



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 03 532 T2** 2006.02.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 443 984 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61L 33/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 03 532.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/36545**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 789 643.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 03/041759**

(86) PCT-Anmeldetag: **13.11.2002**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **22.05.2003**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **11.08.2004**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.03.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.02.2006**

(30) Unionspriorität:
350613 P 13.11.2001 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, ES, FR, GB, IT

(73) Patentinhaber:
**Becton Dickinson and Co., Franklin Lakes, N.J.,
US**

(72) Erfinder:
**BARCELL, Paul, Plymouth, Devon PL7 4EF, GB;
CHURCH, Stephen, Plymouth, Devon PL7 4EF, GB**

(74) Vertreter:
**Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner et col.,
50667 Köln**

(54) Bezeichnung: **SPÜHTROCKNUNGS-VERFAHREN ZUM AUFBRINGEN VON GERINNUNGSHEMMERN IN EINEN
SPRITZENKOLBEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

1. Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zum Auftragen von Antikoagulantien auf ein Substrat. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Sprühtrocknungsverfahren zum Auftragen von Antikoagulantien auf einen Spritzenzylinder.

2. Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Spritzen werden häufig verwendet, um Blutproben von Patienten zu entnehmen. In manchen Fällen ist es wünschenswert, dass die Blutprobe nicht gerinnt. In solchen Fällen wird typischerweise ein Antikoagulans zu der Spritze gegeben, um eine Gerinnung der Blutprobe zu verhindern. Die Zugabe eines Antikoagulans erfolgt häufig im Herstellungsschritt, wenn sie nicht von einem medizinischtechnischen Assistenten durchgeführt wird, der eine Menge Antikoagulans zugibt, bevor er eine Blutprobe entnimmt.

[0003] Ein Antikoagulans wird entweder als flüssiges Antikoagulans oder als lyophilisiertes Antikoagulans in einen inneren Teil einer Spritze gegeben. Die Zugabe von flüssigem Antikoagulans oder lyophilisiertem Antikoagulans beinhaltet jedoch mehrere Probleme. Flüssige Antikoagulantien sollten innerhalb des Spritzenzylinders zurückgehalten werden und nicht daraus entweichen. Dies führt häufig zu Problemen mit dem Anwender einer solchen Spritze, da zusätzlich darauf geachtet werden muss, das Entweichen oder Auslaufen des Antikoagulans zu verhindern. Zum Beispiel kann ein flüssiges Antikoagulans gelegentlich aufgrund eines nicht aufgesetzten oder fehlenden Verschlusses, der das offene Ende des Spritzenrohrs verschließt, entweichen. Weiterhin sind viele Antikoagulantien in ihrer flüssigen Form, wie flüssiges Heparin, instabil und können durch mehrere anschließende Herstellungsschritte, wie Gammasterilisation, weiter abgebaut werden.

[0004] Es wurden Versuche gemacht, die mit dem potentiellen Auslaufen eines flüssigen Antikoagulans aus einer Spritze verbundenen Probleme zu vermeiden. Spritzenzylinder wurden in eine Antikoagulans-Lösung eingetaucht oder mit einer Antikoagulans-Lösung beschichtet. Dann wird der Spritzenzylinder getrocknet, wobei man eine Beschichtung aus Antikoagulans in Teilchenform erhält. Der Trocknungsschritt kompliziert jedoch ein solches Verfahren weiter. Trocknen unter Umgebungsbedingungen dauert häufig viele Stunden, was die Herstellungskosten einer mit Antikoagulans beschichteten Spritze zusätzlich erhöht. Wärme wird durch die Verwendung von Öfen oder durch den Strom eines heißen Gases, wie Luft von etwa 90°C oder darüber, angewendet, um die Trocknungszeit zu reduzieren, aber solche Techniken beinhalten auch zusätzliche Verarbeitungsschritte. Gebläsetrocknen bei Umgebungstemperatur wird verwendet, wobei ein Antikoagulans in einem flüchtigen organischen Lösungsmittel gelöst wird, aber ein solches Trocknen ist anscheinend für wässrige Lösungen von Antikoagulantien nicht so effektiv wie Trocknen mit einem Heißgebläse. In allen diesen Fällen ist die Trocknungstechnik jedoch entweder zu zeitraubend, oder sie beinhaltet zusätzliche komplizierende Schritte, wie die Verwendung eines organischen Lösungsmittels.

[0005] Um die mit flüssigen Antikoagulantien verbundenen Probleme zu vermeiden, werden Antikoagulantien chemisch, d.h. durch kovalente oder ionische Bindung, an einen inneren Teil einer Spritze oder an ein Bindungsmittel, das seinerseits an einen Teil der Spritze gebunden ist, gebunden. Eine solche Spritze wird dann häufig ausgespült und getrocknet, um nicht umgesetzte Chemikalien zu entfernen. Bei einer solchen Spritze muss jedoch häufig das Substrat vorbehandelt sein, so dass es die Bindung des Antikoagulans oder des Bindemittels annimmt. Solche Techniken beinhalten zusätzliche zeitraubende und häufig kostspielige Schritte, indem zuerst eine Spritzenoberfläche vorbehandelt wird, die Oberfläche mit einem chemischen Bindemittel beschichtet und anschließend mit einer zweiten Beschichtung aus Antikoagulans versehen wird, die geeigneten Reaktionszeiten und -bedingungen eingestellt werden und nicht umgesetzte Reaktanten oder unerwünschte Reaktionsprodukte entfernt werden.

[0006] Um die Anwendung eines flüssigen Antikoagulans zu vermeiden, wird lyophilisiertes Antikoagulans als Abscheidung auf einem inneren Teil eines Spritzenzylinders verwendet. Das lyophilisierte Antikoagulans muss jedoch vor Feuchtigkeit geschützt werden, um ein Auflösen des lyophilisierten Antikoagulans zu vermeiden. Ein lyophilisiertes Antikoagulans wird also häufig in einer Verpackung gelagert, die die Anwesenheit einer ausreichenden Feuchtigkeitssperre gewährleistet. Weiterhin ist das Auftragen von lyophilisiertem Antikoagulans, wie Heparin, in Spritzen ein schwieriges Verfahren. Das lyophilisierte Antikoagulans wird häufig in Form von sogenannten "Wölkchen" aus Antikoagulans in die Spritzen eingeblasen. Das Auftragen der "Wölkchen" auf einen Spritzenzylinder erfolgt häufig manuell und ist fehleranfällig. Zum Beispiel kann eine Spritze gelegentlich nur ein "Teilwölkchen" oder überhaupt kein Wölkchen enthalten, weil das Bedienpersonal sie übersehen hat.

Die in einer solchen Spritze enthaltene Blutprobe gerinnt typischerweise, was Analyseprobleme und Verzögerungen verursacht.

[0007] Es besteht ein Bedürfnis nach einem verbesserten Verfahren zum Auftragen von Antikoagulantien auf ein Substrat ohne die oben beschriebenen Nachteile. Insbesondere besteht ein Bedürfnis nach einem Verfahren zum Auftragen von Antikoagulantien auf einen Spritzenzylinder, das eine saubere Auftragung und Verwahrung des Antikoagulans innerhalb der Spritze ohne teure Fixierungsschritte und -geräte gewährleistet.

3. Kurzbeschreibung der Erfindung

[0008] Bei dem Verfahren der vorliegenden Erfindung wird ein Teil einer inneren Oberfläche eines Spritzenzylinders mit einem Antikoagulans beschichtet, wobei man ein Sprüh- und Trocknungsverfahren verwendet. Das Antikoagulans wird so abgeschieden, dass es den Teil der inneren Oberfläche physikalisch beschichtet, anstatt das Antikoagulans chemisch daran zu binden. Bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung werden vorteilhafterweise konzentrierte wässrige Antikoagulans-Lösungen verwendet.

[0009] In einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Verfahren zur Beschichtung eines Substrats mit einem Antikoagulans bereitgestellt. Das erfindungsgemäße Verfahren umfasst das Bereitstellen einer konzentrierten wässrigen Antikoagulans-Lösung, das Bereitstellen eines Druckluftstroms und das Bereitstellen einer Sprühdüse mit einer ersten Kammer in Fluid-Verbindung mit dem Druckluftstrom und einer zweiten Kammer in Fluid-Verbindung mit der Antikoagulans-Lösung. Die Antikoagulans-Lösung wird zu feinen Nebeltröpfchen zerstäubt, während die Antikoagulans-Lösung aus der zweiten Kammer der Sprühdüse austritt. Die Druckluft, die durch die erste Kammer der Sprühdüse strömt, lenkt zum Teil die Tröpfchen auf eine Oberfläche eines Substrats, so dass die Oberfläche mit der Antikoagulans-Lösung beschichtet wird.

[0010] In einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung umfasst ein Verfahren zur Beschichtung eines inneren Teils einer Spritze mit einem Antikoagulans das Bereitstellen einer konzentrierten wässrigen Antikoagulans-Lösung, das Bereitstellen eines Druckluftstroms und das Bereitstellen von wenigstens zwei Sprühdüsen mit jeweils einer ersten Kammer in Fluid-Verbindung mit dem Druckluftstrom und jeweils einer zweiten Kammer in Fluid-Verbindung mit der Antikoagulans-Lösung. Etwa 1 bis etwa 20 Mikroliter der Antikoagulans-Lösung werden zu feinen Nebeltröpfchen zerstäubt, während die Antikoagulans-Lösung aus der zweiten Kammer einer der Sprühdüsen austritt. Diese Tröpfchen werden in den Druckluftstrom, der aus der einen Sprühdüse austritt, gelenkt, so dass die Tröpfchen zum Teil auf einen inneren Teil einer Spritze gelenkt werden und dieser Teil mit der Antikoagulans-Lösung beschichtet wird. Außerdem wird dann die andere Sprühdüse verwendet, um etwa 1 bis etwa 20 Mikroliter der Antikoagulans-Lösung zu feinen Nebeltröpfchen zu zerstäuben, während die Antikoagulans-Lösung aus der zweiten Kammer der anderen Sprühdüse austritt. Dieser zweite Sprühnebel wird in den Druckluftstrom, der aus dieser Sprühdüse austritt, gelenkt, so dass die Tröpfchen zum Teil auf den Teil der Spritze gelenkt werden und dieser Teil dadurch physikalisch mit der Antikoagulans-Lösung beschichtet wird. Die Tröpfchen der Antikoagulans-Lösung auf der Oberfläche des Substrats werden getrocknet, indem man warme Luft über die Oberfläche bläst, so dass Wasser aus der Antikoagulans-Lösung verdunstet und eine physikalische Beschichtung aus festem Antikoagulans darauf zurückbleibt.

[0011] Eine Spritze zum Entnehmen einer Blutprobe wird ebenfalls bereitgestellt. Die Spritze umfasst einen inneren Teil mit einer physikalischen Beschichtung aus luftgetrocknetem Antikoagulans, wie mit Calcium ausgeglichener Lithiumheparin, wobei die Beschichtung abgeschieden wird, indem man 1 bis 20 Mikroliter konzentrierte wässrige Lösung von mit Calcium ausgeglichener Lithiumheparin zerstäubt.

[0012] Der Sprühbeschichtungsschritt beseitigt die Möglichkeit eines Heparinverlusts in flüssigen Systemen, da das Heparin auf die innere Oberfläche des Spritzenzylinders aufgetragen wird und darauf fixiert bleibt. Das getrocknete Heparin ist außerdem stabiler, wenn es anschließenden Verfahren, wie Gammabestrahlung, ausgesetzt ist.

4. Beschreibung der Zeichnungen

[0013] [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung des Verfahrens der vorliegenden Erfindung zur Abscheidung eines Antikoagulans auf einer Oberfläche eines Substrats.

[0014] [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung des Antikoagulans-Abgabesystems der vorliegenden Erfindung, das eine Sprühdüse zum Zerstäuben des Antikoagulans umfasst.

[0015] [Fig. 3](#) ist eine Querschnittsansicht einer Sprühdüse des Abgabesystems von [Fig. 2](#) entlang der 3-3-Achse.

[0016] [Fig. 4](#) ist eine Abbildung einer Blutspritze, die einen inneren Teil aufweist, der mit dem Antikoagulans beschichtet ist.

[0017] [Fig. 5](#) ist eine Querschnittsansicht der Spritze von [Fig. 4](#), die eine Schicht aus Antikoagulans auf einem inneren Teil der Spritze zeigt, entlang der 5-5-Achse.

5. Ausführliche Beschreibung

[0018] Die vorliegende Erfindung umfasst ein Verfahren zum Auftragen eines Antikoagulans auf Substrate. Die vorliegende Erfindung lässt sich auf eine Vielzahl von Substraten anwenden, einschließlich zum Beispiel Glas-, Metall- oder Harzmaterialien. Zu den Harzmaterialien gehören unter anderem Polyethylen, Acrylnitril-Butadien-Styrol-Terpolymer, Polystyrol, Polyester, zum Beispiel Polyethylenterephthalat, und Nylon sowie andere Substratmaterialien, bei denen es wünschenswert ist, sie mit einer Beschichtung aus einem Antikoagulans zu versehen.

[0019] Zu den geeigneten Substraten gehören innere Teile von medizinischen Behältern, wie Röhren oder Spritzen. Solche Röhren oder Spritzen sind häufig so konfiguriert, dass sie nur Millilitermengen einer Blutprobe, wie 1 bis 5 Milliliter, aufnehmen. Die vorliegende Erfindung ist wegen der kontrollierten Abgabe von kleinen Mengen eines Antikoagulans besonders gut für die Beschichtung von inneren Teilen dieser millilitergroßen Behälter geeignet. Zum Beispiel kann bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung eine Sprühmenge von nur 12 Mikroliter eines Antikoagulans verwendet werden, um 1 bis 5 Milliliter fassende Blutspritzen zu beschichten.

[0020] Um das Fließen des Bluts innerhalb dieser millilitergroßen Behälter zu unterstützen, ist es häufig wünschenswert, dass das Substrat hydrophob ist oder hydrophob gemacht wird. In einem Aspekt der vorliegenden Erfindung wird der innere Teil dieser millilitergroßen Behälter mit Silikonöl vorbeschichtet, um ihm Hydrophobie zu verleihen. Das Silikonöl ist ein Organopolysilan, das nicht chemisch mit dem Substrat oder dem Antikoagulans reagiert. Geeignete Organopolysiloxane sind kommerziell erhältlich, zum Beispiel das Silikon "DC193" von Dow Corning.

[0021] Das Antikoagulans wird auf die Oberfläche des Substrats gesprüht oder zerstäubt. Eine solche Zerstäubung führt zu einer Bedeckung eines Substrats mit einem feinen Nebel der Antikoagulans-Lösung. Ein solcher feiner Nebel unterstützt die gleichmäßige Bedeckung des Substrats mit dem Antikoagulans. Die Zerstäubung unterstützt auch das anschließende Trocknen der Antikoagulans-Lösung, die typischerweise entionisiertes Wasser enthält, da der feine Nebel zu kleinen Tröpfchen von Antikoagulans führt, die auf dem Substrat abgeschieden werden, was die spezifische Oberfläche solcher kleiner Tröpfchen erhöht und dadurch das Trocknen des entionisierten Wassers erleichtert. Außerdem unterstützt ein hydrophobes oder hydrophob gemachtes Substrat auch die Dispersion und Trocknung des Antikoagulans, indem es das Wasser aus der Lösung abstößt, welches dadurch kleinere Tröpfchen bildet.

[0022] Zu den Antikoagulantien, die für die praktische Durchführung der vorliegenden Erfindung geeignet sind, gehören diejenigen Antikoagulantien, die in einer wässrigen Lösung bereitgestellt werden können. Beispiele für solche Antikoagulantien sind unter anderem Lithiumheparin, Ammoniumheparin, Natriumheparin, Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), ACD (acid citrate dextrose), Natriumcitrat, Citrat-Phosphat-Dextrose (CPD), Natriumfluorid, Natriumoxalat, Kaliumoxalat, Lithiumoxalat, Natriumiodacetat und Lithiumiodacetat. Ein geeignetes Antikoagulans ist mit Calcium ausgeglichenes Lithiumheparin. Außerdem sind auch konzentrierte wässrige Lösungen eines Antikoagulans für die praktische Durchführung der vorliegenden Erfindung geeignet. Zum Beispiel ist eine Lösung von mit Calcium ausgeglichenem Lithiumheparin mit einer Heparinkonzentration von etwa 3000 bis etwa 7500 IE pro Milliliter (USP) für die praktische Durchführung der vorliegenden Erfindung geeignet. Eine solche Heparinlösung kann auch etwa 12,0 bis etwa 13,2 mmol/l Calcium enthalten.

[0023] Das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Beschichtung einer Oberfläche eines Substrats mit einer konzentrierten Antikoagulans-Lösung ist in den [Fig. 1](#) und [Fig. 2](#) gezeigt. [Fig. 1](#) ist eine schematische Darstellung des Verfahrens der vorliegenden Erfindung. [Fig. 2](#) ist eine schematische Darstellung der Beschichtungseinheit **40**, die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendet wird.

[0024] Bei Schritt **10** von [Fig. 1](#) wird die Substratoberfläche vorbereitet. Die Vorbereitung kann gegebenen-

falls das Reinigen der Oberfläche beinhalten. Wie oben diskutiert, sind außerdem hydrophobe Substrate oder Substratoberflächen, die Hydrophobie aufweisen, für die vorliegende Erfindung geeignet. Das Beschichten der Oberfläche des Substrats mit Silikonöl ist ein geeignetes Mittel, um Substratoberflächen Hydrophobie zu verleihen.

[0025] Bei Schritt **12** wird eine konzentrierte Antikoagulans-Lösung in Reservoir **42** bereitgestellt. Wünschenswerterweise ist die konzentrierte Antikoagulans-Lösung eine konzentrierte wässrige Lösung des Antikoagulans. Insbesondere ist die Lösung wünschenswerterweise eine wässrige Lösung von mit Calcium ausgeglichene Lithiumheparin. Eine geeignete Konzentration umfasst unter anderem Werte von etwa 3000 bis etwa 10 000 IE pro Milliliter (USP) Heparin, wünschenswerterweise etwa 6500 bis etwa 7500 IE pro Milliliter (USP) Heparin.

[0026] Bei Schritt **14** wird eine Luftquelle **54** bereitgestellt. Die Luftquelle steht typischerweise unter Druck, um die Abgabe von Luft an eine Sprühdüse zu erleichtern. Niederdruckluft, d.h. 62 Kilopascal Manometerdruck oder 9 psig, kann geeigneterweise bei der praktischen Durchführung der vorliegenden Erfindung verwendet werden.

[0027] Bei Schritt **16** wird eine erste Sprühdüse **58** proximal zum Substrat positioniert, das durch die vorliegende Erfindung beschichtet werden soll. Wenn das Substrat einen inneren Teil einer Spritze umfasst, kann die erste Sprühdüse **58** geeigneterweise innerhalb eines inneren Teils der Spritze positioniert sein.

[0028] Bei den Schritten **18** und **20** werden Antikoagulans und Luft zur ersten Sprühdüse **58** gelenkt. Die erste Sprühdüse **58** beinhaltet ein Rohr **66** und eine Kanüle **68**. Die Kanüle **68** ist innerhalb des Rohrs **66** positioniert. Die Kanüle **68** steht in Fluid-Verbindung mit dem flüssigen Antikoagulans, so dass sich das Antikoagulans durch ihre innere Bohrung oder Höhlung bewegen kann. Das Rohr **66** steht in Fluid-Verbindung mit der Luftquelle **54**, so dass sich Druckluft durch seine innere Bohrung oder Höhlung bewegen kann. Der Innendurchmesser des Rohrs **66** ist größer als der Außendurchmesser der Kanüle **68**, was den Durchtritt von Luft durch innere Teile des Rohrs **66** ermöglicht. Als nichteinschränkendes Beispiel kann das Rohr **58** ein Rohr mit einem Außendurchmesser von 4 Millimeter sein, und die Kanüle **68** kann eine 21G-Kanüle (etwa 0,8 Millimeter) sein.

[0029] Wie in [Fig. 2](#) gezeigt ist, führt die Pumpe **46** das flüssige Antikoagulans aus dem Reservoir **42** über die Leitungen **44** und **50** der ersten Sprühdüse **58** zu. Wünschenswerterweise ist die Pumpe **46** eine Verdrängungsdosierspritzenpumpe.

[0030] Bei Schritt **22** wird die Lösung des Antikoagulans auf die Substratoberfläche zerstäubt. Die Zerstäubung wird erreicht, indem man die Antikoagulans-Lösung durch eine kleine Bohrung, wie die Kanüle **68**, presst. Die Druckluft unterstützt nicht nur die Zerstäubung des Antikoagulans, sondern auch die Kontrolle des Stroms und der Richtung des zerstäubten Antikoagulans **62**. Die Menge des Antikoagulans, das zerstäubt und auf dem Substrat abgeschieden wird, kann variieren. Zum Beispiel ist der Bereich von Heparin, das häufig erforderlich ist, um eine Gerinnung zu hemmen, sehr weit, d.h. 3 bis 100 IE/ml Blut. Wünschenswerterweise benötigt ein innerer Teil einer Bolusspritze mit einer nominellen Größe von etwa 1 cm³ bis etwa 5 cm³ nur etwa 1 Mikroliter bis etwa 20 Mikroliter konzentriertes Heparin, das so physikalisch abgeschieden ist, dass es den inneren Teil, der mit Blut in Kontakt kommen kann, beschichtet. Insbesondere können wünschenswerterweise etwa 10 Mikroliter bis etwa 14 Mikroliter konzentriertes Heparin so physikalisch abgeschieden werden, dass der innere Teil einer Spritze beschichtet wird.

[0031] Nachdem die erste Sprühdüse **58** ihre dosierte Menge an Antikoagulans versprüht hat, wird eine zweite Sprühdüse **60** proximal zur Substratoberfläche positioniert. Eine zweite Pumpe **48** und eine zweite Luftquelle **56** geben Antikoagulans-Lösung bzw. Druckluft an die zweite Sprühdüse **60** ab. Die zweite Sprühdüse bildet zerstäubtes Antikoagulans **64** zur Beschichtung der Substratoberfläche. Die Pumpen **46** und **48**, die Luftquellen **54** und **56** und die Sprühdüsen **58** und **60** sind ähnlich gestaltet. Mit anderen Worten, es werden doppelt ausgelegte und unabhängige Einheiten verwendet, um das Substrat zu besprühen. In einer solchen Weise ist das Verfahren der vorliegenden Erfindung gut für die gleichzeitige Beschichtung einer Menge von Oberflächen geeignet, und die doppelt ausgelegten und unabhängigen Einheiten und Schritte werden vorteilhafterweise verwendet, um alle Substratoberflächen auch dann mit einer Antikoagulans-Beschichtung zu versehen, wenn ein bestimmtes Teil der Ausrüstung versagt oder falsch ausgerichtet ist.

[0032] Nachdem das Substrat mit feinen Tröpfchen von Antikoagulans-Lösung beschichtet wurde, wird warme Luft verwendet, um das Substrat bei Schritt **32** zu trocknen. Während des Trocknungsschritts wird Wasser aus den Tröpfchen des feinen Nebels der Antikoagulans-Lösung verdampft, wobei eine physikalisch abge-

schiedene Beschichtung von festem Antikoagulans auf der Substratoberfläche zurückbleibt. Das Antikoagulans wird physikalisch auf der Substratoberfläche abgeschieden und nicht chemisch, d.h. ionisch oder kovalent, daran gebunden.

[0033] Der Trocknungsschritt kann in mehreren Intervallen mit verschiedenen Trocknern durchgeführt werden, um ein ausreichendes Trocknen zu gewährleisten. Zum Beispiel kann das Substrat vier Trocknungsschritten unterzogen werden, wobei jeder Schritt von einem unabhängigen Trockner durchgeführt wird. Dann wird warme Luft von etwa 40°C bis etwa 60°C mit geringer Geschwindigkeit, wie 5 bis 15 Meter pro Sekunde, darübergerblasen, um das Substrat zu trocknen. Wünschenswerterweise hat die warme Luft etwa 50°C und wird mit einer Geschwindigkeit von etwa 9 bis 10 Metern pro Sekunde darübergerblasen. Wenn konzentrierte Lösungen von wässrigen Antikoagulantien verwendet werden, ist die Trocknungszeit für jeden Trocknungszyklus vorteilhafterweise kurz, zum Beispiel etwa 5 bis etwa 60 Sekunden. Ein Grund für die reduzierte Trocknungszeit besteht darin, dass konzentrierte wässrige Antikoagulans-Lösungen vorteilhafterweise weniger Wasser, das entfernt werden muss, enthalten als verdünntere wässrige Lösungen von Antikoagulantien. Ein weiterer Grund für die reduzierte Trocknungszeit ist die Abscheidung der Antikoagulans-Lösung durch Zerstäubung, was die Tröpfchengröße des Antikoagulans minimiert. Außerdem unterstützt eine Substratoberfläche mit hydrophoben Eigenschaften auch die Bildung von kleinen Tröpfchen an der Substratoberfläche.

[0034] Die Auftragung des flüssigen Antikoagulans in mehreren Durchgängen gewährleistet, dass die Möglichkeit des Versagens im Feld erheblich reduziert ist. Dies ist besonders wichtig, wenn Spritzen verwendet werden, um Proben für die Blutgasanalyse zu entnehmen, da die Zeit von der Entnahme bis zur Analyse für die Behandlung des Patienten entscheidend sein kann. Wenn die Blutprobe gerinnt, wird der Analysator beeinträchtigt und erfordert ein Einschreiten, was die Blutanalyse und die Patientenbehandlung verzögert.

[0035] Ein Verfahren zum Auftragen von Antikoagulans-Lösung auf mehrere Substratoberflächen, wie Spritzenzylindern, besteht darin, mehrere Roboter zu verwenden, die eine Reihe von Sprühdüsen tragen. Die Düsen verwenden Niederdruckluft, um die Lösung zu zerstäuben, welche den Düsen unter Verwendung von Pumpen des Spritzentyps zudosiert wird. Spritzenzylinder werden von einem automatisierten Handhabungssystem in einem festen Muster auf Paletten getragen. Die Roboter sind in Reihen angeordnet, und jede Kombination von Roboter und Düse gibt einen Bruchteil der erforderlichen Gesamtausgabe aus, während die Palette unterhalb der Roboterstation weiterschaltet wird. Sobald die Palette die erforderliche Anzahl von Schritten fertig durchlaufen hat, tritt die Palette unter einer Reihe von Trocknungsdüsen durch, die sachte warme Luft in die Spritzenzylinder blasen, um Restfeuchtigkeit zu entfernen.

[0036] [Fig. 4](#) zeigt eine Spritze **70** mit einem inneren Teil **74** des Spritzenzylinders **72**, der mit einem Antikoagulans beschichtet ist. Das System aus Spritzenstopfen und Kolbenstab **76** braucht nicht mit Antikoagulans beschichtet zu sein. Der Bereich der Beschichtung mit dem Antikoagulans kann sich in die Basis und den Luer-Ansatz **78** erstrecken.

[0037] [Fig. 5](#) zeigt eine Querschnittsansicht eines Spritzenzylinders **72** mit einer Beschichtung aus Antikoagulans **82**, die nach den oben beschriebenen Verfahren auf den inneren Teil **74** aufgetragen ist. Wie ebenfalls in [Fig. 5](#) gezeigt ist, kann der innere Teil **74** auch eine Silikonölbeschichtung **80** aufweisen, die sich zwischen dem inneren Teil **74** und der Antikoagulans-Beschichtung **82** befindet.

[0038] Das Verfahren ist nicht auf Spritzen oder Heparin beschränkt und kann auf jeden medizinischen Behälter und jedes Antikoagulans oder gerinnungsverstärkende Produkt angewendet werden. Der Trocknungsschritt kann auch zwischen der Ausgabestation und alternativen Beschichtungsschritten erfolgen.

[0039] Die Erfindung kann unter Bezugnahme auf die folgenden nichteinschränkenden Beispiele besser verstanden werden.

Beispiel 1: Hohe Konzentration an Antikoagulans

[0040] Bei dem verwendeten Antikoagulans handelte es sich um mit Calcium ausgeglichenes Lithiumheparin. Das Heparin liegt in einer konzentrierten wässrigen Lösung vor, die etwa 3000 bis etwa 7450 IE pro Milliliter (USP) aufweist. Eine solche Lösung ist von Celsus Laboratories, Inc., kommerziell erhältlich. Die Heparinlösung wurde auf innere Oberflächen eines Spritzenzylinders gesprüht.

[0041] Die Sprühdüse oder das Ausgabesystem zur Abgabe der Heparinlösung auf die inneren Oberflächen der Spritze umfassen eine größere äußere Bohrung und eine kleinere innere Bohrung. Die größere äußere

Bohrung wurde als Rohr ausgebildet, aus dem Druckluft ausgegeben wurde. Die innere Bohrung war als Kanüle ausgebildet, aus der das flüssige Heparin ausgegeben wurde. Die Größe der Ausgabeeinrichtung war ein äußeres Rohr mit einem Durchmesser von 4 Millimeter und eine 21G-Kanüle (etwa 0,8 Millimeter) als inneres Rohr. Druckluft von ungefähr 62 Kilopascal Manometerdruck oder 9 psig wurde durch das äußere Rohr zugeführt. Das flüssige Heparin wurde durch das innere Rohr gepumpt, und das flüssige Heparin wurde in Tröpfchenform zerstäubt.

[0042] Mehrere Sprühdüsen oder Ausgabeeinrichtungen wurden verwendet, um einzelne Spritzenzylinder zu verarbeiten. Eine erste Sprühdüse wurde verwendet, um eine erste Menge der flüssigen Heparinlösung auf die innere Oberfläche eines Spritzenzylinders zu sprühen. Dann wurde eine zweite Sprühdüse verwendet, um eine zweite Menge Heparinlösung auf dieselbe innere Oberfläche des Spritzenzylinders zu sprühen. Insgesamt 12 Mikroliter Lithiumheparin wurden in den Spritzenzylinder zerstäubt, wobei jede der beiden Sprühdüsen 6 Mikroliter abgab.

[0043] Eine getrennte Sprühpumpe wurde verwendet, um die Heparinlösung an jede Sprühdüse abzugeben. Die Sprühdüsen waren Verdrängungsdosierspritzenpumpen. Die Spritzenpumpen für die erste und die zweite Sprühdüse arbeiteten unabhängig voneinander.

[0044] Die erste Düse befand sich innerhalb des inneren Durchmessers der Spritze, bevor der Sprühnebel ausgegeben wurde. Eine erste Sprühpumpe gab 6 Mikroliter flüssiges Heparin an die erste Sprühdüse ab. Das flüssige Heparin wurde auf den Spritzenzylinder zerstäubt. Die erste Düse wurde aus dem Spritzenzylinder herausgezogen, und dann wurde die zweite innerhalb des Spritzenzylinders positioniert. Die zweite Sprühpumpe gab 6 Mikroliter flüssige Heparinlösung an die zweite Sprühdüse ab. Das flüssige Heparin wurde auf den inneren Teil des Spritzenzylinders zerstäubt.

[0045] Nach der Abscheidung des zerstäubten Heparins wurde der Spritzenzylinder einem Trocknungsvorgang unterzogen. Warme Luft von ungefähr 50°C wurde etwa 39 Sekunden lang in den Spritzenzylinder geblasen. Die Luftgeschwindigkeit betrug ungefähr 9 bis 10 Meter pro Sekunde. Der Trocknungsvorgang wurde insgesamt viermal wiederholt.

[0046] Dieses Verfahren wurde verwendet, um Spritzen unterschiedlicher Größe zu beschichten, wie es unten in Tabelle 1 beschrieben ist.

Tabelle 1

Beschichtung von inneren Teilen von Spritzen unterschiedlicher Größe

Konzentration der verwendeten Heparinlösung, IE/ml	Spritzengröße, ml oder cm ³	Ausgabevolumen		Ausgabemenge, IE
		Mikroliter	ml	
7000	3	12	0,012	84
7000	5	12	0,012	84
3750	1	12	0,012	45

[0047] Obwohl hier veranschaulichende Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung unter Bezugnahme auf die Begleitzeichnungen beschrieben wurden, sollte man sich darüber im Klaren sein, dass die Erfindung nicht auf diese genauen Ausführungsformen beschränkt ist und dass der Fachmann verschiedene andere Änderungen und Modifikationen darin vornehmen kann, ohne vom Umfang oder Wesen der Erfindung abzuweichen.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Beschichtung eines Substrats mit einem Antikoagulans, umfassend:
 Bereitstellen einer konzentrierten wässrigen Antikoagulans-Lösung;
 Bereitstellen eines Druckluftstroms;
 Bereitstellen einer Düse mit einer ersten Kammer in Fluid-Verbindung mit dem Druckluftstrom und einer zweiten Kammer in Fluid-Verbindung mit der Antikoagulans-Lösung;
 Zerstäuben der Antikoagulans-Lösung zu feinen Nebeltröpfchen, während die Antikoagulans-Lösung aus der

zweiten Kammer austritt; und

Lenken der Tröpfchen in den Druckluftstrom, so dass die Tröpfchen auf eine Oberfläche eines Substrats gelenkt werden und die Oberfläche dadurch mit der Antikoagulans-Lösung beschichtet wird.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, das weiterhin das Trocknen der Antikoagulans-Lösung auf der Oberfläche des Substrats umfasst, indem man warme Luft über die Oberfläche strömen lässt, so dass Wasser aus der Antikoagulans-Lösung verdunstet und eine Beschichtung aus festem Antikoagulans darauf zurückbleibt.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei die warme Luft wenigstens etwa 40°C warm ist; und wobei die warme Luft weiterhin nicht mehr als etwa 60°C warm ist.

4. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei man die warme Luft wenigstens etwa 5 Sekunden lang über die Oberfläche strömen lässt; und wobei man die warme Luft weiterhin nicht länger als etwa 60 Sekunden lang über die Oberfläche strömen lässt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 2, wobei man die warme Luft mit einer Geschwindigkeit von wenigstens etwa 5 Metern pro Sekunde über die Oberfläche strömen lässt; und wobei man die warme Luft weiterhin mit einer Geschwindigkeit von nicht mehr als etwa 15 Metern pro Sekunde über die Oberfläche strömen lässt.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Antikoagulans-Lösung Ethylendiamintetraessigsäure oder Heparin enthält.

7. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Antikoagulans-Lösung ein mit Calcium ausgeglichenes Lithiumheparin mit einer Heparinkonzentration von wenigstens etwa 3000 IE pro Milliliter ist; und wobei die Antikoagulans-Lösung weiterhin eine Heparinkonzentration von nicht mehr als etwa 10 000 IE pro Milliliter hat.

8. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Antikoagulans-Lösung ein mit Calcium ausgeglichenes Lithiumheparin mit einer Heparinkonzentration von wenigstens etwa 6500 IE pro Milliliter ist; und wobei die Antikoagulans-Lösung weiterhin eine Heparinkonzentration von nicht mehr als etwa 7500 IE pro Milliliter hat.

9. Verfahren gemäß Anspruch 1, wobei die Oberfläche ein inneres Teil einer Spritze ist.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, wobei das Zerstäuben das Zerstäuben von wenigstens etwa 1 Mikroliter der Antikoagulans-Lösung umfasst; und wobei das Zerstäuben weiterhin das Zerstäuben von nicht mehr als etwa 20 Mikroliter der Antikoagulans-Lösung umfasst.

11. Verfahren gemäß Anspruch 1, das weiterhin den Schritt des Hydrophobierens der Oberfläche des Substrats vor dem Zerstäuben der Antikoagulans-Lösung umfasst.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, wobei der Schritt das Beschichten der Oberfläche mit einem Silikonöl umfasst.

13. Verfahren zur Beschichtung eines inneren Teils einer Spritze mit einem Antikoagulans, umfassend:
Bereitstellen einer konzentrierten wässrigen Antikoagulans-Lösung;
Bereitstellen eines Druckluftstroms;
Bereitstellen von wenigstens zwei Sprühdüsen mit jeweils einer ersten Kammer in Fluid-Verbindung mit dem Druckluftstrom und jeweils einer zweiten Kammer in Fluid-Verbindung mit der Antikoagulans-Lösung;
Zerstäuben von etwa 1 bis etwa 20 Mikroliter der Antikoagulans-Lösung zu feinen Nebeltröpfchen, während die Antikoagulans-Lösung aus der zweiten Kammer einer der Sprühdüsen austritt;
Lenken der Tröpfchen in den Druckluftstrom, der aus der einen Sprühdüse austritt, so dass die Tröpfchen auf einen inneren Teil einer Spritze gelenkt werden und dieser Teil dadurch mit der Antikoagulans-Lösung beschichtet wird;
Zerstäuben von etwa 1 bis etwa 20 Mikroliter der Antikoagulans-Lösung zu feinen Nebeltröpfchen, während die Antikoagulans-Lösung aus der zweiten Kammer der anderen Sprühdüse austritt;
Lenken der Tröpfchen in den Druckluftstrom, der aus der anderen Sprühdüse austritt, so dass die Tröpfchen auf den Teil der Spritze gelenkt werden und dieser Teil dadurch mit der Antikoagulans-Lösung beschichtet wird;
und
Trocknen der Antikoagulans-Lösung auf der Oberfläche des Substrats, so dass Wasser aus der Antikoagulans-Lösung verdunstet und eine physikalische Beschichtung aus festem Antikoagulans darauf zurückbleibt.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, wobei das Trocknen weiterhin das Strömenlassen von warmer Luft über die Oberfläche umfasst.

15. Verfahren gemäß Anspruch 13, wobei die Antikoagulans-Lösung ein mit Calcium ausgeglichenes Lithiumheparin mit einer Heparinkonzentration von wenigstens etwa 3000 IE pro Milliliter ist; und wobei die Antikoagulans-Lösung weiterhin eine Heparinkonzentration von nicht mehr als etwa 10 000 IE pro Milliliter hat.

16. Verfahren gemäß Anspruch 13, wobei die Antikoagulans-Lösung ein mit Calcium ausgeglichenes Lithiumheparin mit einer Heparinkonzentration von wenigstens etwa 6500 IE pro Milliliter ist; und wobei die Antikoagulans-Lösung weiterhin eine Heparinkonzentration von nicht mehr als etwa 7500 IE pro Milliliter hat.

17. Verfahren gemäß Anspruch 13, das weiterhin das Beschichten der Oberfläche mit einem Silikonöl vor dem Zerstäuben der Antikoagulans-Lösung umfasst.

18. Spritze zur Entnahme einer Blutprobe, umfassend:
einen inneren Teil, der eine physikalische Beschichtung aus luftgetrocknetem, mit Calcium ausgeglichenem Lithiumheparin aufweist, wobei die Beschichtung abgeschieden wurde, indem man 1 bis 20 Mikroliter einer konzentrierten wässrigen Lösung von mit Calcium ausgeglichenem Lithiumheparin zerstäubt.

19. Spritze gemäß Anspruch 18, wobei die konzentrierte wässrige Lösung des mit Calcium ausgeglichenen Lithiumheparins wenigstens etwa 3000 IE Heparin pro Milliliter enthält; und wobei die konzentrierte wässrige Lösung des mit Calcium ausgeglichenen Lithiumheparins weiterhin nicht mehr als etwa 10 000 IE Heparin pro Milliliter enthält.

20. Spritze gemäß Anspruch 19, wobei die Spritze eine nominelle Größe von etwa 1 cm³ bis etwa 5 cm³ hat.

21. Spritze gemäß Anspruch 18, wobei die konzentrierte wässrige Lösung des mit Calcium ausgeglichenen Lithiumheparins wenigstens etwa 6500 IE Heparin pro Milliliter enthält; und wobei die konzentrierte wässrige Lösung des mit Calcium ausgeglichenen Lithiumheparins weiterhin nicht mehr als etwa 7500 IE Heparin pro Milliliter enthält.

22. Spritze gemäß Anspruch 21, wobei die Spritze eine nominelle Größe von etwa 1 cm³ bis etwa 5 cm³ hat.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

FIG 1

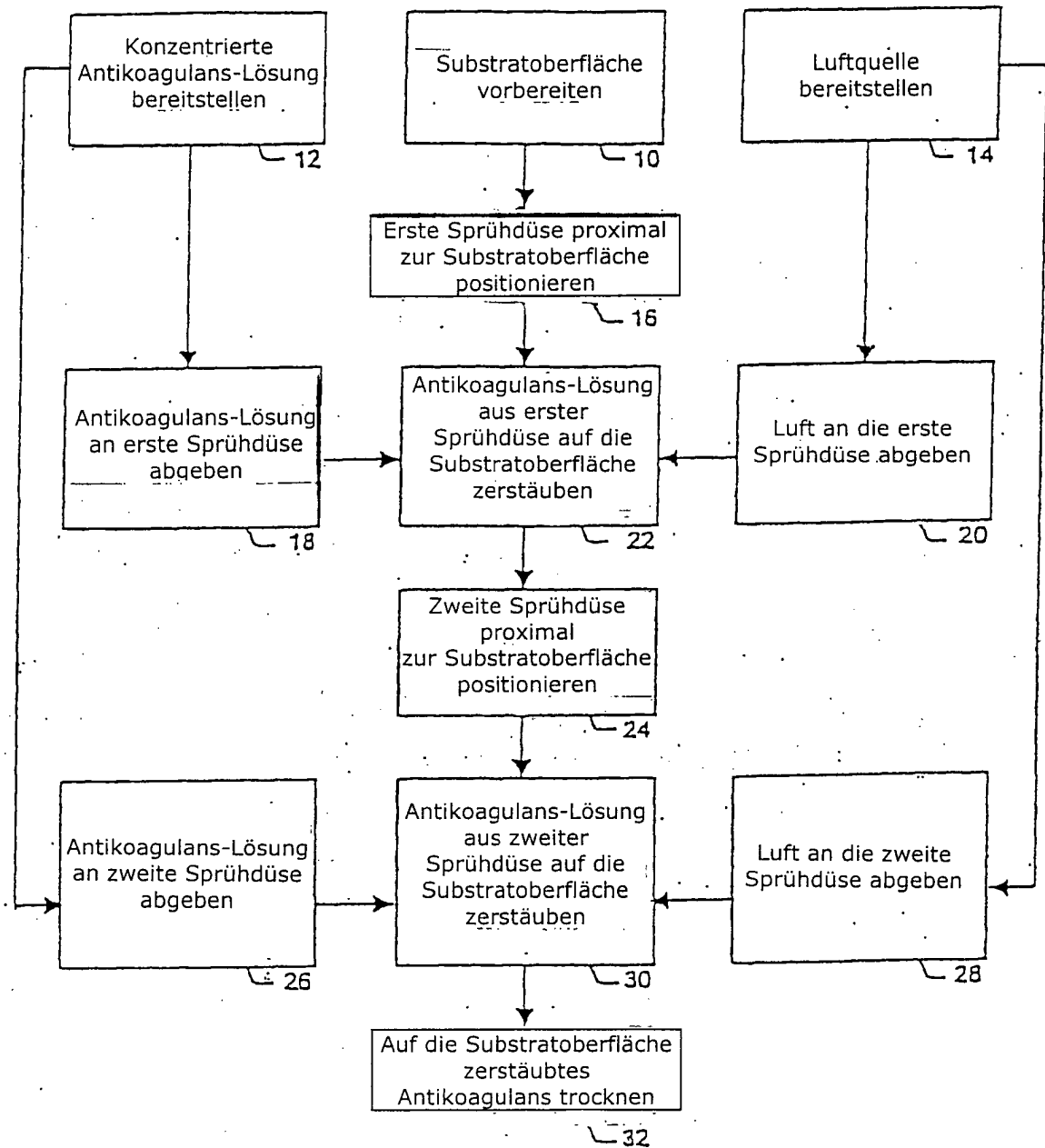


FIG 2

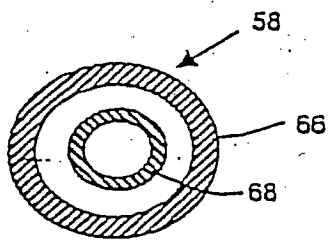
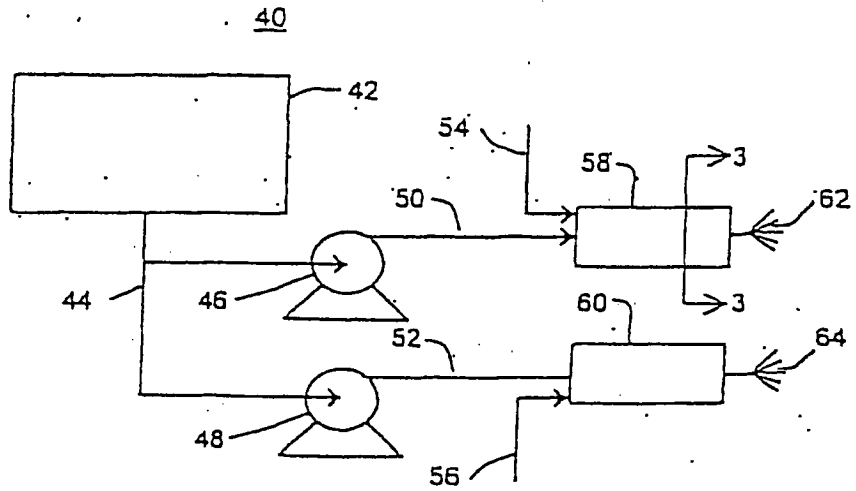


FIG 3

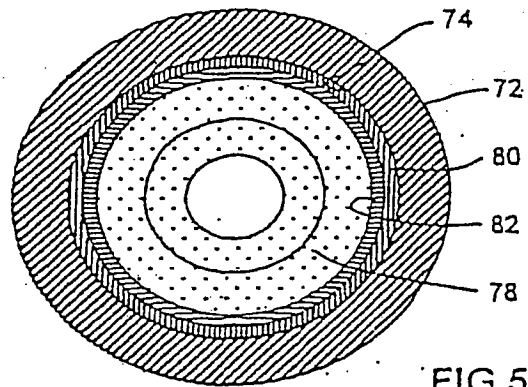


FIG 5

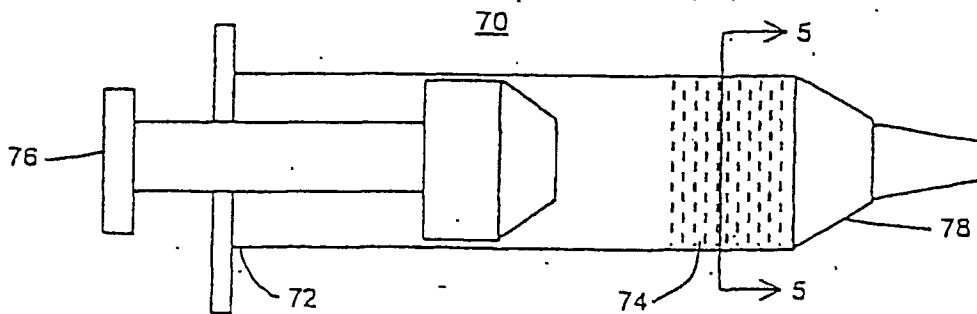


FIG 4