparación con el moldeo por inyección del mismo material. Sin limitarse a esto, los inventores presuponen que una posible razón puede ser una alineación diferente de las moléculas en la superficie (p. ej., aleatoriamente vs. de manera ordenada), o la aparición de impurezas en la superficie de superficies moldeadas por inyección debido a residuos de lubricante de la maquinaria de moldeo.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Artículo para el contacto con componentes sanguíneos en proceso de coagulación y/o coagulados hecho de un material polimérico, en el que el artículo está al menos parcialmente recubierto con un material de revestimiento que comprende un polímero, en el que:
- 10 a) el artículo es una cubeta dosificadora, una punta o un manguito para una punta, y
 b) el polímero incluido en el material de revestimiento se selecciona del grupo que consiste en acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS) y poliestireno de alto impacto (HIPS).
- 15 2. Artículo según la reivindicación 1, en el que el material polimérico se selecciona de entre termoplásticos, elastómeros termoplásticos, elastómeros convencionales y durómeros.
3. Artículo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el material polimérico comprende polimetilpenteno (PMP) y/o metacrilato de metilo acrilonitrilo butadieno estireno (MABS).

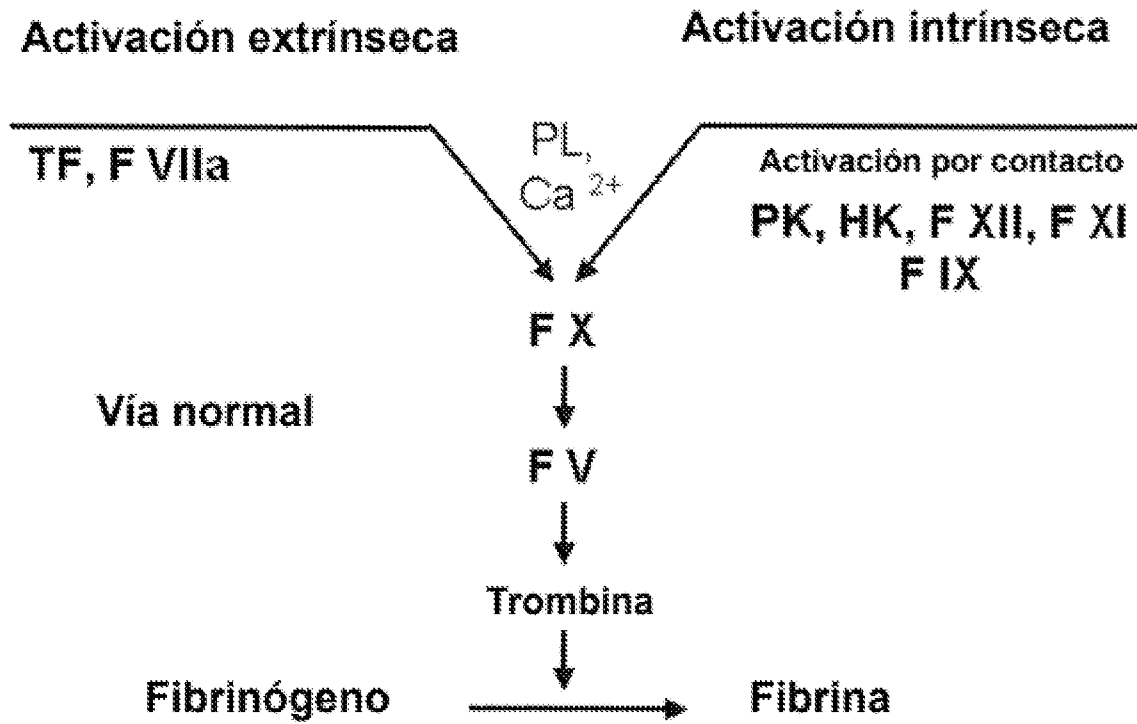


Figura 1

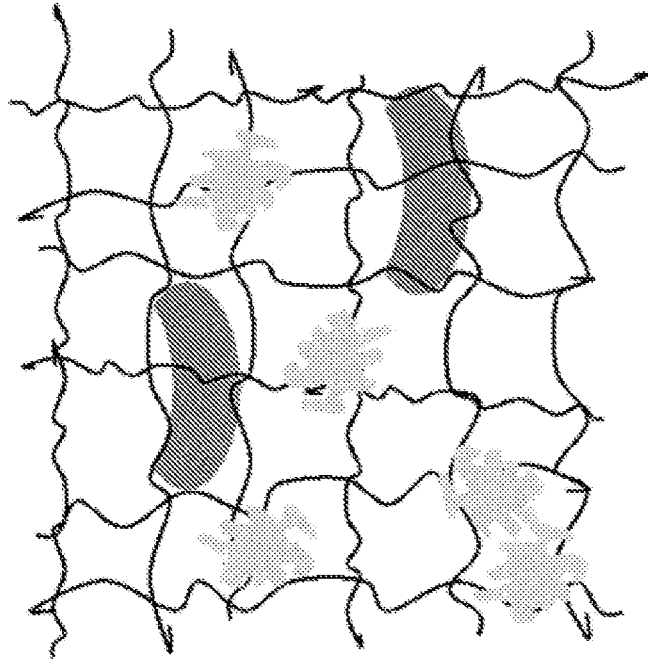


Figura 2

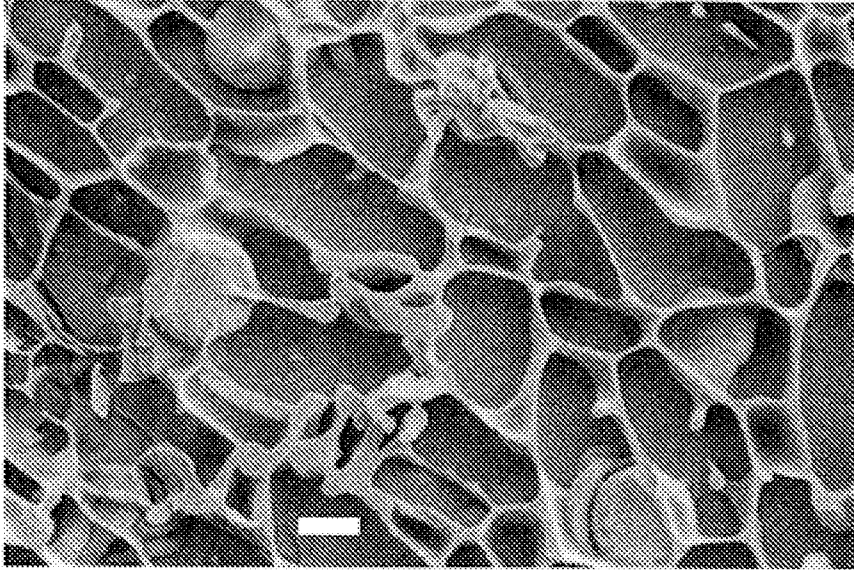


Figura 3

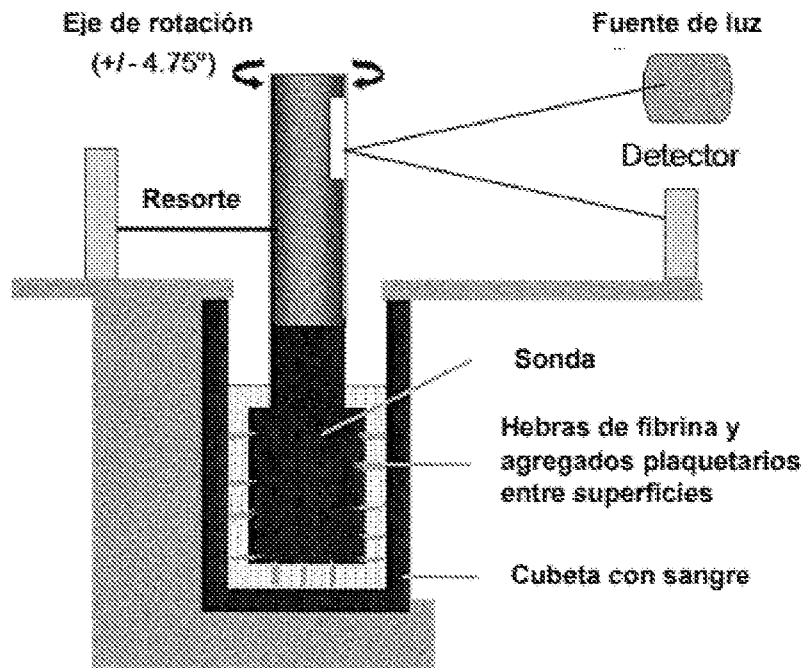


Figura 4

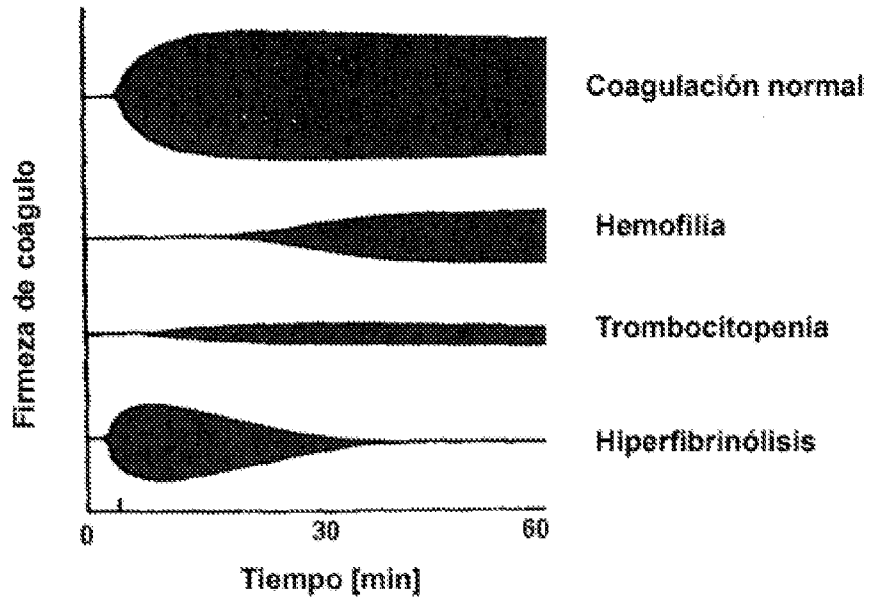


Figura 5

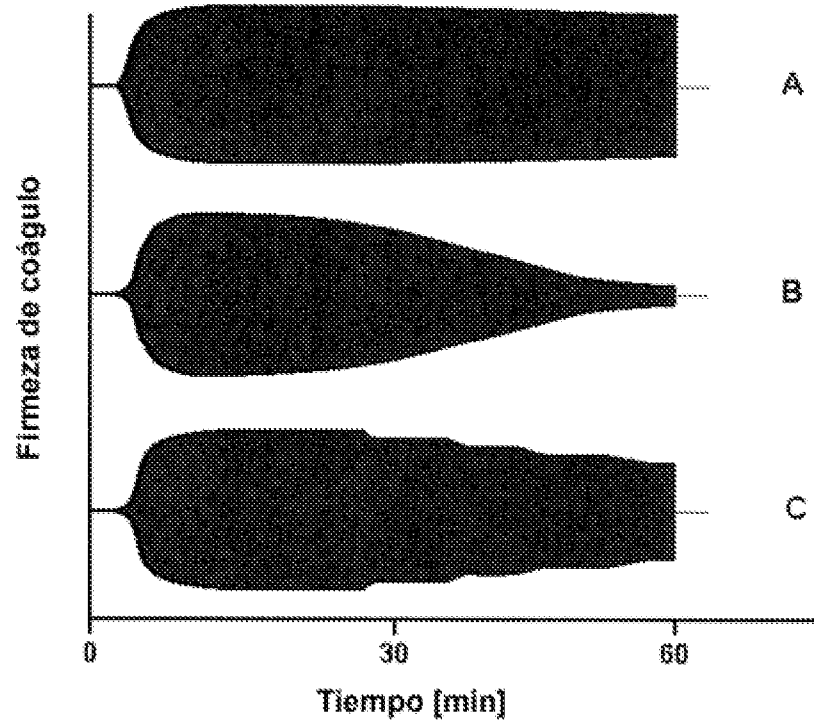


Figura 6

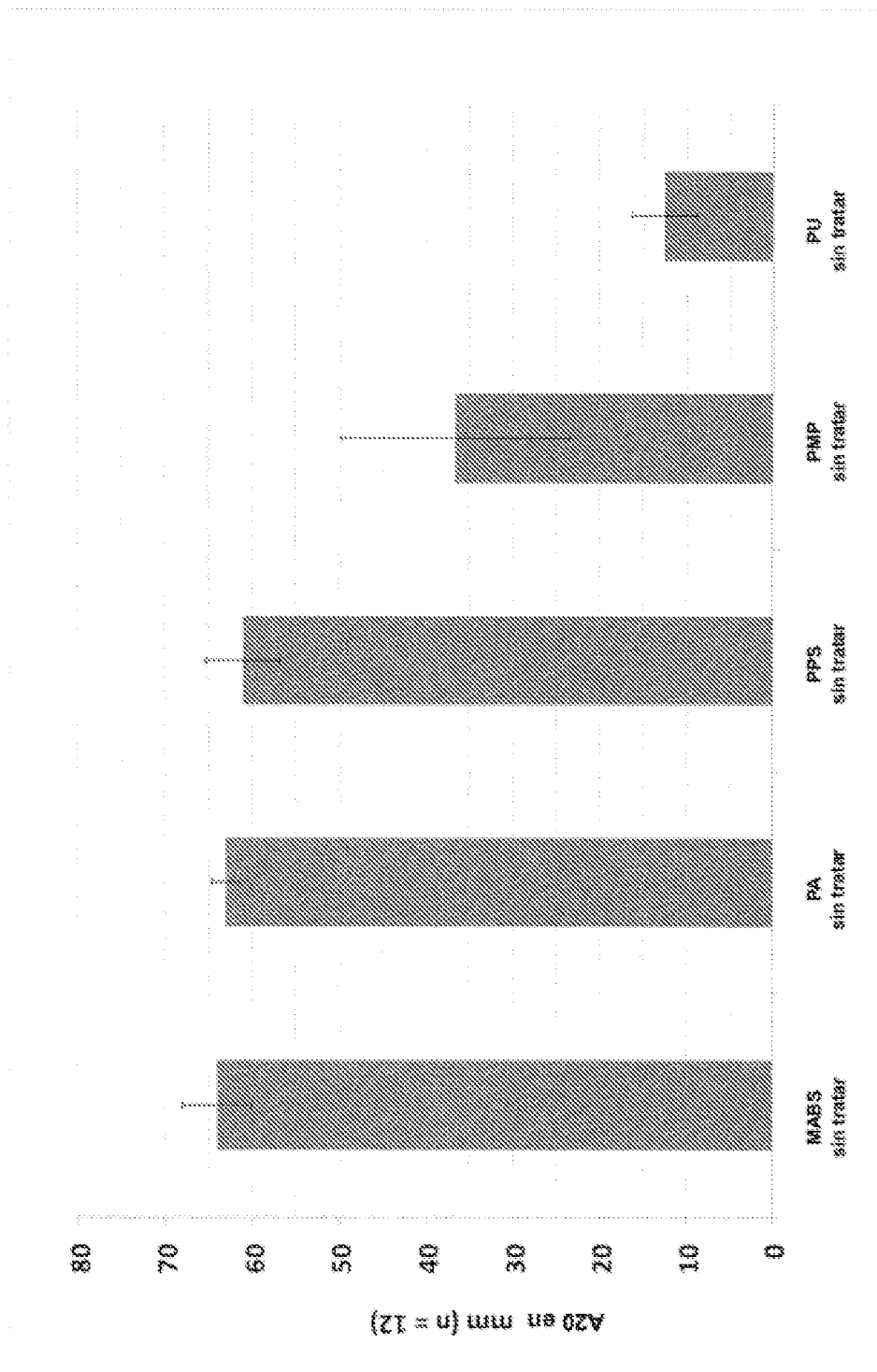


Figura 7

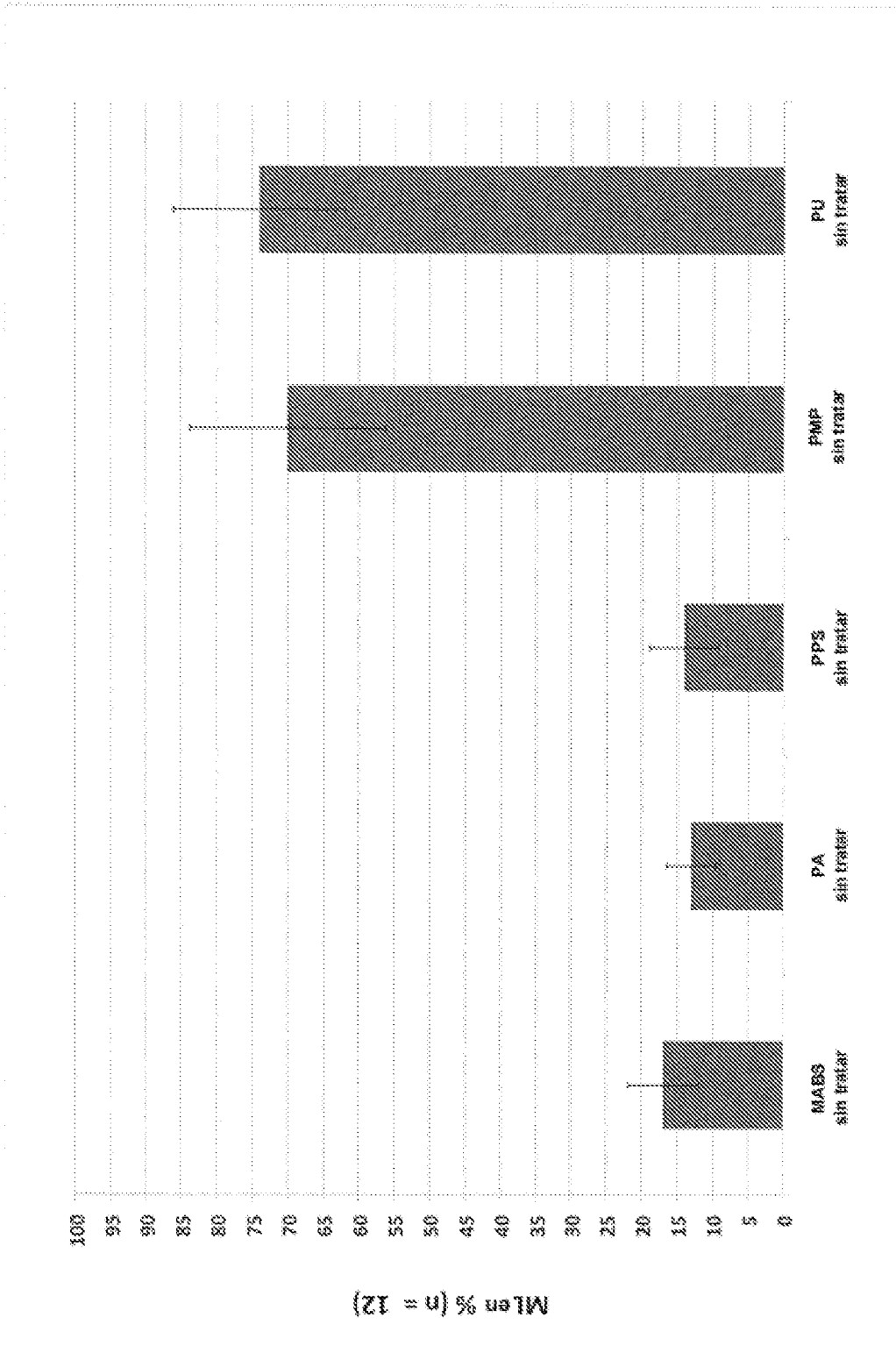
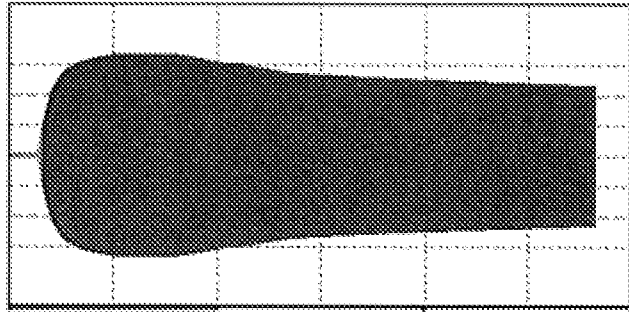


Figura 8

A



B

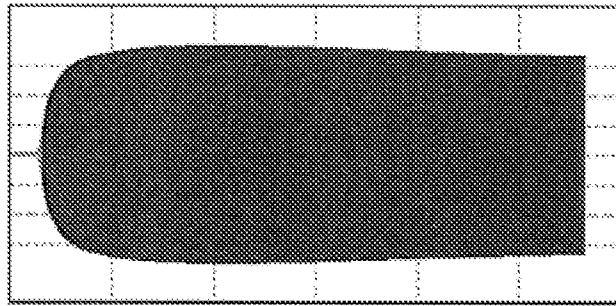


Figura 9

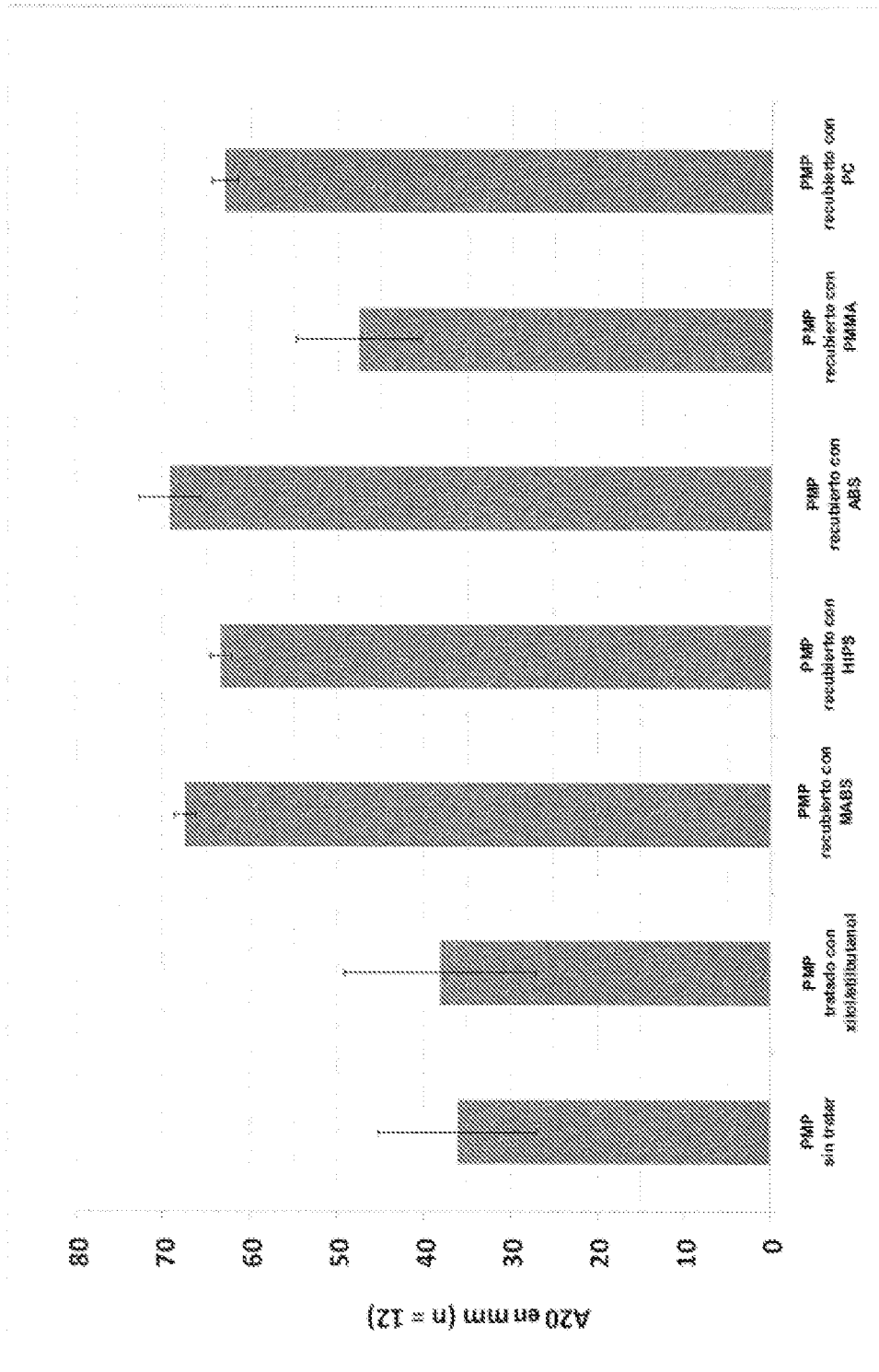


Figura 10

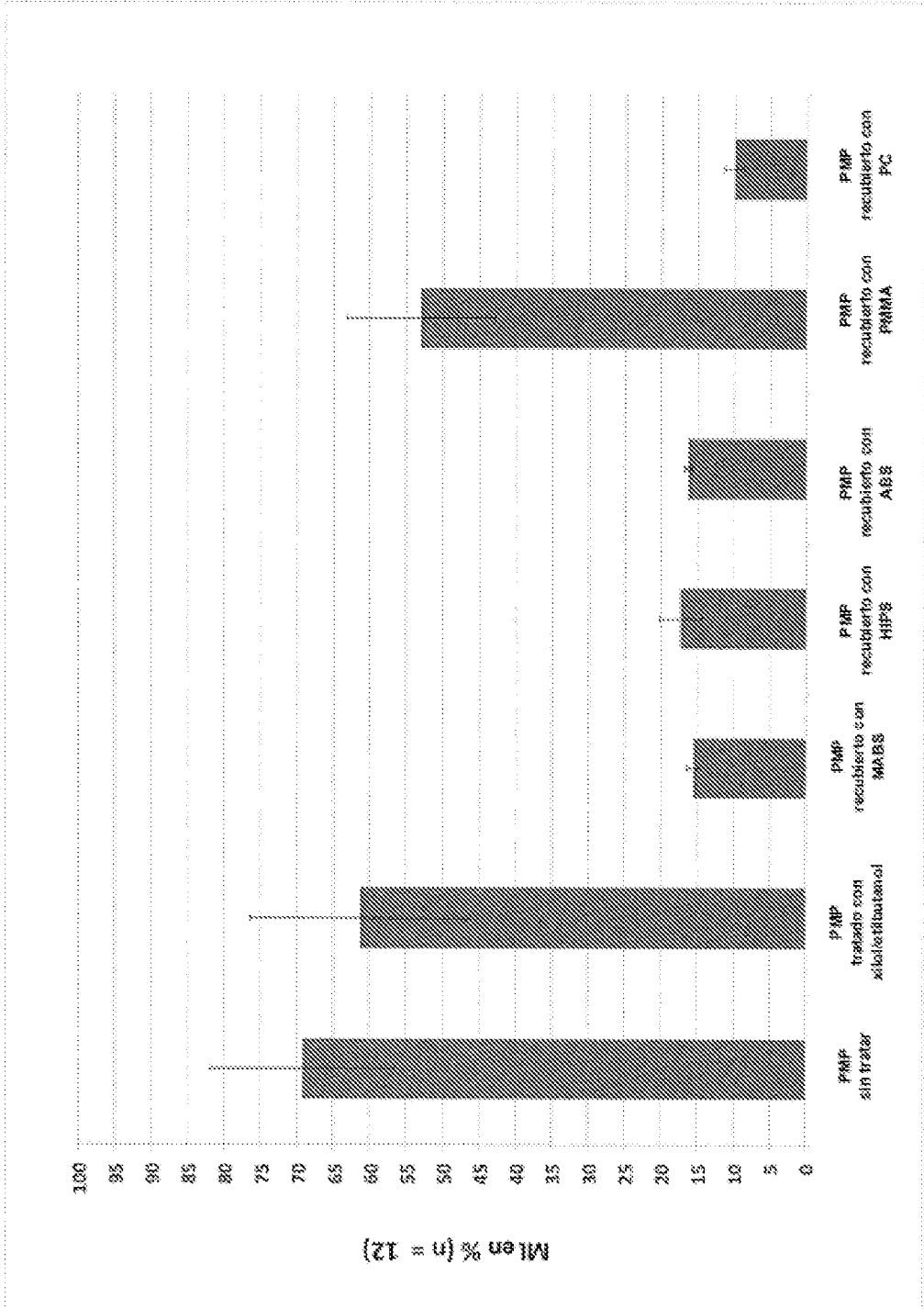


Figura 11

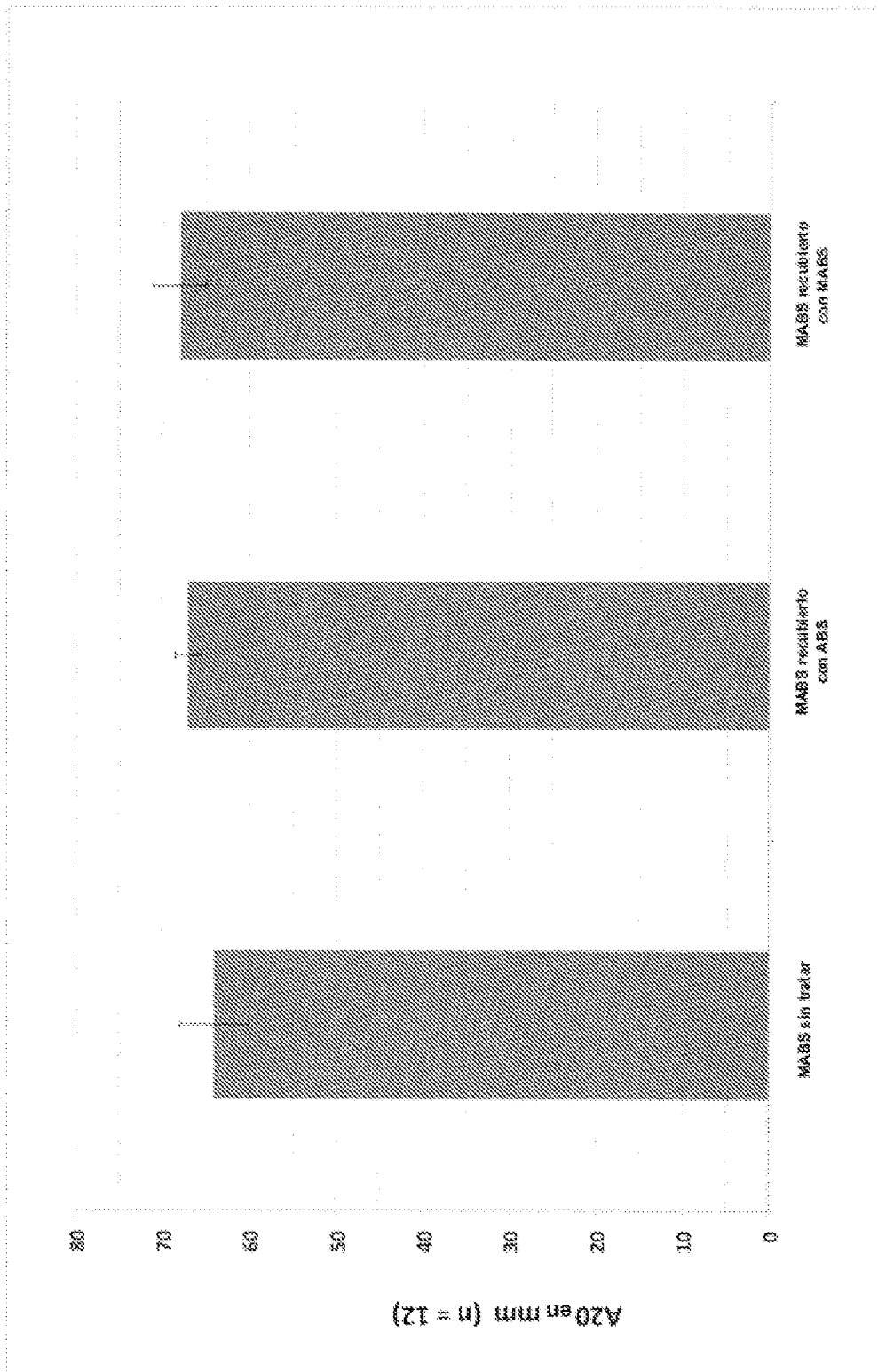


Figura 12

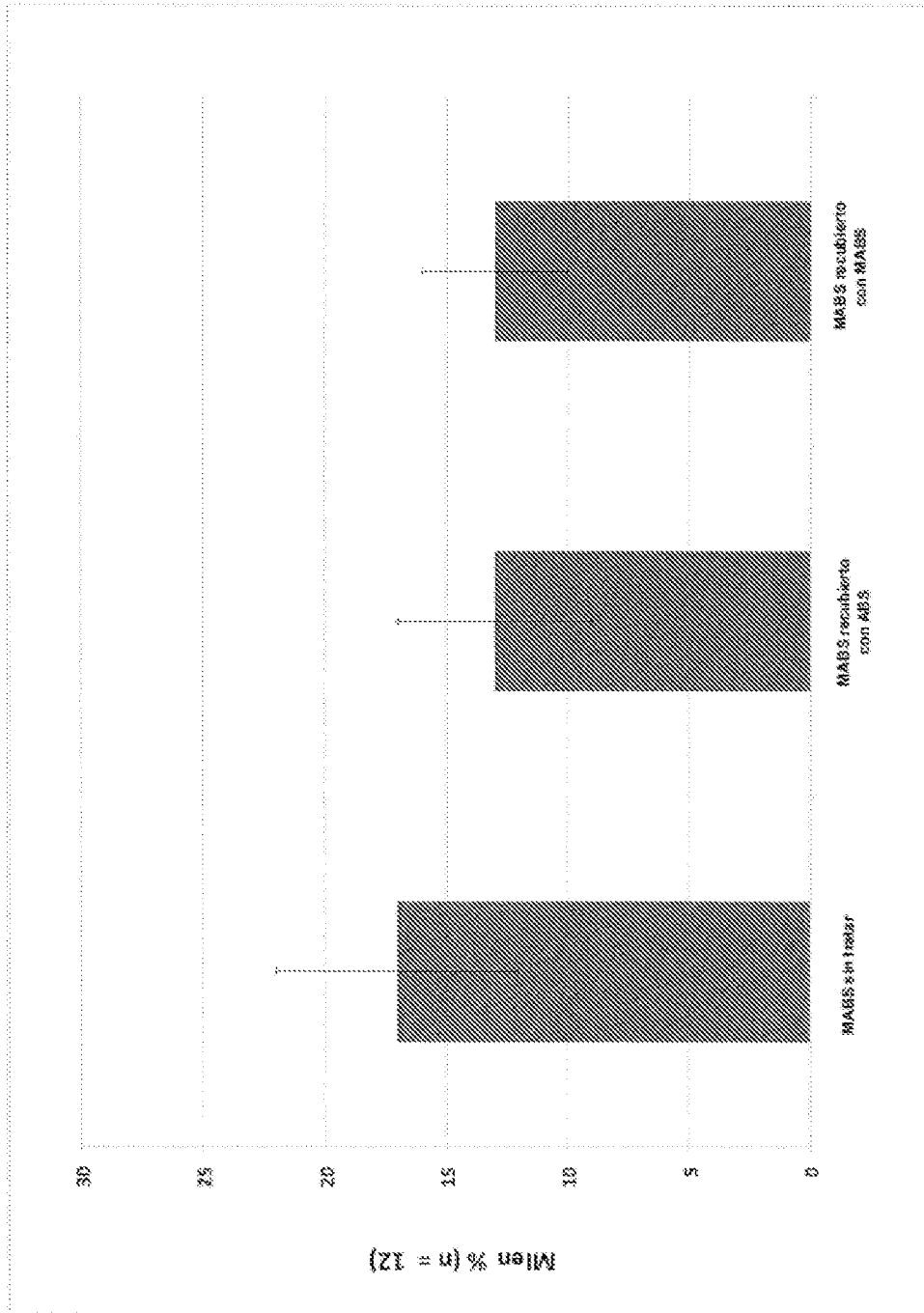


Figura 13