

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 945**

51 Int. Cl.:

A61M 5/162 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2006 E 06830382 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2013 EP 1960020**

54 Título: **Dispositivo de transferencia de líquido con recipiente de dispensación médico**

30 Prioridad:

16.12.2005 EP 05112319

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

10.06.2013

73 Titular/es:

**BRACCO RESEARCH S.A. (100.0%)
Centro Galleria 2, Via Cantonale
6928 Manno, CH**

72 Inventor/es:

**JAKOB, LAURENT y
RIVAS, FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 406 945 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

Dispositivo de transferencia de líquido con recipiente de dispensación médico.

Campo técnico

5 La invención se refiere a un kit farmacéutico que comprende un dispositivo de transferencia de líquido que va a usarse para transferir un líquido al interior de o desde un recipiente de dispensación, particularmente un recipiente de dispensación médico como un vial para agentes de diagnóstico y dicho recipiente.

Antecedentes de la invención

10 Los recipientes de dispensación médicos hechos de vidrio o materiales poliméricos, en los que las paredes no pueden doblarse, requieren normalmente una entrada de aire cuando se extrae un fluido médico de los mismos, para impedir la formación de vacío en los mismos. Normalmente, los viales que contienen un fluido médico se cierran mediante tapones de caucho que se perforan por una punta de un dispositivo de transferencia que tiene un conducto para el paso del fluido médico y un conducto de ventilación. Ejemplos de dispositivos que comprenden un conducto de fluido líquido y un conducto de ventilación se dan a conocer, por ejemplo, en los documentos US 3.797.521, US 4.262.671, US 4.623.343, US 4.857.068, US 5.041.106, US 6.139.534 y US 4.543.100, dando a
15 conocer este último las características del preámbulo de la reivindicación 1.

La presente invención se refiere particularmente a la transferencia de líquido al interior de un recipiente que contiene un medicamento reconstituible con la adición de dicho líquido, y la retirada posterior del medicamento reconstituido de dicho recipiente. Más particularmente, la invención es adecuada para la preparación y dispensación de algunos agentes de diagnóstico o terapéuticos, tales como los que comprenden un componente gaseoso que incluye, por
20 ejemplo, microvesículas llenas de gas para su uso diagnóstico y/o terapéutico por ultrasonidos.

Las microvesículas llenas de gas para su uso diagnóstico y/o terapéutico por ultrasonidos incluyen suspensiones de burbujas de gas que tienen un diámetro de unos pocos micrones dispersas en un medio acuoso. De interés particular son las burbujas de gas que se estabilizan por medio de aditivos adecuados tales como, por ejemplo emulsionantes, aceites, espesantes o azúcares, o encerrando o encapsulando el gas o un precursor del mismo en
25 una variedad de sistemas. Estos agentes están diseñados para usarse principalmente como inyectables intravenosos o intraarteriales en conjunción con el uso de un equipo ecográfico médico que emplea por ejemplo, la formación de imágenes de modo B (basándose en la distribución espacial de las propiedades tisulares de retrodispersión) o el procesamiento de señales Doppler (basándose en el procesamiento de onda continua o Doppler pulsado de ecos ultrasónicos para determinar parámetros de flujo de sangre o líquido).

30 Una primera categoría de microvesículas o burbujas estabilizadas se denomina generalmente en la técnica "microburbujas" e incluye suspensiones acuosas en las que las burbujas de gas están delimitadas en la superficie de contacto de gas/líquido por una envoltura (película) muy delgada que implica un material anfífilo estabilizante dispuesto en la superficie de contacto gas a líquido. Las suspensiones de microburbujas se preparan normalmente poniendo en contacto materiales anfífilos en polvo, por ejemplo liposomas preformados liofilizados o disoluciones de
35 fosfolípidos liofilizados o secadas por pulverización, con aire u otro gas y a continuación con un vehículo acuoso, mientras se agita para generar una suspensión de microburbujas que puede administrarse a continuación.

Ejemplos de una suspensión acuosa de microburbujas de gas y su preparación se dan a conocer, por ejemplo, en los documentos US 5.271.928, US 5.445.813, US 5.413.774, US 5.556.610, 5.597.549, US 5.827.504, WO 97/29783 y WO 04/069284.

40 Agentes de contraste de ultrasonidos disponibles comercialmente de este tipo incluyen por ejemplo SonoVue® (Bracco International BV).

Una segunda categoría de microvesículas se denomina generalmente en la técnica "microbalones" o "microcápsulas" e incluye suspensiones en las que las burbujas de gas están rodeadas por una envoltura de material sólido de un lípido o de polímeros naturales o sintéticos. Ejemplos de microbalones y de la preparación de
45 los mismos se dan a conocer, por ejemplo, en los documentos US 5.711.933 y US 6.333.021.

Mientras que las formulaciones anteriores se administran como suspensiones de microvesículas llenas de gas en un líquido adecuado fisiológicamente aceptable, con fines de almacenamiento se prefiere usar en general precursores de dichas microvesículas en forma seca (por ejemplo liofilizada), tal como se da a conocer en las patentes y solicitudes de patente mencionadas anteriormente. La suspensión de microvesículas se obtiene a continuación añadiendo a dichos precursores secos, en presencia de un gas adecuado (por ejemplo un gas fluorado), un vehículo líquido fisiológicamente aceptable, preferiblemente bajo agitación. El precursor seco puede almacenarse por ejemplo
50 en un vial (por ejemplo de vidrio) en presencia de un gas deseado, sellándose dicho vial con un tapón adecuado (por ejemplo de caucho), a través del que puede inyectarse el vehículo líquido. Así, la formulación de agente de contraste puede suministrarse en un kit que comprende un vial (que contiene el precursor seco y el gas) y una jeringa llenada previamente (que contiene el vehículo líquido fisiológicamente aceptable). La jeringa puede asociarse con un
55 dispositivo de transferencia de líquido adecuado que comprende normalmente una punta para perforar el tapón, un

primer conducto para inyectar el vehículo líquido en el vial y extraer la suspensión de microburbujas formada del mismo, y un segundo conducto (tubo de ventilación) para permitir un flujo de gas/aire desde y al interior del recipiente durante las fases de inyección y extracción de líquido respectivas. Ejemplos de tales dispositivos se dan a conocer, por ejemplo, en el documento US 6.743.214.

- 5 Sin embargo, cuando la suspensión de microburbujas llenas de gas se ha reconstituido con la adición del líquido, puede ser deseable mantener dicha suspensión reconstituida en el vial durante un tiempo relativamente largo (por ejemplo unas pocas horas) antes de usarse. Sin embargo, tal como se observa por el solicitante, un tiempo de almacenamiento relativamente largo de este tipo de la suspensión reconstituida puede plantear algunos problemas, particularmente en conexión con un posible intercambio entre el gas contenido en el interior del recipiente y el aire de la atmósfera externa. Este puede ser el caso, por ejemplo, cuando se emplea un dispositivo de transferencia de líquido (tal como el dado a conocer en el documento US 6.743.214), en el que un paso de fluido-gas directo está presente entre el interior del recipiente y el ambiente externo, con la consiguiente entrada de aire posible en el interior del recipiente. Aunque se ha demostrado que los gases fluorados empleados para llenar las microvesículas pueden mezclarse con cantidades relativamente altas de aire (por ejemplo de hasta el 70-80% en volumen de aire) sin modificar sustancialmente las propiedades y la estabilidad de las microvesículas llenas de gas (tal como se describe por ejemplo en la patente n.º EP 682 530), sin embargo una cantidad excesiva de aire puede afectar negativamente a dichas propiedades y estabilidad. Además, cuando las microvesículas llenas de gas ya contienen una mezcla de gas fluorado y aire (tal como en el documento EP 682 530 mencionado anteriormente), los efectos negativos que se derivan de dicha entrada de aire pueden ser más evidentes.
- 10
- 15
- 20 Además, el intercambio de gas/aire no deseado anterior puede tener lugar de manera similar también cuando el dispositivo de transferencia se conecta al vial y se deja en su lugar durante un tiempo determinado, sin conectar una jeringa al mismo y/o inyectar un líquido en el vial.

En la solicitud de patente internacional en tramitación junto con la presente PCT/EP2005/056975, el solicitante sugiere insertar una válvula adecuada en el tubo de ventilación del dispositivo de transferencia, de modo que se evita sustancialmente dicho intercambio gaseoso bajo condiciones de estado estacionario.

25

Sumario de la invención

El solicitante ha observado ahora que, para la mayoría de los casos prácticos, sin embargo no es necesario evitar dicho intercambio gaseoso bajo condiciones de estado estacionario. Tal como se observa por el solicitante, en aplicaciones prácticas de hecho es suficiente limitar sustancialmente dicho intercambio gaseoso en condiciones de estado estacionario durante un periodo limitado de tiempo. Por tanto, el solicitante ha concebido un nuevo dispositivo de transferencia de líquido que puede limitar sustancialmente el intercambio gaseoso entre dicho recipiente y la atmósfera ambiente externa. Según un aspecto preferido de la invención, se ha observado que dicho intercambio gaseoso puede limitarse sustancialmente dimensionando de manera adecuada el tubo de ventilación del dispositivo de transferencia, sin la necesidad de insertar ningún medio (tal como una válvula) para interrumpir físicamente el flujo de gas a través de dicho conducto. En particular, dicho dimensionamiento comprende reducir el diámetro y/o aumentar la longitud del tubo de ventilación con respecto a los tubos de ventilación convencionales.

30

35

El dispositivo de transferencia de líquido también está adaptado preferiblemente para controlar la variación de la presión interna del recipiente durante las fases de inyección o extracción de líquido.

La presente invención se refiere a un kit farmacéutico para la preparación de un medicamento que comprende:

- 40 a) un recipiente de dispensación médico que define un espacio interno y que contiene un gas fisiológicamente aceptable en el mismo, y

b) un dispositivo de transferencia de líquido, que actúa conjuntamente con dicho recipiente para transferir un líquido al interior de o desde dicho recipiente, comprendiendo dicho dispositivo un primer y un segundo conducto, permitiendo dicho primer y dicho segundo conducto un contacto fluido entre el espacio interno y un ambiente externo cuando dicho dispositivo actúa conjuntamente con dicho recipiente, en el que:

45

- cuando dicho dispositivo actúa conjuntamente con el recipiente durante un flujo de líquido al interior de o desde dicho recipiente de dispensación, dicho flujo de líquido se efectúa a través de dicho primer conducto mientras que dicho segundo conducto permite un flujo gaseoso entre dicho recipiente y un ambiente externo; y

- cuando dicho dispositivo actúa conjuntamente con el recipiente en condiciones de estado estacionario, menos del 20% (v/v) del volumen total de gas contenido en dicho recipiente se intercambia con el ambiente externo durante un periodo de 6 horas en condiciones de estado estacionario;

50

careciendo dicho segundo conducto de medios para interrumpir el flujo de gas entre dicho recipiente y el ambiente externo.

Preferiblemente, el intercambio gaseoso entre dicho recipiente y el ambiente externo en condiciones de estado estacionario se impide sustancialmente durante al menos 6 horas. En particular, dicho intercambio gaseoso es

55

preferiblemente menor que el 10% (v/v) del volumen total de gas contenido en dicho recipiente, más preferiblemente menor que el 5%, durante un periodo de 6 horas.

Ventajosamente, dicho segundo conducto se dimensiona de tal manera que se evita cualquier sobrepresión superior a 300 mbar en el interior de dicho recipiente durante el flujo de líquido al interior de dicho recipiente.

5 Ventajosamente el dispositivo de transferencia comprende un filtro asociado al segundo conducto, para proteger el contenido del vial frente a la contaminación microbiana durante la extracción de líquido. Preferiblemente, dicho filtro también impide que el fluido fluya fuera del recipiente al ambiente externo. Dicho filtro es preferiblemente un filtro impermeable al líquido/permeable al gas. Más preferiblemente es un filtro hidrófobo.

10 Según una realización preferida dicho dispositivo de transferencia comprende un conector para conectar un inyector de fluido, tal como una jeringa, al mismo. Preferiblemente, dicho conector es un conector de tipo Luer.

15 Según una realización preferida, dicho recipiente de dispensación médico comprende una formulación nutricional, un agente de diagnóstico o una formulación farmacéuticamente activa. El recipiente es un recipiente rígido, preferiblemente un vial, por ejemplo de vidrio. El vial comprende un cuerpo sustancialmente cilíndrico, una parte inferior plana y una parte superior que define un área abierta cerrada por un tapón que sella herméticamente el contenido de los viales. El contenido del vial puede ser, por ejemplo, una suspensión de microvesículas o microburbujas llenas de gas para su uso diagnóstico y/o terapéutico o un precursor de la misma, por ejemplo en forma de depósito de lípido seco, en contacto con un gas fisiológicamente aceptable.

20 Además se da a conocer un kit farmacéutico que comprende un dispositivo de transferencia de líquido tal como se definió anteriormente, un vial que contiene una formulación farmacéuticamente activa (por ejemplo un depósito de lípido seco y un gas fisiológicamente aceptable) y una jeringa llenada previamente con una disolución fisiológicamente aceptable (por ejemplo una solución salina). El dispositivo de transferencia de líquido se usa para inyectar la disolución en el vial y extraer el medicamento reconstituido. El medicamento es preferiblemente un agente de diagnóstico, particularmente un agente de contraste de ultrasonidos, que va a administrarse como suspensiones de microburbujas o microvesículas llenas de gas en un líquido fisiológicamente aceptable.

25 Las características de la invención y las ventajas derivadas de las mismas serán más evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones no limitativas, ilustradas en los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1-3 muestran vistas en sección transversal de tres dispositivos de transferencia de líquido diferentes.

30 La figura 4 muestra una transferencia de líquido según la figura 3 que actúa conjuntamente con un recipiente de dispensación médico.

Las figuras 5-6 muestran vistas en sección transversal de dos dispositivos de transferencia de líquido adicionales.

La figura 7 ilustra esquemáticamente las fases implicadas en la preparación de un medicamento con un dispositivo de transferencia de líquido.

35 La figura 8 muestra el diagrama de presión correspondiente de las etapas de preparación A a D ilustradas en la figura 7.

Las figuras 9 a 11 muestran el diagrama de difusión de aire en función del tiempo, medida para dispositivos de transferencia de líquido diferentes.

Las figuras 12 a 14 muestran el diagrama de presión asociado con una inyección y extracción de líquido usando diversos dispositivos de transferencia.

40 La figura 15 muestra el diagrama de presión asociado con una inyección y extracción de líquido usando un dispositivo de transferencia adicional.

Descripción detallada de la invención

45 Un dispositivo de transferencia de líquido permite limitar sustancialmente el intercambio gaseoso entre el volumen interno del recipiente y la atmósfera externa bajo condiciones de estado estacionario (es decir cuando el dispositivo de transferencia está conectado al recipiente en ausencia de cualquier flujo de líquido al interior de o desde dicho recipiente). En particular, según la presente invención, la limitación sustancial de intercambio de gas puede definirse como un intercambio gaseoso que es de menos de aproximadamente el 20% (v/v) del volumen total del recipiente durante un periodo de tiempo de 6 horas, preferiblemente de menos de aproximadamente el 10% y más preferiblemente de menos del 5%.

50 Tal como se observa por el solicitante, el intercambio de gas entre el recipiente y la atmósfera del exterior bajo condiciones de estado estacionario puede limitarse reduciendo adecuadamente el diámetro del conducto de gas

(también conocido como “tubo de ventilación”) y/o aumentando su longitud. Por tanto, en general, con un conducto de gas de diámetro relativamente pequeño y longitud relativamente larga, puede evitarse sustancialmente dicho intercambio gaseoso durante un periodo relativamente largo de tiempo. Sin embargo, el solicitante también ha observado que si el diámetro del conducto de gas es demasiado pequeño y/o su longitud es demasiado larga, la presión en el interior del recipiente puede alcanzar valores excesivamente altos (o bajos) durante la inyección (o extracción, respectivamente) de un líquido (rápido) en el recipiente, lo que puede no ser deseable para el usuario y puede afectar negativamente al contenido del recipiente (por ejemplo en el caso de suspensiones de microvesículas llenas de gas). Por tanto, el conducto de gas de un dispositivo de transferencia de líquido está dimensionado preferiblemente de modo que evita una presión diferencial de más de aproximadamente 300 mbar, preferiblemente de más de 200 mbar e incluso más preferiblemente de más de 100 mbar entre el recipiente y el ambiente externo con la inyección o extracción de un líquido en el mismo.

En la práctica, para mantener dicho intercambio de gas por debajo de dichos valores en condiciones de estado estacionario, se ha observado que el diámetro promedio del conducto de gas debe ser preferiblemente inferior a aproximadamente 0,7 mm, más preferiblemente inferior a aproximadamente 0,5 mm e incluso más preferiblemente inferior a aproximadamente 0,4 mm. Para evitar la creación de las presiones diferenciales citadas anteriormente entre el recipiente y el ambiente externo, preferiblemente se seleccionan conductos con un diámetro de al menos 0,1 mm o mayor, más preferiblemente con un diámetro de al menos 0,2 mm o mayor. Por motivos de claridad, en la presente descripción y en las reivindicaciones, el término “diámetro” de un conducto de gas se refiere o bien al diámetro eficaz en el caso de un conducto que tiene una sección sustancialmente constante o bien al diámetro promedio del conducto en el caso de conductos que tienen una sección variable. Por tanto, por ejemplo, para un conducto que tiene una longitud total de 100 mm, 10 mm de la cual tienen un diámetro de 0,1 mm y 90 mm de la cual tienen un diámetro de 0,5 mm, el diámetro (promedio) del conducto será de 0,46 mm.

La longitud del conducto de gas se adapta al diámetro correspondiente del conducto, teniendo en cuenta los requisitos opuestos de limitar el intercambio de gas (para lo que se prefieren longitudes mayores) y de evitar la creación de un diferencial excesivo de presión entre el recipiente y la atmósfera del exterior (para lo que se prefieren longitudes menores). En general, para tener en cuenta los requisitos opuestos anteriores, las longitudes del conducto menores están asociadas preferiblemente con diámetros menores, mientras que las longitudes mayores pueden asociarse con diámetros mayores. La longitud del conducto de gas es preferiblemente de desde aproximadamente 2,5 mm hasta aproximadamente 400 mm, más preferiblemente de desde aproximadamente 5 mm hasta aproximadamente 250 mm e incluso más preferiblemente de desde aproximadamente 10 mm hasta aproximadamente 150 mm. Como recomendación general, la proporción entre la longitud del conducto de gas y su diámetro está comprendida entre 25 y 600, preferiblemente entre 50 y 500 y más preferiblemente entre 150 y 400.

Las dimensiones anteriores del conducto de gas son particularmente adecuadas cuando el volumen de gas en el recipiente es de al menos 2 ml, preferiblemente de desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 20 ml. Para volúmenes mayores de gas, el diámetro promedio del conducto puede aumentarse en general de manera correspondiente, ya que la misma cantidad absoluta de gas intercambiado en la unidad de tiempo representará un porcentaje de volumen inferior del volumen (mayor) total.

La figura 7 ilustra esquemáticamente las etapas implicadas en la preparación de una formulación farmacéuticamente activa usando un dispositivo de transferencia. El dispositivo de transferencia se usa para inyectar un vehículo líquido fisiológicamente aceptable en un vial que contiene un precursor de una formulación farmacéuticamente activa para la reconstitución del mismo (el volumen total del vial es por ejemplo de aproximadamente 10 ml). La formulación farmacéuticamente activa puede ser por ejemplo una suspensión de microvesículas llenas de gas que se reconstituye a partir de un polvo seco (por ejemplo que comprende un fosfolípido) depositado en la parte inferior del vial, en una atmósfera de un gas fisiológicamente aceptable (por ejemplo hexafluoruro de azufre o perfluorobutano). El conjunto del vial y del dispositivo de transferencia se representa esquemáticamente como una caja 701, que se conecta a un primer conducto 702, para la inyección/extracción del líquido, y a un segundo conducto 703 para el flujo de gas. La figura 8 muestra un diagrama de presión esquemático que ilustra la variación de presión que se produce durante las etapas A a D de la figura 7.

En particular, cuando se provoca un flujo hacia delante mediante una inyección rápida (por ejemplo a una velocidad de flujo de aproximadamente 2 ml/s) de un vehículo líquido en el vial 701 (etapa A), la presión en el interior del recipiente aumenta repentinamente hasta un valor determinado (por ejemplo de aproximadamente 100 mbar en la figura 8), dependiendo dicho aumento de presión principalmente de la velocidad de la inyección y de las dimensiones del conducto de ventilación (en particular su diámetro). Cuando se termina la inyección de líquido, el conducto 702 se sella (por ejemplo dejando la jeringa en su sitio) y la presión interna disminuye hasta la presión del ambiente externo (etapa B). Para extraer el líquido (por ejemplo en forma de suspensión reconstituida) del vial, el vial se pone boca abajo. Cuando entonces se extrae el líquido (etapa C) del vial, la presión interna en el interior del vial disminuye hasta un mínimo. Al final de la extracción de líquido (etapa D), la presión interna aumenta a continuación otra vez, para igualar el valor de la presión ambiente.

Con referencia a la figura 1, se muestra un primer dispositivo de transferencia de líquido. El dispositivo de transferencia de líquido comprende una punta 101 que tiene un extremo afilado 102 para perforar el cierre de un recipiente de dispensación, un paso de fluido líquido 103 y un paso de gas 104 que se abre en una punta. La punta

101, formada como un elemento integral con el paso de fluido 103 y el paso de gas 104, porta un elemento de cuerpo superior 105 que incluye un asidero 106. El paso de fluido 103 se extiende sustancialmente en paralelo al eje longitudinal de la punta 101 por toda su longitud y acaba en una pieza de conexión 107 (por ejemplo un conector de tipo Luer) para conectar el dispositivo de transferencia con un dispositivo externo (no mostrado), por ejemplo una jeringa. El paso de gas 104 se extiende de manera paralela al paso de fluido 103 a través de la punta 101 y el elemento de cuerpo 105 para su primera parte 104a, mientras que su parte final 104b se extiende radialmente hacia fuera con respecto al eje de punta. Preferiblemente se proporciona un filtro hidrófobo opcional 108 en el extremo del paso de gas, para proteger el contenido del vial frente a la posible contaminación microbiana (por ejemplo con la entrada de aire durante la extracción de líquido). El filtro está adaptado preferiblemente para evitar fugas de líquido no deseables al exterior del vial, por ejemplo cuando el conjunto dispositivo-vial se pone boca abajo para la retirada de líquido. El filtro hidrófobo tiene tamaños de poro típicos de desde aproximadamente 0,20 μm hasta aproximadamente 0,50 μm .

La figura 2 muestra un dispositivo de transferencia de líquido alternativo. En esta disposición, el paso de gas se forma mediante un conducto 201 dispuesto en el interior de un asiento tubular mayor 202; el asiento tubular 202 se llena con un material de sellado, por ejemplo una resina (por ejemplo una resina de material compuesto), para sellar el asiento y fijar el conducto 201 en el mismo. Según esta disposición, la parte 201a del conducto que se extiende en paralelo al eje de la punta puede acortarse ventajosamente, compensándose dicha reducción mediante la longitud aumentada de la parte que se extiende radialmente 201b en forma de espiral. La longitud del conducto para el paso de gas puede adaptarse adecuadamente a cualquier necesidad específica, variando el número de vueltas en la parte en forma de espiral 201b del conducto.

La figura 3 muestra un dispositivo de transferencia de líquido adicional, en el que la longitud de la parte del paso de gas que se extiende de manera paralela al eje de la punta puede acortarse ventajosamente. Tal como se muestra en la figura 3, el dispositivo comprende preferiblemente una parte superior 301 y una parte inferior 302. La parte inferior 302 comprende un paso de líquido 303 y un paso de gas 304, dispuestos de manera paralela al eje longitudinal de la punta. El paso de líquido acaba en la parte superior 301 del dispositivo, en una pieza de conexión 305 (por ejemplo un conector de tipo Luer) para conectar el dispositivo de transferencia con un dispositivo externo (no mostrado), por ejemplo una jeringa. La pieza de conexión 305 puede estar dotada ventajosamente de medios para cerrar el conducto de líquido (no mostrado) cuando el dispositivo no está conectado a una jeringa. Ejemplos de medios para cerrar dicho conducto de líquido incluyen, por ejemplo, una válvula de cierre automático (tal como la dada a conocer en el documento US 6.743.214) y/o una tapa retirable (por ejemplo tal como se da a conocer en el documento US 6.743.214 citado anteriormente). El paso de gas 304 comprende una parte inferior 304a dispuesta de manera paralela al eje de la punta. Esta parte inferior se conecta a una parte de trayectoria en espiral 304b, dispuesta en la parte superior de la parte inferior 302 del dispositivo. La trayectoria en espiral 304b acaba en un orificio de ventilación de gas 306, que se comunica con el ambiente externo. El orificio de ventilación de gas puede comprender opcionalmente un filtro hidrófobo, tal como el descrito en conexión con la figura 1. La parte inferior 301a de la parte superior 301 puede ser o bien plana tal como se muestra en la figura 3 o bien puede estar dotada de una trayectoria en espiral especular con respecto a la trayectoria en espiral 304a y por tanto coincidente con la misma (no se muestra); sea cual sea el caso, la acción conjunta de la parte inferior y la superior forma un conducto de gas continuo desde la parte inferior de la punta hasta el orificio de ventilación de gas 306. Según esta disposición, la longitud del paso de gas puede adaptarse ventajosamente a las necesidades específicas, actuando sobre la longitud de la trayectoria en espiral, sin modificar la longitud de la parte en paralelo al eje del dispositivo.

Puede usarse cualquiera de los dispositivos de transferencia descritos anteriormente en combinación con un vial que contiene un gas, para la inyección de un líquido en dicho vial y para controlar el intercambio de gas entre el recipiente y el ambiente externo bajo condiciones de estado estacionario.

Por ejemplo, la figura 4 muestra un conjunto que comprende un dispositivo de transferencia de líquido 401 según la figura 3 que actúa conjuntamente con un vial de vidrio 402, que contiene por ejemplo un gas fisiológicamente aceptable y un residuo liofilizado (no mostrado). El dispositivo de transferencia está conectado a su vez a través de la parte de conexión 403 con una jeringa (no mostrada), que contiene el líquido para reconstituir el residuo liofilizado (por ejemplo tal como una suspensión de microvesículas llenas de gas). El vial de vidrio está dotado normalmente de un tapón de caucho (no mostrado), que se perfora mediante la punta del dispositivo de transferencia que se conecta a una jeringa llenada previamente, para permitir la transferencia de líquido al interior de y desde el vial. La parte superior del dispositivo de transferencia comprende el orificio de ventilación de gas 404, conectado a través de una trayectoria en espiral (no mostrada) a la entrada del paso de gas 405 en el extremo inferior de la punta.

Las figuras 5 y 6 muestran dispositivos de transferencia de líquido alternativos, en los que la sección (o diámetro) del conducto de gas no es constante. Como puede apreciarse por los expertos en la técnica, la presencia de restricciones adecuadas 502 y 602 en los respectivos conductos de gas 501 y 601 permite reducir de manera correspondiente la longitud de los conductos.

Tal como se mencionó anteriormente, el dispositivo de transferencia de la invención puede usarse ventajosamente para inyectar/extraer un líquido en/desde un recipiente que contiene una formulación farmacéuticamente activa que comprende un material gaseoso. El uso del dispositivo de transferencia es particularmente ventajoso cuando el material gaseoso es un agente diagnóstica y/o terapéuticamente eficaz, tal como los materiales gaseosos

empleados para la preparación de microvesículas llenas de gas para su uso en métodos diagnósticos y/o terapéuticos por ultrasonidos. El término “formulación farmacéuticamente activa” incluye en su significado cualquier formulación, o precursor de la misma, que pueda ejercer un efecto farmacéutico cuando se administra en una cantidad eficaz, incluyendo efectos diagnósticos y/o terapéuticos. Ejemplos de formulaciones farmacéuticamente activas son aquellas formulaciones que comprenden, por ejemplo, un agente de diagnóstico y/o un agente bioactivo.

El término “agente de diagnóstico” incluye en su significado cualquier compuesto, composición o partícula que pueda usarse en conexión con métodos para la formación de imágenes de una zona interna de un paciente y/o diagnosticar la presencia o ausencia de una enfermedad en un paciente. Agentes de diagnóstico a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, agentes de contraste para su uso en conexión con la formación de imágenes por resonancia magnética, ultrasonidos, formación de imágenes por rayos X, en particular tomografía computerizada; formación de imágenes ópticas, formación de imágenes nuclear o formación de imágenes molecular de un paciente que incluye, por ejemplo, nanopartículas de magnetita.

El término “agente bioactivo” incluye en su significado cualquier sustancia, composición o partícula que pueda usarse en cualquier aplicación terapéutica, tal como en métodos para el tratamiento de una enfermedad en un paciente, así como cualquier sustancia que pueda ejercer o sea responsable de ejercer un efecto biológico *in vitro* y/o *in vivo*. Ejemplos de agentes bioactivos son fármacos, medicamentos, productos farmacéuticos, proteínas, péptidos naturales o sintéticos, incluyendo oligopéptidos y polipéptidos, vitaminas, esteroides y material genérico, incluyendo nucleósidos, nucleótidos y polinucleótidos.

En particular, dicho recipiente puede ser un vial (por ejemplo de vidrio) que contiene una suspensión de microvesículas llenas de gas, tales como las dadas a conocer en los documentos US 5.271.928, US 5.445.813, US 5.413.774, US 5.556.610, 5.597.549, US 5.827.504, WO 97/29783, WO 04/069284, US 5.711.933 y US 6.333.021 mencionados anteriormente. Según una realización preferida, dicho vial comprende un precursor de dichas microvesículas en forma de depósito en polvo seco en contacto con un gas fisiológicamente aceptable. Preferiblemente las microvesículas, o su precursor, son microburbujas llenas de gas estabilizadas mediante una capa de material anfífilo. Preferiblemente dicho material anfífilo comprende un fosfolípido, tal como diésteres de ácidos grasos de fosfatidilcolina, etilfosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, esfingomielina o mezclas de los mismos. Ejemplos de fosfolípidos preferidos son, por ejemplo, dilauroil-fosfatidilcolina (DLPC), dimiristoil-fosfatidilcolina (DMPC), dipalmitoil-fosfatidilcolina (DPPC), diaraquidoil-fosfatidilcolina (DAPC), diestearoil-fosfatidilcolina (DSPC), dioleoil-fosfatidilcolina (DOPC), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-etilfosfocolina (Etil-DSPC), dipentadecanoil-fosfatidilcolina (DPDPC), 1-miristoil-2-palmitoil-fosfatidilcolina (MPPC), 1-palmitoil-2-miristoil-fosfatidilcolina (PMPC), 1-palmitoil-2-estearoil-fosfatidilcolina (PSPC), 1-estearoil-2-palmitoil-fosfatidilcolina (SPPC), 1-palmitoil-2-oleoilfosfatidilcolina (POPC), 1-oleil-2-palmitoil-fosfatidilcolina (OPPC), dilauroil-fosfatidilglicerol (DLPG) y sus sales de metales alcalinos, diaraquidoilfosfatidil-glicerol (DAPG) y sus sales de metales alcalinos, dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG) y sus sales de metales alcalinos, dipalmitoilfosfatidilglicerol (DPPG) y sus sales de metales alcalinos, diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG) y sus sales de metales alcalinos, dioleoil-fosfatidilglicerol (DOPG) y sus sales de metales alcalinos, ácido dimiristoil-fosfatídico (DMPA) y sus sales de metales alcalinos, ácido dipalmitoil-fosfatídico (DPPA) y sus sales de metales alcalinos, ácido diestearoil-fosfatídico (DSPA), ácido diaraquidoilfosfatídico (DAPA) y sus sales de metales alcalinos, dimiristoil-fosfatidiletanolamina (DMPE), dipalmitoilfosfatidiletanolamina (DPPE), diestearoil-fosfatidil-etanolamina (DSPE), dioleilfosfatidil-etanolamina (DOPE), diaraquidoilfosfatidil-etanolamina (DAPE), dilinoleilfosfatidiletanolamina (DLPE), dimiristoil-fosfatidilserina (DMPS), diaraquidoil-fosfatidilserina (DAPS), dipalmitoil-fosfatidilserina (DPPS), diestearoilfosfatidilserina (DSPS), dioleoilfosfatidilserina (DOPS), dipalmitoil-esfingomielina (DPSP) y diestearoilesfingomielina (DSSP).

El término fosfolípido incluye además fosfolípido modificado, por ejemplo fosfolípidos en los que el grupo hidrófilo se une a su vez a otro grupo hidrófilo. Ejemplos de fosfolípidos modificados son fosfatidiletanolaminas modificadas con polietilenglicol (PEG), es decir fosfatidiletanolaminas en las que el resto etanolamina hidrófilo está unido a una molécula de PEG de peso molecular variable, por ejemplo, desde 300 hasta 5000 Dalton), tal como DPPE-PEG o DSPE-PEG, es decir DPPE (o DSPE) que tiene un polímero de PEG unido a la misma. Por ejemplo, DPPE-PEG2000 se refiere a DPPE que tiene un polímero de PEG que tiene un peso molecular promedio medio de aproximadamente 2000.

Los fosfolípidos pueden mezclarse opcionalmente con otros lípidos, tales como colesterol, ergosterol, fitosterol, sitosterol, lanosterol, tocoferol, galato de propilo o palmitato de ascorbilo, ácidos grasos tales como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico y derivados de los mismos.

También pueden añadirse agentes de carga, que tienen efectos crioprotectores y/o lioprotectores, a la composición, tales como, por ejemplo, un aminoácido tal como glicina; un hidrato de carbono, por ejemplo un azúcar tal como sacarosa, manitol, maltosa, trehalosa, glucosa, lactosa o una ciclodextrina, o un polisacárido tal como dextrano; o un poliglicol tal como polietilenglicol.

Puede emplearse cualquier gas biocompatible, precursor de gas o mezcla de los mismos para llenar las microvesículas anteriores.

En la presente descripción y las reivindicaciones, el término “biocompatible” o “fisiológicamente aceptable” se refiere a cualquier compuesto, material o formulación (en forma sólida, líquida o gaseosa) que pueda administrarse, en una cantidad seleccionada, a un paciente sin afectar negativamente o modificar sustancialmente la salud o el funcionamiento normal de su organismo (por ejemplo sin determinar ningún estado de toxicidad inaceptable, que provoque cualquier respuesta alérgica extrema o incontrolable o que determine cualquier condición patológica anómala o estado de enfermedad).

Los gases adecuados pueden comprender, por ejemplo, nitrógeno; oxígeno; dióxido de carbono; hidrógeno; óxido nitroso; un gas noble o inerte tal como helio, argón, xenón o kriptón; un gas radiactivo tal como Xe^{133} o Kr^{81} ; un gas noble hiperpolarizado tal como helio hiperpolarizado, xenón hiperpolarizado o neón hiperpolarizado; un hidrocarburo de bajo peso molecular (por ejemplo que contiene hasta 7 átomos de carbono), por ejemplo un alcano tal como metano, etano, propano, butano, isobutano, pentano o isopentano, un cicloalcano tal como ciclobutano o ciclohexano, un alqueno tal como propeno, buteno o isobuteno, o un alquino tal como acetileno; un éter; una cetona; un éster; gases halogenados, preferiblemente gases fluorados, tales como hidrocarburos de bajo peso molecular halogenados, fluorados o perfluorados (por ejemplo que contienen hasta 7 átomos de carbono); o una mezcla de cualquiera de los anteriores. Cuando se usa un hidrocarburo halogenado, preferiblemente al menos algunos, más preferiblemente la totalidad, de los átomos de halógeno en dicho compuesto son átomos de flúor.

Se prefieren gases fluorados, en particular gases perfluorados, especialmente en el campo de la formación de imágenes por ultrasonidos. Los compuestos preferidos son gases perfluorados, tales como SF_6 o perfluorocarbonos (hidrocarburos perfluorados), es decir hidrocarburos en los que todos los átomos de hidrógeno se sustituyen por átomos de flúor. El término perfluorocarbano incluye perfluorocarbonos saturados, insaturados y cíclicos. Los perfluorocarbonos adecuados incluyen, por ejemplo, CF_4 , C_2F_6 , C_3F_8 , C_4F_8 , C_4F_{10} , C_5F_{12} , C_6F_{12} , C_6F_{14} , C_7F_{14} , C_7F_{16} , C_8F_{18} y C_9F_{20} ; se emplean preferiblemente C_3F_8 , C_4F_{10} o C_5F_{12} , opcionalmente en mezcla con aire o nitrógeno.

El gas se introduce normalmente en el recipiente que contiene el precursor liofilizado de microvesículas a aproximadamente presión atmosférica (es decir aproximadamente 1020 mbar +/- 5%) o a una presión inferior a la atmosférica (por ejemplo 900 mbar o inferior) tal como se da a conocer por ejemplo en la solicitud de patente europea EP 1228770. El recipiente se sella entonces normalmente mediante un tapón de sellado de gas, preferiblemente hecho de un compuesto elastomérico o formulación de múltiples componentes a base de un elastómero, tal como poli(isobutileno) o caucho de butilo. Convenientemente, puede usarse un tapón de caucho de butilo (por ejemplo de Daikyo Seiko Ltd., Japón).

Las suspensiones de microvesículas se forman a continuación mediante la introducción de un vehículo líquido fisiológicamente aceptable adecuado en el recipiente seguido por la agitación de la mezcla para reconstituir una composición inyectable. El gas contenido en las microvesículas actúa por tanto como componente farmacéuticamente activo de la composición, en particular como componente diagnósticamente activo.

Vehículos líquidos fisiológicamente aceptables adecuados son agua estéril, disoluciones acuosas tales como solución salina (que puede equilibrarse ventajosamente de manera que el producto final para la inyección no sea hipotónico), o disoluciones de una o más sustancias de ajuste de la tonicidad tales como sales o azúcares, alcoholes de azúcar, glicoles u otros materiales de poliol no iónico (por ejemplo glucosa, sacarosa, sorbitol, manitol, glicerol, polietilenglicoles, polipropilenglicoles y similares).

El dispositivo de transferencia de líquido tal como se definió anteriormente puede incluirse ventajosamente en un kit que comprende dicho dispositivo y un recipiente que contiene una formulación farmacéuticamente activa que comprende un material gaseoso como componente farmacéuticamente activo de la misma. El kit comprende normalmente además un vehículo líquido fisiológicamente aceptable, para reconstituir la suspensión de microvesículas llenas de gas. El vehículo líquido se contiene preferiblemente en un recipiente separado (normalmente en forma de jeringa) que se usa para inyectar el vehículo líquido en el recipiente y para extraer la suspensión reconstituida del mismo, a través del dispositivo de transferencia de líquido. Aunque en general la agitación manual del recipiente proporciona la energía deseada para reconstituir la suspensión, también pueden proporcionarse medios para dirigir o permitir la aplicación de la energía suficiente hacia el recipiente (por ejemplo un mezclador tipo vórtex), para garantizar la reconstitución adecuada de la suspensión.

Por tanto, el dispositivo de transferencia de líquido tal como se definió anteriormente puede usarse para reconstituir una suspensión de microvesículas llenas de gas, conectando una jeringa al dispositivo de transferencia de líquido, introduciendo el líquido fisiológicamente aceptable de la jeringa en el vial que contiene el precursor en polvo seco de dichas microburbujas llenas de gas (en contacto con el gas deseado), agitando el contenido del vial y extrayendo la suspensión obtenida.

Debido a las características mejoradas del dispositivo de transferencia de líquido, la fase de retirada de la suspensión puede realizarse varias horas o días después de la reconstitución de la formulación farmacéuticamente activa, sin alterar sustancialmente el contenido de gas/aire de la formulación reconstituida.

Ejemplos

Ejemplo 1: Medida del intercambio de gas con válvulas diferentes

Se llenan 150 viales (teniendo cada uno un volumen interno de aproximadamente 11 cm³) con gas SF₆ a temperatura ambiente hasta aproximadamente presión atmosférica y se sella con un tapón de caucho.

- 5 Se dividen los viales en cincuenta grupos de tres viales cada uno y a continuación se perfora el tapón de cada vial con un dispositivo de transferencia de líquido tal como se indica a continuación en el presente documento.

El dispositivo D1 (comparativo) es un Mini-spike[®] Dispensing Pin DP-1000 (B. Braun Melsungen AG, Melsungen DE) comercial.

- 10 Este dispositivo corresponde al dispositivo de la figura 2, en el que el asiento tubular 202 carece de resina y de conducto de gas 201. Por tanto, el asiento tubular 202 es un paso de gas con una primera parte (en paralelo al eje de la punta) de 17 mm de longitud y 1,10 mm de diámetro, y una segunda parte (que se extiende radialmente, hacia fuera desde el eje de la punta) de 11 mm de longitud y 4,25 mm de diámetro, para una longitud total de 28 mm y un diámetro promedio de 2,3 mm.

- 15 Los otros dispositivos de transferencia de líquido del ejemplo (D2- D10) se han obtenido insertando diversos tubos poliméricos de diámetros diferentes (0,17, 0,28 y 0,58 mm) y longitudes diferentes (2,5, 5 y 10 cm) en el paso tubular del Mini-spike[®] Dispensing Pin anterior y sellando el paso con una resina (Agovit[®] 1900 con Katalysor 20, Degussa AG, Düsseldorf, DE). Para el tubo de 0,17 mm de diámetro, se ha usado un capilar PEEK (Fischer Scientific SA, Wohlen, CH); para el tubo de 0,28 y 0,58 mm de diámetro se han usado tubos de polietileno (Sims Portex Ltd, Hythe, UK). Se han usado un total de 9 dispositivos, con las siguientes dimensiones del conducto de gas:

- 20 Dispositivo D2: diámetro 0,17; longitud 2,5 cm.

Dispositivo D3: diámetro 0,17; longitud 5,0 cm.

Dispositivo D4: diámetro 0,17; longitud 10 cm.

Dispositivo D5: diámetro 0,28; longitud 2,5 cm.

Dispositivo D6: diámetro 0,28; longitud 5,0 cm.

- 25 Dispositivo D7: diámetro 0,28; longitud 10 cm.

Dispositivo D8: diámetro 0,58; longitud 2,5 cm.

Dispositivo D9: diámetro 0,58; longitud 5,0 cm.

Dispositivo D10: diámetro 0,58; longitud 10 cm.

- 30 Se usan grupos de tres dispositivos de cada tipo para perforar los respectivos grupos de tres viales. Se usan los tres viales de cada grupo para determinar el contenido promedio de aire que ha penetrado en los mismos en función del tiempo, retirando los dispositivos de los viales después de 0, 30, 60, 180 y 360 minutos, respectivamente, sellando el vial y midiendo la concentración residual de SF₆ por medio del cromatógrafo de gases GC 6890 Hewlett-Packard Co., Wilmington, EE.UU., equipado con un inyector de espacio de cabeza Hewlett-Packard Co., Wilmington, EE.UU. y el detector TCD (columna capilar: Chrompack plot de sílice fusionada de 25 m x 0,32 mm con recubrimiento Poraplot Q, Chrompack International BV, Bergen, NL).

- 35 La diferencia hasta el 100% da la cantidad de aire que ha penetrado en el vial. Las figuras 9 a 11 muestran los resultados de los experimentos, indicando que la modificación del diseño de ventilación (diámetro y longitud internos) en el dispositivo de transferencia permite limitar sustancialmente la penetración de aire en el interior del vial con respecto a un dispositivo con una ventilación convencional.

- 40 Ejemplo 2: Medida de la sobrepresión de inyección

Para medir la variación de presión en el interior de un vial tras la inyección de líquido usando los dispositivos de transferencia D2-D10 según el ejemplo 1, se ha usado la siguiente configuración.

- 45 Se une un transductor de presión diferencial calibrado (sensor de presión COBE[®] Ref: n.º 041-500-5003, COBE, Lakewood, EE.UU.) a una aguja 20 G1½ y a continuación se inserta en un vial perforando el tapón de caucho. Se une una jeringa llena con 2 ml de solución salina al conducto de líquido del dispositivo del ejemplo 1, y a continuación se inserta en el vial tal como se describió en el ejemplo 1. El émbolo de la jeringa se mueve a una velocidad constante para permitir una tasa de inyección sustancialmente constante (2 ml/s) en el vial, para un volumen total de 2 ml. Las figuras 10 a 12 muestran la variación de presión en el interior del vial en función del tiempo, para los dispositivos de transferencia de líquido diferentes D2 a D10. Como puede apreciarse por las figuras, se logran sobrepresiones superiores con dispositivos que tienen diámetros menores y longitudes más largas.

Ejemplo 3

Medida de intercambio de gas con dispositivo con tubo de ventilación alterno

Se llenan 6 viales (cada uno con un volumen interno de aproximadamente 11 cm³) con gas SF₆ a temperatura ambiente hasta aproximadamente presión atmosférica y se sellan con un tapón de caucho.

- 5 Se dividen los viales en dos grupos de tres viales cada uno y a continuación se perfora el tapón de cada vial con un dispositivo de transferencia de líquido tal como se indica a continuación en el presente documento:

El dispositivo D1 tal como se definió anteriormente;

- 10 El dispositivo D11: según el dispositivo de la figura 2, derivado del dispositivo D1 insertando un conducto de gas de 0,17 de diámetro y 0,5 mm de longitud en la parte que se extiende radialmente hacia fuera del conducto de gas de D1.

El procedimiento de funcionamiento analítico es el mismo que se describe en el ejemplo 1. Se mide la eficacia del intercambio de gas después de 360 minutos. La tabla 1 muestra los resultados del experimento, indicando que la modificación del diseño de ventilación en el dispositivo de transferencia permite limitar sustancialmente la penetración de aire en el vial con respecto a un dispositivo con una ventilación normal.

- 15 Tabla 1

Dispositivo	% de aire después de 360 minutos de latencia
D1	72%
D11	8%

Medida de la sobrepresión de inyección

Se aplica el procedimiento de funcionamiento según el ejemplo 2 en el dispositivo con el tubo de ventilación del ejemplo 3. La figura 15 muestra la variación de presión en el interior del vial en función del tiempo.

- 20 Ejemplo 4

Medida del intercambio de gas con gas alterno y orificio de ventilación de punta de tubos diferente

- 25 Se llenan 12 viales (teniendo cada uno un volumen interno de aproximadamente 11 cm³) con gas C₄F₁₀ a temperatura ambiente hasta aproximadamente presión atmosférica y se sellan con un tapón de caucho. Se dividen los viales en cuatro grupos de tres viales cada uno y a continuación se perfora el tapón de cada vial con respectivos grupos de tres de los siguientes dispositivos de transferencia de líquido: dispositivo D1, dispositivo D5, dispositivo D6 y dispositivo D7.

El procedimiento de funcionamiento analítico es el mismo que se describe en el ejemplo 1. Se mide la eficacia del intercambio de gas después de 180 min.

- 30 La tabla 2 muestra los resultados de los experimentos, indicando que la modificación del diseño de ventilación en el dispositivo de transferencia permite limitar sustancialmente la penetración de aire en el vial con respecto a un dispositivo con una ventilación normal.

Tabla 2

Dispositivo	% de aire después de 180 minutos de latencia
D1	31%
D5	5%
D6	5%
D7	2%

REIVINDICACIONES

1. Kit farmacéutico para la preparación de un medicamento que comprende:
 - a) un recipiente de dispensación médico (402) que define un espacio interno y que contiene un gas fisiológicamente aceptable en el mismo, y
 - 5 b) un dispositivo de transferencia de líquido (401), que actúa conjuntamente con dicho recipiente para transferir un líquido al interior de o desde dicho recipiente, comprendiendo dicho dispositivo un primer conducto (103, 303) y un segundo conducto (104, 201, 304), permitiendo dicho primer y dicho segundo conducto un contacto fluido entre el espacio interno y un ambiente externo cuando dicho dispositivo actúa conjuntamente con dicho recipiente, en el que:
 - 10 - cuando dicho dispositivo actúa conjuntamente con el recipiente durante un flujo de líquido al interior de o desde dicho recipiente de dispensación, dicho flujo de líquido se efectúa a través de dicho primer conducto mientras que dicho segundo conducto permite un flujo gaseoso libre entre dicho recipiente y un ambiente externo; y caracterizado porque
 - 15 - cuando dicho dispositivo actúa conjuntamente con el recipiente en condiciones de estado estacionario, menos del 20% (v/v) del volumen total de gas contenido en dicho recipiente se intercambia con el ambiente externo durante un periodo de 6 horas;
- 20 2. Kit según la reivindicación 1, en el que dicho recipiente contiene además un precursor de una suspensión de microvesículas llenas de gas en forma de depósito seco.
3. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se intercambia menos del 10% (v/v) de dicho gas.
4. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se intercambia menos del 5% (v/v) de dicho gas.
5. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que cuando dicho dispositivo de transferencia actúa conjuntamente con el recipiente durante un flujo de líquido al interior de o desde dicho recipiente, dicho espacio interno del recipiente está sometido a una presión diferencial con respecto al ambiente externo de menos de aproximadamente 300 mbar.
- 25 6. Kit según la reivindicación 5, en el que dicha presión diferencial es de menos de 200 mbar.
7. Kit según la reivindicación 5, en el que dicha presión diferencial es de menos de 100 mbar.
8. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho segundo conducto comprende medios de filtración para proteger el contenido del vial frente a la contaminación microbiana durante la extracción de líquido.
- 30 9. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho primer conducto del dispositivo de transferencia comprende medios de conexión para conectar el dispositivo de transferencia con un dispositivo externo que contiene el líquido que va a transferirse.
10. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho segundo conducto de dicho dispositivo de transferencia tiene un diámetro de menos de 0,7 mm.
- 35 11. Kit según la reivindicación 10, en el que dicho diámetro es menor que 0,5 mm.
12. Kit según la reivindicación 10, en el que dicho diámetro es menor que 0,4 mm.
13. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho segundo conducto de dicho dispositivo de transferencia tiene una longitud de desde aproximadamente 2,5 mm hasta aproximadamente 400 mm.
- 40 14. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho segundo conducto de dicho dispositivo de transferencia tiene una longitud (l) y un diámetro (d) tal que la proporción l/d está comprendida entre 25 y 600.
15. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho primer conducto comprende medios obturadores para cerrar dicho conducto cuando se retira el inyector de fluido.
- 45 16. Kit según la reivindicación 15, caracterizado porque dichos medios de conexión comprenden un conector de tipo Luer.
17. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el contenido del vial comprende un precursor de una suspensión de microvesículas llenas de gas en forma de depósito seco en contacto con dicho gas fisiológicamente aceptable.

18. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una jeringa llenada previamente con una solución salina.
19. Kit según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho gas fisiológicamente aceptable es un agente diagnóstica y/o terapéuticamente eficaz.

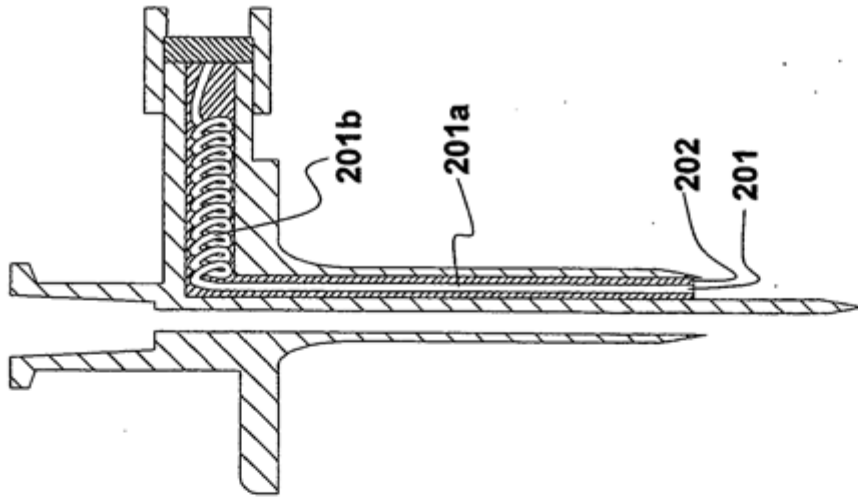


Figura 2

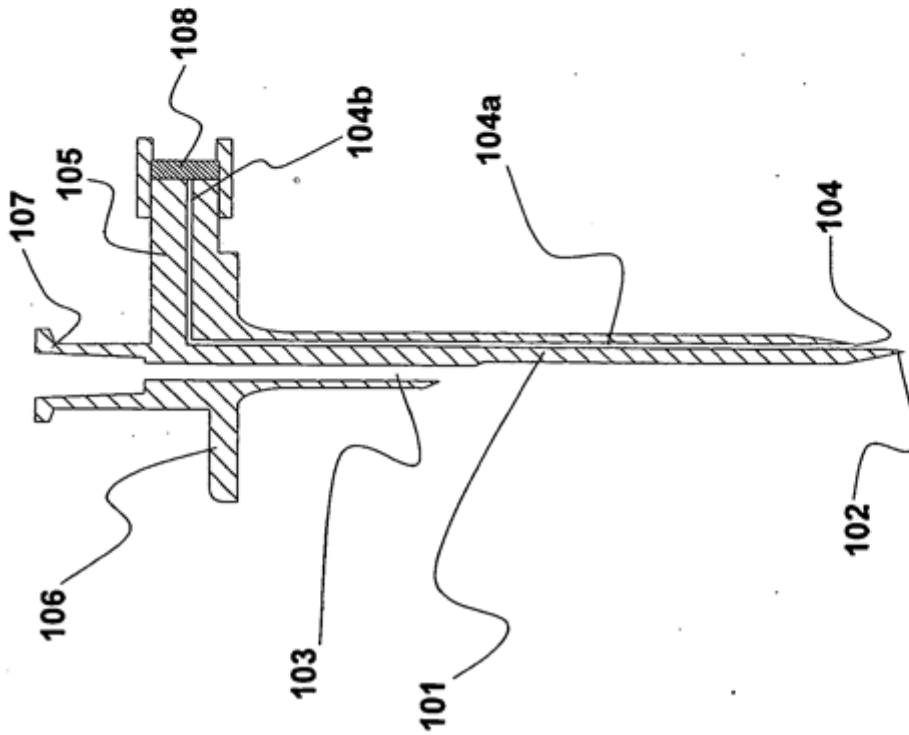


Figura 1

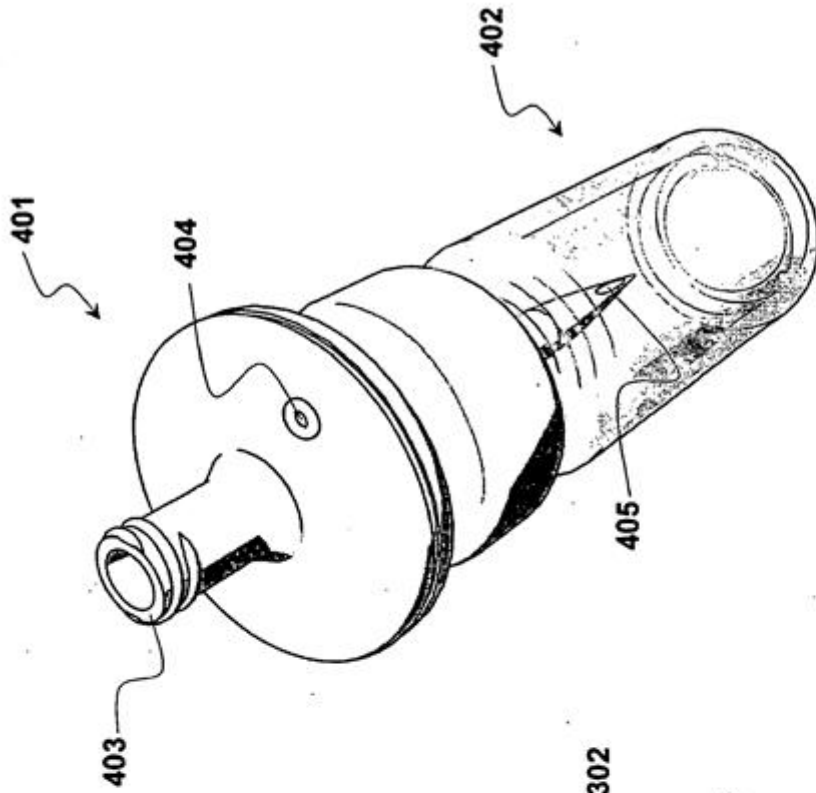


Figura 4

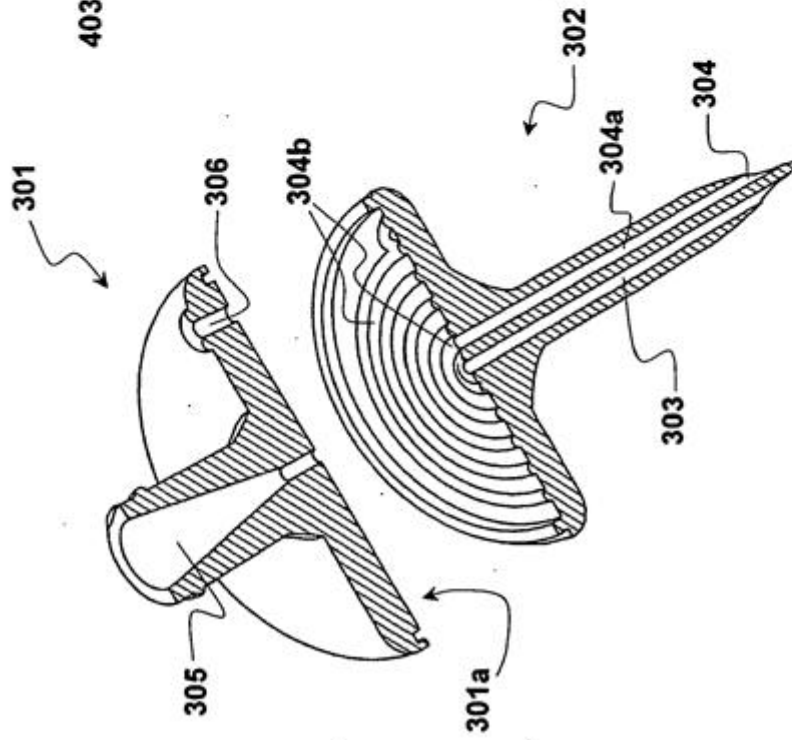


Figura 3

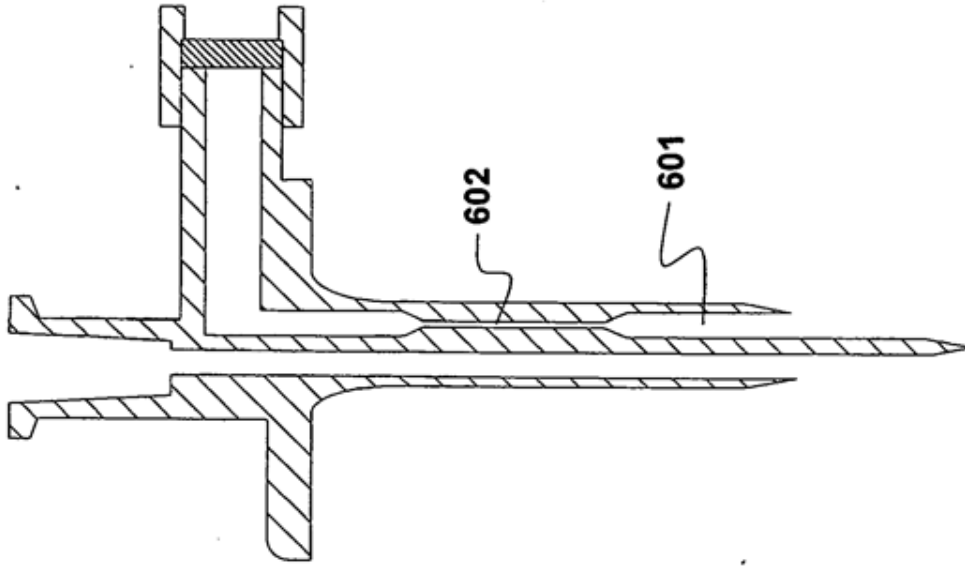


Figura 6

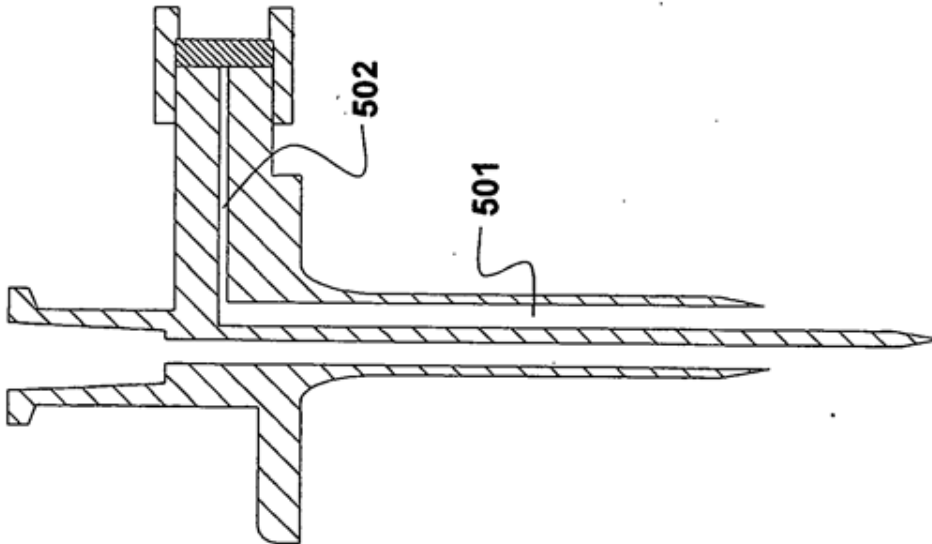


Figura 5

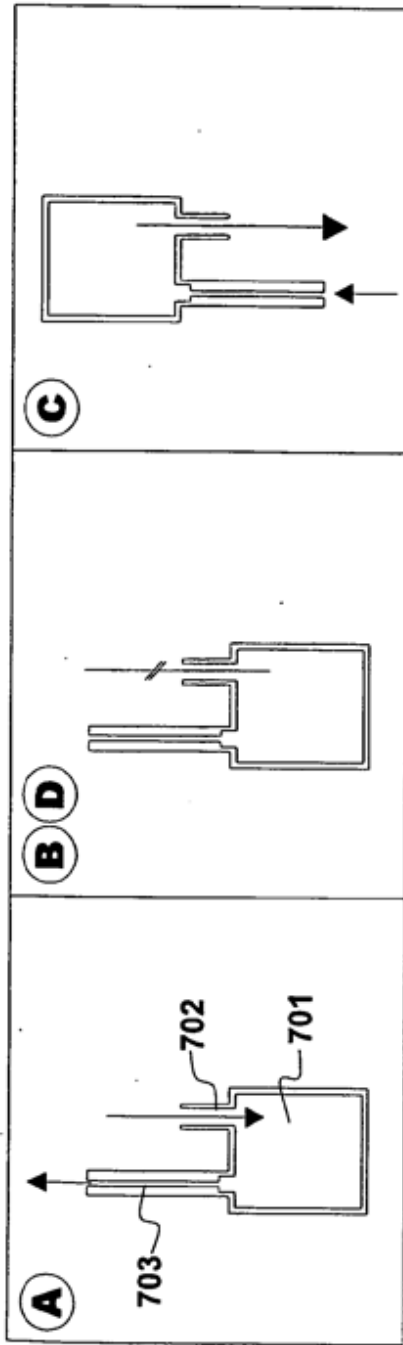


Fig. 7

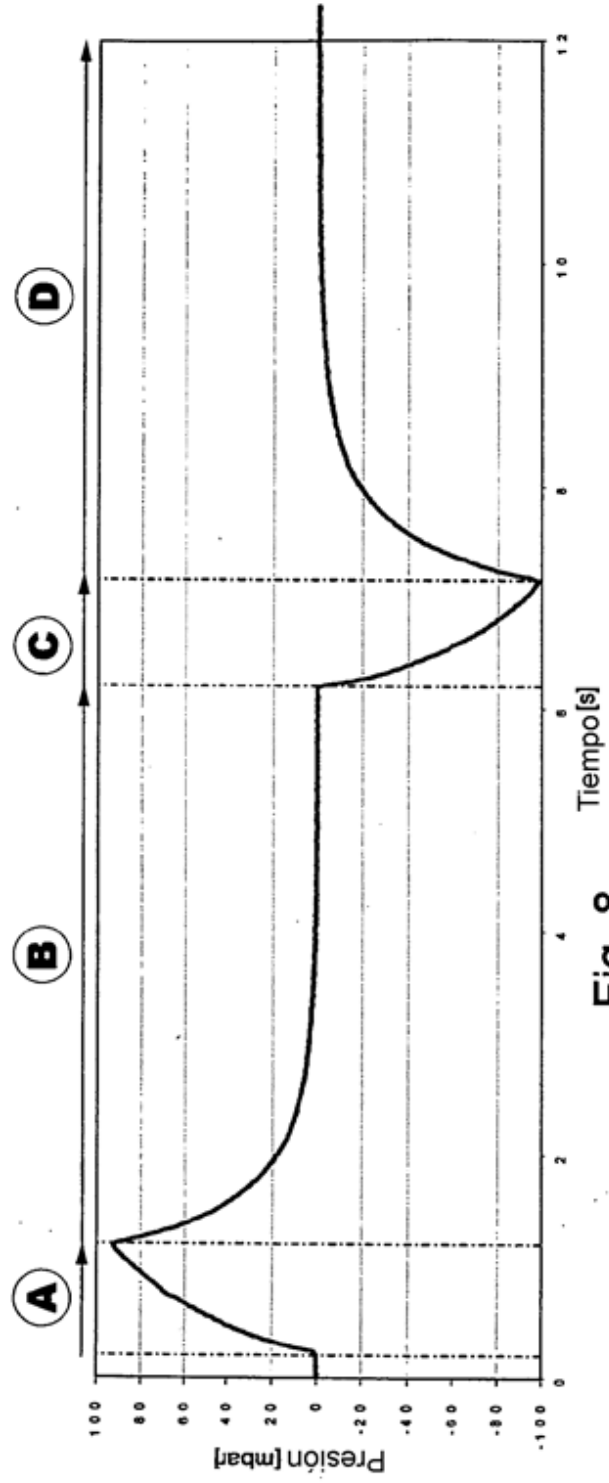


Fig. 8

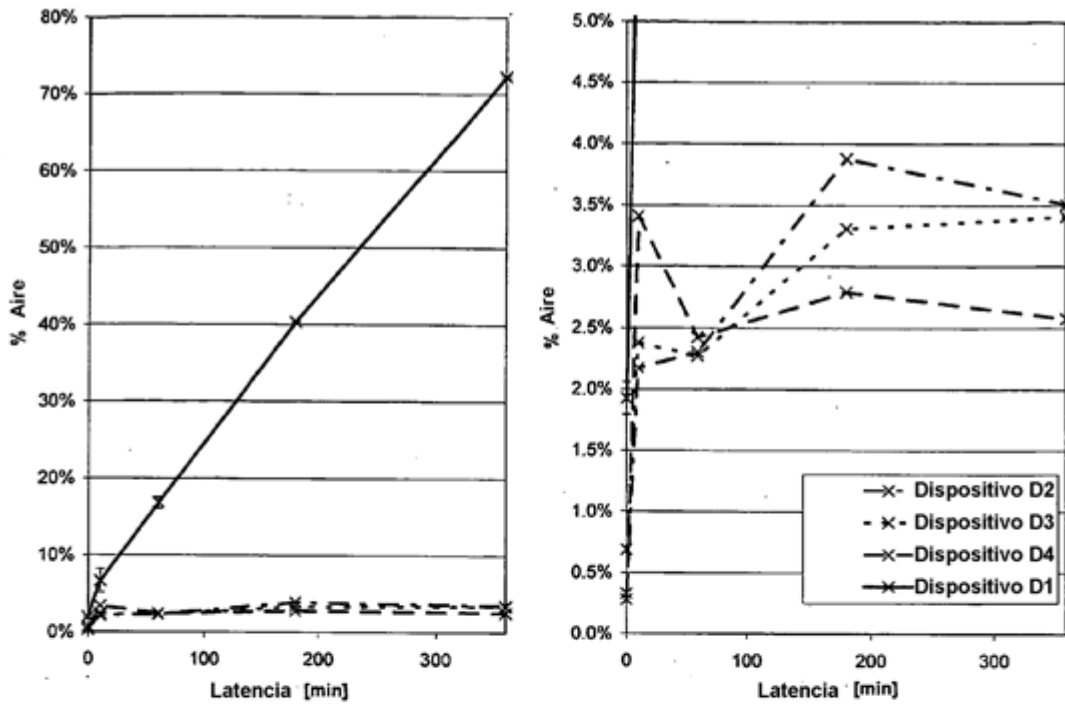


Fig. 9

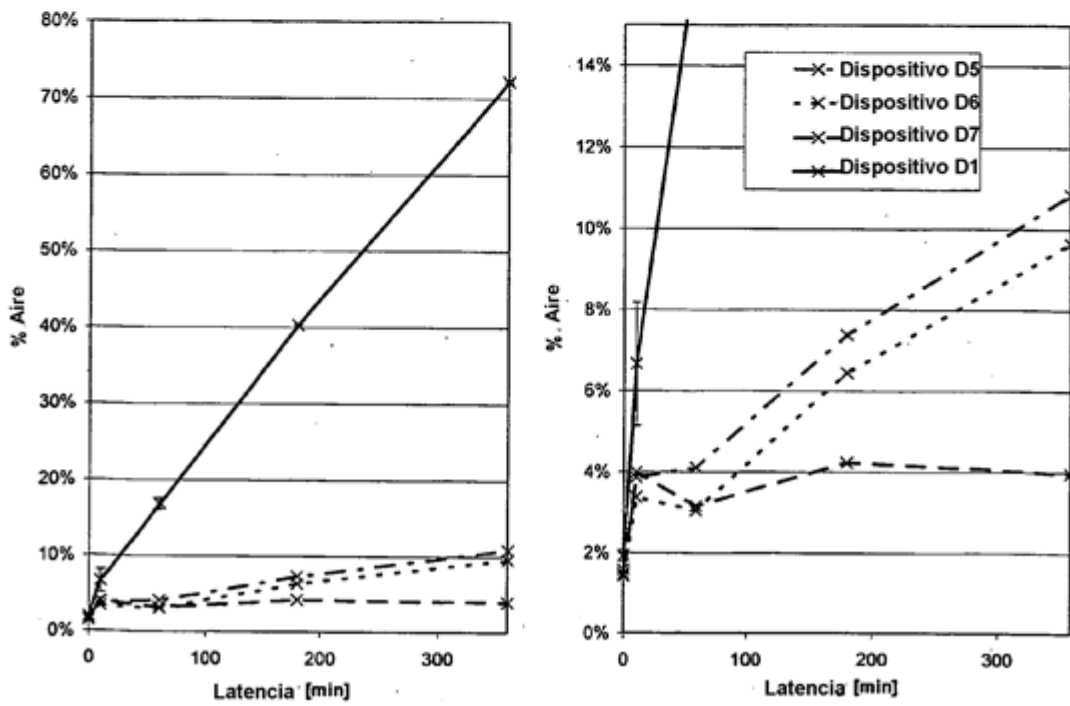


Fig. 10

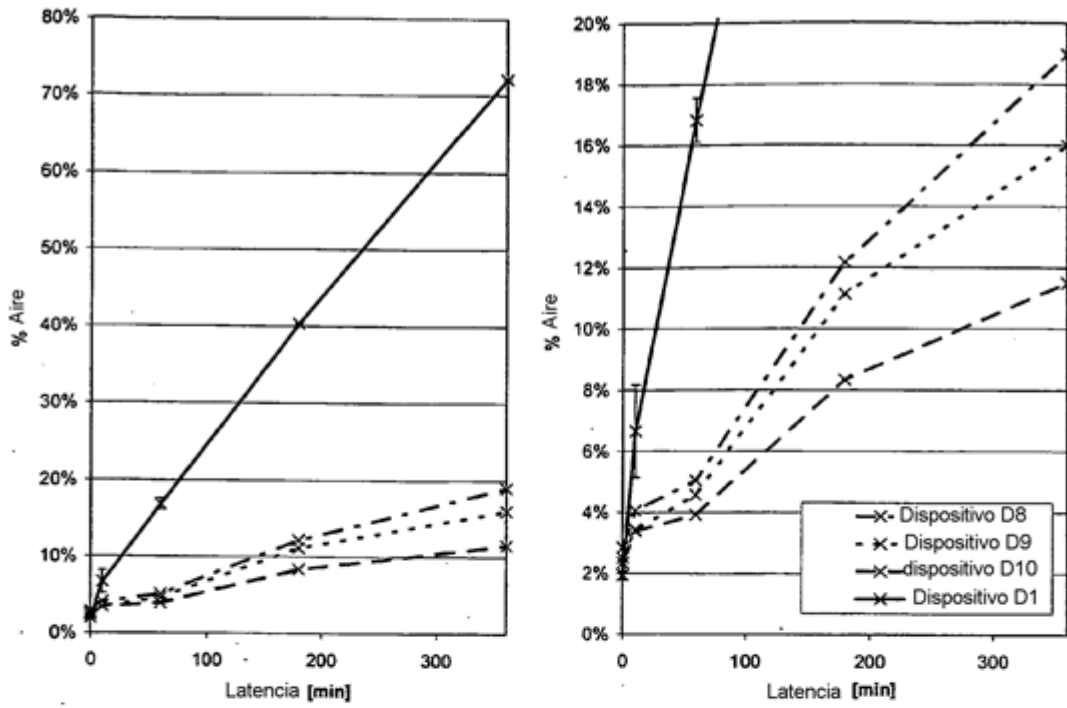


Fig. 11

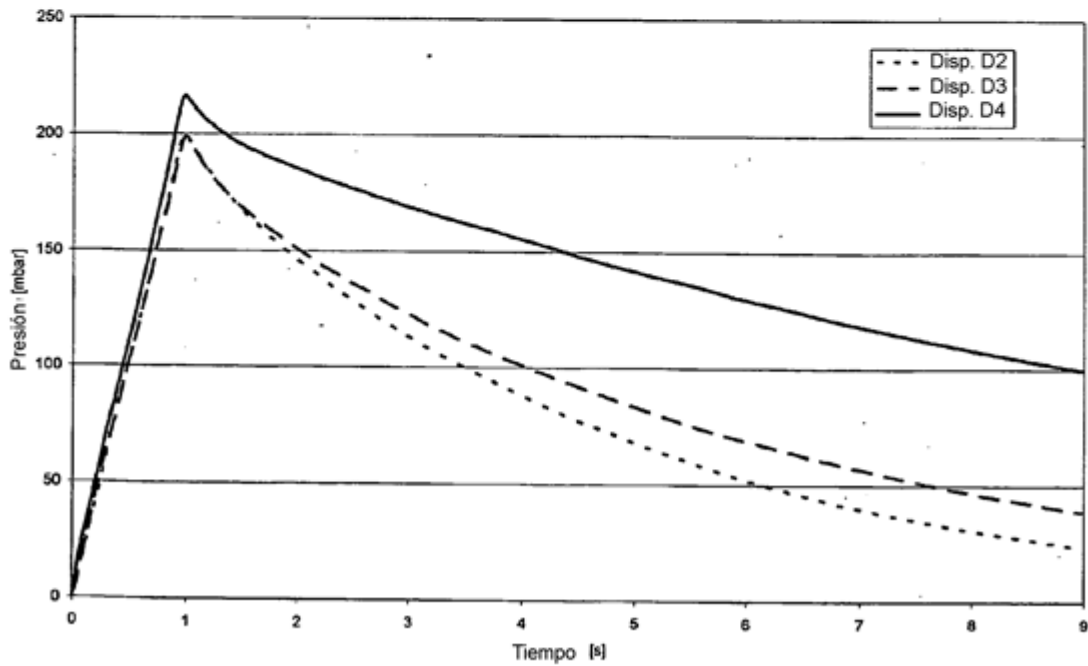


Fig. 12

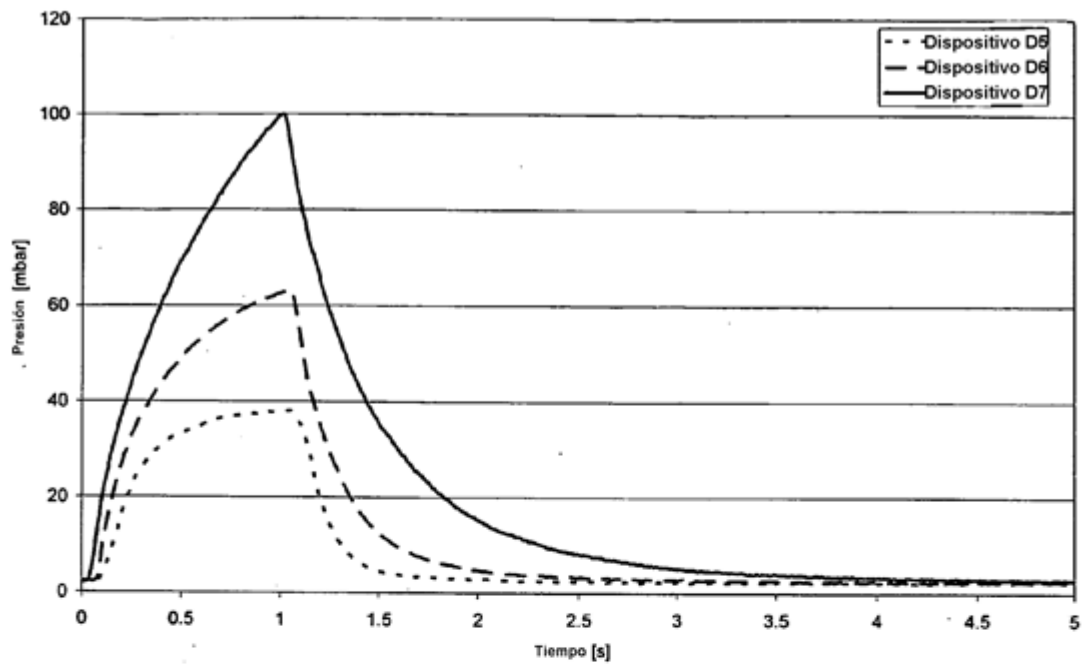


Fig. 13

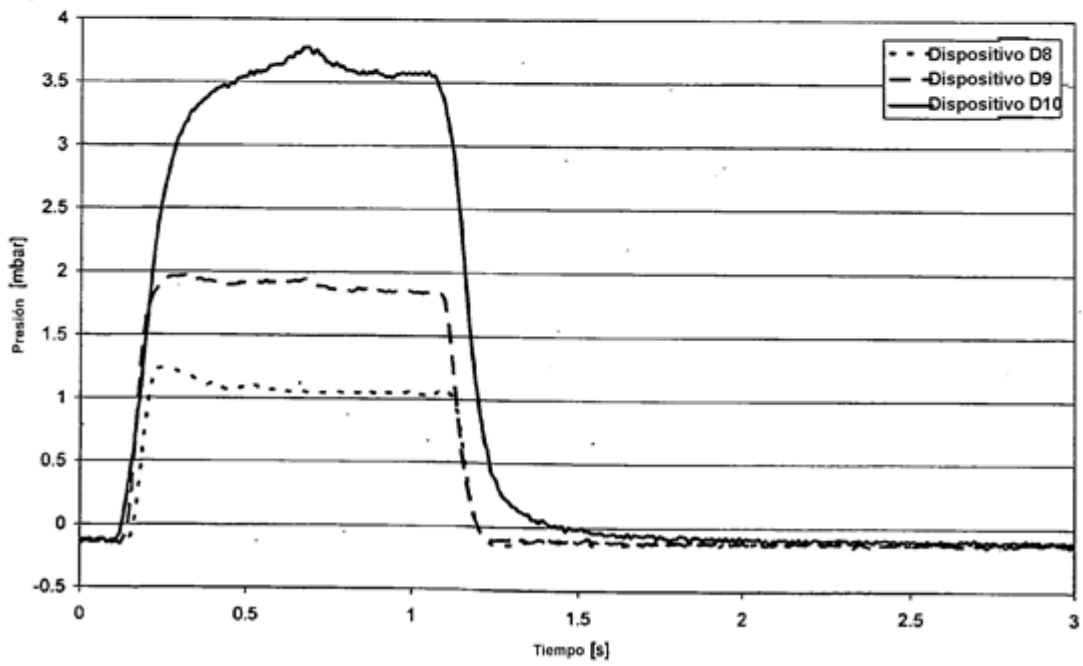


Fig. 14

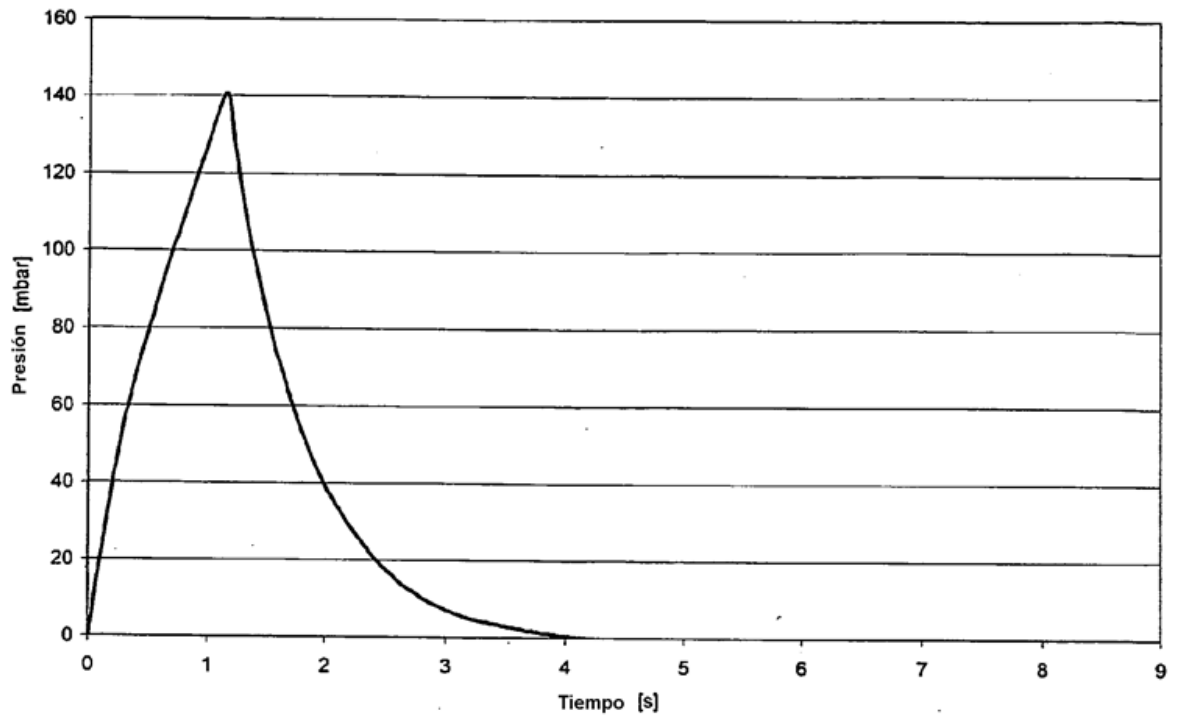


Fig. 15