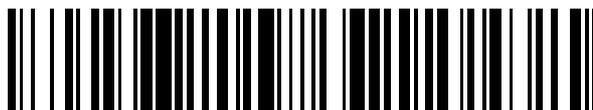


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 656**

51 Int. Cl.:

A61J 1/20 (2006.01)

A61J 1/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2009** **E 09776032 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2016** **EP 2320851**

54 Título: **Un proceso para transferir una sustancia entre sistemas cerrados**

30 Prioridad:

02.08.2008 DE 102008035835

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

18.10.2016

73 Titular/es:

POBITSCHKA, WALTER (100.0%)
Lechfeldtstrasse 7
61350 Bad Homburg, DE

72 Inventor/es:

POBITSCHKA, WALTER

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Nuria

ES 2 586 656 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

La presente invención se refiere a un proceso para transferir una sustancia entre sistemas cerrados, conectándose los sistemas cerrados, a saber, al menos un sistema dador y al menos un sistema de destino, al menos en forma simplemente estéril antes de la transferencia, llegando la sustancia al sistema de destino, separándose en forma estéril el sistema de destino y el sistema dador uno del otro después de la transferencia de la sustancia y compensándose las diferencias de presión que se presentan durante la transferencia de la sustancia.

Además, la presente invención se refiere a un sistema cerrado para transferir una sustancia entre el sistema cerrado y al menos otro sistema cerrado, siendo los sistemas conectables en forma estéril uno a otro y separables en forma estéril uno de otro y presentando éstos medios para la transferencia de la sustancia.

De por sí, en muchos campos de la técnica, particularmente de la técnica médica, es conocido trabajar libre de contaminaciones en sistemas cerrados y en condiciones de la técnica de salas blancas. Un sistema se considera cerrado cuando al menos no puede intercambiar materia con el entorno.

Justamente en la técnica médica existe frecuentemente la necesidad de introducir materia en el sistema cerrado de modo tal que quede excluida cualquier contaminación y pueda realizarse allí el proceso, respectivamente el análisis. Se trata en este caso, p. ej., de preparaciones de poblaciones de células, su criopreservación, como también la toma de muestras para análisis en laboratorio de esas preparaciones manteniendo el carácter de cerrado del sistema.

Del documento US 6022344 ya se conocen técnicas de unión estériles, como el "sterile docking" y el "sterile welding", con las que pueden unirse en forma estéril una a otra y también volver a separarse en forma estéril mangueras de plástico termoplásticas de dos sistemas cerrados. En el caso del "DOCKING" se trata de la realización de cortes bajo acción de la temperatura y de la fusión directa de ambos extremos de dos mangueras de plástico. En el caso del "WELDING" se trata de la separación de la unión, siendo un apriete bajo temperatura para formar una superficie homogénea de la sección transversal y un corte, de modo que se producen dos superficies de corte cerradas. Pero la conexión estéril

puede producirse de manera conocida también independientemente de las técnicas de unión mencionadas previamente, como el "sterile docking" y el "sterile welding", por medio de montaje y soldadura de recipientes y mangueras de plástico bajo condiciones de sala blanca y de medidas de esterilización.

De la práctica se conoce además la extracción de sustancia en una cabina de flujo laminar en la sala blanca mediante jeringa, lo cual es desventajoso debido a la renuncia al carácter de cerrado del sistema.

Un caso de aplicación concreto para materia o una sustancia que deben introducirse en el sistema cerrado se refiere a células madre que se obtienen de la sangre de pacientes por medio del tratamiento de aféresis. Antes de someter a un paciente enfermo de cáncer a la quimioterapia se le extraen células madre. Recién después, el paciente recibe la quimioterapia. Dado que en esa quimioterapia se degradan células madre, se le suministran al paciente más tarde las células madre extraídas.

El tratamiento de aféresis tiene lugar de modo tal que al paciente se le extrae sangre y esta se pasa a un sistema cerrado. En el sistema cerrado actúan fuerzas centrífugas, descomponiéndose la sangre en componentes. Se separan poblaciones de células que contienen células madre para asegurar estas en primer lugar. La sangre restante se le vuelve a suministrar directamente al paciente. Las poblaciones de células separadas son provistas de aditivos, como, p. ej., plasma propio del paciente y plasma ajeno, de acuerdo con el propósito de utilización de aquellas.

Esta sustancia presente como suspensión de células debe hacerse conservable para poder suministrársela más tarde al paciente. La conservación puede realizarse solamente utilizando el compuesto químico dimetilsulfóxido, llamado a continuación DMSO, en una bolsa criogénica para la crioconservación. El compuesto químico DMSO sirve para concentrar el líquido celular en el preparado, para compensar allí diferencias entre distintas presiones osmóticas. De esta manera se protege la sustancia de células madre contra destrucción / reventamiento de las células. La bolsa criogénica se compone, p. ej., de etilenvinilacetato, un plástico que también se abrevia con la denominación abreviada EVA.

Mientras que el preparado de células madre podría continuar tratándose bajo condiciones estériles, la adición del

compuesto químico DMSO representa el punto débil con respecto al mantenimiento del sistema cerrado. Hasta la adición de DMSO mediante un filtro, como se lo conoce del documento DE 101 24 487 A1, no puede evitar que puedan
5 llegar contaminantes, como virus o gases tóxicos, al sistema cerrado. Debido a su agresividad con respecto a plásticos, tampoco es posible que por parte del fabricante se coloque DMSO en sistemas de bolsa y allí se lo someta a un pretratamiento esterilizante. Un almacenamiento del
10 compuesto químico DMSO debe realizarse en cualquier caso por tiempo prolongado en recipientes químicamente inertes, p. ej., vidrio de borosilicato, con cierre resistente a solventes.

15 El documento DE 101 51 343 A1 trata de un sistema de bolsa para la crioconservación de líquidos corporales. Allí ya se transfiere sustancia de una ampolla de vidrio, que se encuentra dentro de un sistema cerrado, a otro sistema cerrado. La transferencia tiene lugar mediante una conexión
20 estéril que se realizó en la producción del sistema cerrado, antes de la transferencia. Allí tiene lugar después de la transferencia una separación estéril bajo eliminación de los sistemas dadores vaciados y previamente llenados en forma estéril. En este sistema de bolsa es
25 desventajoso con respecto a la transferencia el hecho de que no sea posible una dosificación exacta en cuanto al volumen y que no puedan evitarse en forma definida inclusiones de aire dentro de la sustancia a transferir, sino que esto dependa de la habilidad de la persona que
30 manipula la bolsa flexible. No es posible excluir inclusiones de aire en la sustancia y esas pueden influenciar negativamente efectos y resultados de aplicaciones ulteriores, p. ej., procesos de mezcla. Tampoco está asegurada la continuidad de la transferencia.
35 Además, es desventajoso que la única solución para compensar diferencias de presión en el sistema sea evacuar aire excedente al entorno mediante filtros. Como se explicó ya en relación con el documento DE 101 24 487 A1, tampoco un filtro puede evitar que puedan llegar contaminantes,
40 como virus o gases tóxicos, al sistema cerrado.

Partiendo del estado de la técnica conocido previamente, la invención se basa en el objetivo de especificar un proceso y un dispositivo, posibilitándose una transmisión, que es
45 libre de contaminaciones, de una sustancia sin inclusiones de gas entre sistemas cerrados.

El objetivo precedente se consigue en lo que respecta al proceso por medio de las características de la

reivindicación 14. Según ello, el proceso del tipo de que se trata está caracterizado por el hecho de que se compensan las diferencias de presión dentro del sistema cerrado, que durante la transferencia de sustancia se compone de sistemas dadores y tomadores conectados en forma estéril y está unido por flujo en forma estéril a un dispositivo de compensación de presión, captándose, sin contacto con aire del entorno, en el equipo de compensación de presión aire desplazado o gas inerte desplazado y estando estos a disposición en relación con procedimientos de extracción de sustancia bajo evitación de vacío.

El objetivo precedente se consigue en lo que respecta al sistema cerrado, por un lado, por medio de las características de la reivindicación 1, por otro lado, por medio de las características de la reivindicación 1. Según la reivindicación 1, un sistema cerrado del tipo de que se trata se caracteriza porque el sistema comprende un recipiente, porque el recipiente presenta al menos una conexión para conectar en forma estéril a al menos una conexión conectable en forma estéril del otro sistema, porque el recipiente comprende un dispositivo de compensación de presión para compensar las diferencias de presión durante la transferencia dentro de los sistemas cerrados conectados uno a otro en forma estéril, el cual está unido por flujo al recipiente, porque la sustancia es transferible del sistema, particularmente bajo acción de la fuerza gravitatoria, al otro sistema cerrado, estando contenido en el recipiente del sistema un alojamiento en forma de una botella o una ampolla, dentro de la cual se encuentra la sustancia y cuyo cierre apunta, en posición de operación, hacia el piso, comprendiendo los medios para la transferencia de la sustancia una cánula corta para transferir la sustancia, particularmente un líquido, y una cánula larga para suministrar aire o gas inerte y perforando las cánulas en posición de operación el cierre del alojamiento y penetrando esas en el alojamiento y estando la cánula corta unida por flujo a la conexión y abriendo la cánula larga hacia dentro del recipiente y con ello estando también unida por flujo al dispositivo de compensación de presión. Según la reivindicación 3, un sistema cerrado del tipo de que se trata está caracterizado porque el sistema comprende un recipiente, porque el recipiente presenta al menos una conexión para conectar en forma estéril a al menos una conexión conectable en forma estéril del otro sistema, porque el recipiente comprende un dispositivo de compensación de presión para compensar las diferencias de presión durante la transferencia dentro de los sistemas cerrados conectados uno a otro en forma

estéril, el cual está unido por flujo al recipiente, porque en el recipiente del sistema cerrado está dispuesta como medio para transferir la sustancia una jeringa calibrada con un émbolo de ampolla y un cuerpo de ampolla, y porque
5 al menos una parte de la pared del recipiente está conformada flexiblemente de modo tal que la jeringa es accionable al menos parcialmente desde fuera mediante la pared flexible, particularmente mediante un fuelle.

10 Partiendo del documento DE 101 51 343 A1 se ha detectado respecto del proceso primeramente que la compensación de diferencias de presión tiene lugar allí mediante la descarga de aire del sistema de bolsa al medioambiente, aceptándose que a pesar del filtro llegue aire de entorno
15 contaminado al sistema cerrado. Según la invención se ha detectado que de ninguna manera es necesario renunciar a la esterilidad del sistema cerrado, si las diferencias de presión se compensan exclusivamente dentro del sistema. Este reconocimiento se implementa mediante los dos sistemas
20 cerrados según la invención alternativos porque está previsto un dispositivo de compensación de presión que está unido por flujo en forma estéril a al menos un sistema. A ello se añaden las características constructivas de fabricación diferentes de los dos sistemas cerrados
25 alternativos. En otras palabras: de manera ventajosa no se evacúa aire desplazado al aire de entorno, sino que se lo capta en un dispositivo de compensación de presión y allí está a disposición en relación con procedimientos de extracción de sustancia para que no se produzca ningún
30 vacío. Los sistemas cerrados según la invención pueden utilizarse en el lugar de la preparación, p. ej., en el banco de sangre o en el laboratorio de trasplantes, como artículos de un solo uso. Los artículos de un solo uso según la invención estandarizados, producidos en forma
35 industrial enriquecen enormemente el trabajo en forma estéril y amplían las posibilidades de empleo de sustancias. Uno de los dos sistemas cerrados alternativos contiene un sistema dador con una ampolla o botella, cuya abertura apunta hacia el piso. El otro de los dos sistemas
40 cerrados alternativos contiene una jeringa.

La compensación de presión podría tener lugar en todos los lugares donde ocurren cambios de volumen de la sustancia. Por lo general, esto podría ocurrir tanto en el sistema
45 dador como en el sistema de destino. En un caso de aplicación, en el que el sistema dador se compone meramente de una ampolla encamisada en forma estéril con medio de transferencia conectable en forma estéril, la compensación de presión también podría desplazarse completamente al

sistema de destino y podría aceptarse la presión negativa que se produce en el sistema dador, dado que la ampolla vacía se desecha después de separar en forma estéril del sistema de destino.

5

De importancia esencial de la invención es la realización de una transferencia exacta de sustancia en cuanto al volumen, la cual se logra porque la sustancia se transfiere dosificada. Aquí están comprendidos procesos de dosificación semicuantitativos o dosificaciones mediante equipos dosificadores calibrados.

10

Por principio, la sustancia podría transferirse activamente del sistema dador al sistema de destino o extraerse activamente del sistema dador. En lo referente a una dosificación deseada podrían emplearse en este caso jeringas calibradas o carpules. Alternativamente, la sustancia podría llegar al sistema de destino bajo acción de la fuerza gravitatoria. Una dosificación podría tener lugar aquí mediante una cámara de goteo calibrada. Los medios de transferencia, como jeringas, carpules, cámaras de goteo, podrían configurar por su parte sistemas cerrados o ser partes de sistemas cerrados.

15

20

En la realización del proceso podría conectarse en forma estéril el sistema dador a varios otros sistemas de destino. La conexión múltiple del sistema dador a uno o varios sistemas de destino podría ser posible en forma sucesiva o simultánea. De esta manera se posibilita una transferencia de cantidades parciales de sustancia.

25

30

Durante el transcurso del proceso podría ocurrir que el sistema de destino se convierte en sistema dador si la sustancia recibida se transfiere a otro sistema de destino. Esto podría ocurrir o después de una primera conexión y separación en forma estéril o el dispositivo está constituido de modo tal que por la apertura y cierre de cierres de dosificación tiene lugar un cambio de función. Un cierre de dosificación, que primeramente está abierto para recibir sustancia, entre los sistemas dador y de destino se cierra después del llenado del sistema de destino. Si luego se transfiere sustancia del sistema de destino lleno por medio de apertura de otro cierre de dosificación a otro sistema de destino, el sistema de destino lleno tiene ahora una función dadora.

35

40

45

En un sistema dador que sale al mercado en forma de blíster y que luego está disponible directamente para la utilización, la sustancia podría introducirse,

preferentemente bajo condiciones de sala blanca, en forma estéril en el sistema dador que luego se cierra en forma estéril conformando el blíster. En un ejemplo de fabricación sencillo, un recipiente podría llenarse y cerrarse de fábrica bajo condiciones de sala blanca, llegar luego al médico de laboratorio que realiza una unión estéril a un sistema de destino y puede de este modo transferir la sustancia preparada. Un ejemplo de fabricación diferente pero igualmente sencillo prevé producir de fábrica un recipiente sin sustancia, el cual contiene medios para transferir la sustancia -aquí, para extraer- de un sistema dador, p. ej., existente en laboratorio o suministrado.

El sistema cerrado podría ser un sistema dador, un sistema de destino o también un sistema con función dadora y tomadora, y presentar un recipiente para la sustancia. El recipiente separa el entorno del interior del sistema cerrado, en el que ya podría estar contenida la sustancia. El dispositivo de compensación de presión podría estar unido integralmente al recipiente y existir como bolsa de goma. La conexión del dispositivo de compensación de presión podría estar soldada en el recipiente, de modo que no se interrumpe el carácter de cerrado del sistema. Alternativamente, el dispositivo de compensación de presión también podría ser parte integrante del recipiente mediante un proceso de conformado especial.

Los medios para transferir la sustancia podrían comprender al menos una conexión para conectar en forma estéril a al menos una conexión de otro sistema cerrado. En este caso, la conexión podría estar conformada como manguera de plástico termoplástica. Como el dispositivo de compensación de presión, también la conexión al recipiente del sistema podría estar unida integralmente en forma estéril. La conexión, respectivamente la manguera de plástico, podría presentar una longitud que permita conectar y separar en forma estéril múltiples veces. Además, podrían estar previstas varias conexiones, respectivamente mangueras de plástico, para la conexión múltiple a otro sistema cerrado o varios otros sistemas cerrados.

Bajo el punto de vista constructivo, el recipiente del sistema cerrado podría comprender una placa de base. Esta placa de base podría ser de un plástico resistente a la flexión y, p. ej., alojar dispositivos de sujeción y/o puntos de unión que conciernan la conexión. Para que los objetos contenidos en el recipiente sean visibles, el recipiente podría ser transparente al menos en las zonas

flexibles de la pared. La transparencia posibilita, p. ej., la extracción o el llenado de sustancia dosificados y -en un ejemplo de fabricación especial- la ubicación o el montaje de los medios de transferencia dentro del recipiente. Por lo demás, por la transparencia queda por lo menos libre la vista a la cantidad existente de sustancia. Además, el recipiente también podría presentar una placa de cubierta. Entre la placa de cubierta y la placa de base podría extenderse la pared flexible, particularmente el fuelle, o también una envoltura. Sobre la cara inferior de la placa de cubierta podría estar dispuesto un elemento de estabilización que contribuya a la fijación de un alojamiento para la sustancia dispuesto dentro del recipiente durante el transporte. Los dispositivos de sujeción podrían estar asignados a la placa de base y/o la de cubierta y ejercer la función de espaciador o estabilizador mediante la función de sujeción.

Una variante particularmente amigable para manipular el recipiente conformado al menos parcialmente flexible consiste en que la pared flexible está conformada en forma de fuelle. Este fuelle podría deformarse fuertemente en todas las direcciones debido al material extremadamente resistente al desgarre y delgado que, aparte de ello, también podría ser extensible. La deformación es reversible. Debido al reducido espesor de material pueden agarrarse objetos que se encuentran en el interior del recipiente, se los puede unir unos a otros o posicionar, o manipular de alguna otra manera. Debido al movimiento de agarre es particularmente importante que la pared comprenda al menos dos zonas opuestas flexibles. En lo referente a la producción del recipiente, el fuelle podría estar soldado o pegado en forma sellante a la placa de base y a la placa de cubierta.

Una forma de fabricación subsecuente del sistema cerrado ya prevé una unión estéril de fábrica de sistemas cerrados. Esto concierne particularmente a la unión de un sistema dador y un sistema dador y de destino para formar un sistema completo. Concretamente, el sistema dador podría estar conectado en forma estéril a un sistema dador y de destino cerrado en el sentido de un equipo dosificador y configurar un sistema completo. Se entiende que un sistema completo también puede contener más de dos sistemas cerrados. Existe la posibilidad de que después del vaciado del sistema dador este se separe en forma estéril y se lo elimine, o en el caso de extracción de cantidades parciales se lo emplee en otro lugar. La separación sucesiva puede llevarse a cabo en cualquier sistema con función dadora,

con tal que el sistema dador precedente esté vaciado completamente o según deseo.

5 Los sistemas cerrados operados por gravedad y sin función dosificadora son por lo general sistemas puramente dadores. La sustancia se transfiere del sistema dador bajo acción de la fuerza gravitatoria al otro sistema cerrado. En este caso, el sistema dador podría presentar un recipiente, en el que está contenida la sustancia y cuya conexión apunta, 10 en la posición de operación, hacia el piso.

Según un primer ejemplo de fabricación muy sencillo del sistema cerrado, el recipiente propiamente dicho podría conformar el alojamiento para la sustancia y, p. ej., 15 existir como bolsa flexible colapsante. Este ejemplo de fabricación posibilita una producción y un almacenamiento económicos de sustancias, como soluciones de preparación, en el lugar de la utilización manteniendo el carácter cerrado de los sistemas.

20 En el primer ejemplo de fabricación, la conexión podría, por un lado, abrir hacia dentro del recipiente, particularmente penetrar mínimamente en la sustancia y estar provista allí de un cierre que pueda volver a 25 cerrarse. Por otro lado, la conexión podría salir del recipiente y soldarse o ya estar soldada en forma estéril con su extremo libre a otro sistema.

30 La posibilidad de volver a cerrar el extremo de la conexión que penetra en la sustancia posibilita la extracción parcial de sustancias, como, p. ej. soluciones de preparación; esto por supuesto observando la conexión y desconexión en forma estéril. Para el primer ejemplo de fabricación es de importancia particular la conformación 35 del cierre como cierre de trinquete de material sellante, que está equipado con un puente de fijación y es accionable mediante la pared flexible del recipiente. El puente de fijación sirve para evitar que el cierre se pierda. El cierre se encarga de que, antes de que se haya realizado 40 una conexión en forma estéril, la sustancia no llegue a la conexión y, dado el caso, se contamine. El material del recipiente existente como bolsa es blando, pero suficientemente resistente como para no dañarse en la manipulación del cierre.

45 Bajo el punto de vista constructivo, el recipiente también podría comprender en su forma de bolsa una placa de base, a través de la cual la conexión está pasada en forma sellada. El dispositivo de compensación de presión podría estar

dispuesto de modo tal que abre hacia la zona del recipiente
llenada con aire, respectivamente gas inerte, que en
posición de operación apunta siempre hacia arriba.

5 Según la variación sencilla y particularmente económica del
primer ejemplo de fabricación del sistema cerrado podría
estar previsto un cierre dosificador accionable
ventajosamente desde fuera para que puedan extraerse al
menos cantidades parciales estimadas.

10

Una variante apropiada del primer ejemplo de fabricación
para la transferencia exacta en cuanto a volumen consiste
en que el sistema dador existente como bolsa ya está unido
en forma estéril de fábrica a un sistema dador / de destino
15 en forma de una cámara de goteo calibrada y conforma con
ese un sistema completo. De esta manera, el equipo
dosificador está contenido en el sistema completo como
sistema cerrado independiente, el cual también está operado
por gravedad. También aquí, al sistema dador le podría
20 estar asignado un cierre dosificador. También es concebible
un sistema completo que además del sistema dador y del
equipo dosificador con función combinada dadora y de
destino también contenga otros sistemas de destino
cerrados. Pero en cualquier caso rige también la unión en
25 forma estéril de fábrica entre los sistemas como una etapa
de proceso temporalmente previa a la transferencia de
sustancia.

El recipiente puede presentar en tamaños de envase más
30 grande un volumen entre 30 ml a 1000 ml. En el caso de
pequeñas cantidades, los denominados "minibags" alcanzan un
volumen entre 10 ml a 30 ml. Estos "minibags" están
previstos para el uso único y pueden contener en cada caso
la cantidad máxima necesaria de sustancia para la
35 preparación proyectada.

Un segundo ejemplo de fabricación particular del sistema
cerrado consiste en que está conformado como equipo
dosificador operado por gravedad. Para ello podrían estar
40 previstas para el sistema al menos dos conexiones que
comprenden una entrada y una salida que en operación apunta
hacia abajo. Como recipiente del sistema podría estar
prevista una cámara de goteo calibrada, en la que la
sustancia está contenida al menos temporariamente. La
45 sustancia se suministra de un sistema dador a través de la
entrada y se evacúa a un sistema de destino a través de la
salida. A la entrada y/o a la salida les podría estar
asignado un cierre dosificador. Para el carácter de cerrado
del sistema es importante que la entrada y la salida estén

dispuestas selladas en la cámara de goteo. Por ejemplo, la cámara de goteo podría utilizarse por medio de una placa de base, una placa de cubierta y una camisa de plástico transparente entre la placa de cubierta y la de base. En esta conformación de recipiente, la conexión del dispositivo de compensación de presión podría abrir sellada hacia dentro de la cámara de goteo particularmente a través de la placa de cubierta.

La cámara de goteo calibrada con las dos conexiones conectables en forma estéril forma en el segundo ejemplo de fabricación un sistema cerrado en el sentido de un equipo dosificador operado por gravedad que es tanto sistema dador como de destino. Es conveniente que el sistema dador para el equipo dosificador operado por gravedad descrito previamente también evacúe bajo acción de la fuerza gravitacional la sustancia a la cámara de goteo calibrada, después de conectar en forma estéril las conexiones. Mediante el cierre de dosificación en la entrada podría regularse la cantidad de la sustancia proveniente del sistema dador.

Un tercer ejemplo de fabricación del sistema cerrado que también está basado en el principio de la gravedad prevé disponer en el recipiente del sistema dador un alojamiento en forma de botella o ampolla, dentro de las cuales se encuentra la sustancia y cuyo cierre apunta, en posición de operación, hacia el piso. Según una fabricación constructiva preferida, el alojamiento podría estar fijado a una placa de cubierta del recipiente. Sobre la cara externa de la placa de cubierta podría estar previsto un anillo, de modo que el recipiente puede colgarse como un dispositivo de infusión por goteo. En una placa de base opuesta a la placa de cubierta podría estar soldada la conexión.

En el tercer ejemplo de fabricación de que se trata, los medios para transferir la sustancia podrían comprender una cánula corta para la salida de la sustancia, particularmente un líquido, y una cánula larga para el suministro de aire o gas inerte. Las cánulas podrían perforar, en posición de operación, el cierre del alojamiento y penetrar en el alojamiento.

En una variante sencilla del tercer ejemplo de fabricación podría estar en posición de operación solo la cánula corta unida por flujo a la conexión conectable en forma estéril. En este caso, una pieza de unión en forma de manguera de plástico conectada a la cánula corta podría penetrar en una

manguera de plástico, que es más grande en lo que respecta al diámetro, de la conexión. La conexión está soldada a la placa de base del recipiente y la manguera de plástico unida a la cánula corta atraviesa sellada una abertura de paso en la placa de base. La cánula larga abre hacia el recipiente, que está equipado con un fuelle y al cual está conectado el dispositivo de compensación de presión. En la posición de reposo, el fuelle está extendido y aloja las dos cánulas. Un dispositivo de sujeción impide que las cánulas perforen el cierre del alojamiento. Para la fijación del dispositivo de sujeción puede aprovecharse el conformado del alojamiento; el dispositivo de sujeción puede apoyarse además sobre la placa de base. El dispositivo de sujeción podría existir, según una forma de fabricación constructiva preferida que es particularmente amigable para manipular, en forma de manguito flexible hendido. Mientras las cánulas no se encuentran en uso están dispuestas en el dispositivo de sujeción que protege la pared flexible del recipiente, el fuelle, contra perforación. El manguito se apoya en el estado de reposo, por un lado, contra la placa de base del recipiente, por otro lado, contra los hombros del alojamiento. En posición de operación, el manguito se manipula desde fuera mediante el fuelle, rodea entonces el cuerpo de ampolla y las cánulas perforan el cierre. El fuelle del recipiente se comprime en este caso.

En esta variante, el volumen del alojamiento podría estar predeterminado, de modo que puede estimarse la cantidad extraída. La disposición de un cierre de dosificación en la conexión mejora la dosificación exacta en cuanto a volumen y tiempo de la cantidad destinada para el otro sistema cerrado.

Una variante algo más complicada del tercer ejemplo de fabricación con posibilidad de dosificación más precisa prevé que el recipiente comprenda una cámara de goteo calibrada. Esta cámara de goteo podría estar soldada directamente a la placa de base del recipiente y ser, con correspondiente sellado y esterilidad de todas las conexiones y piezas de unión, parte del sistema dador. Ambas cánulas -tanto la cánula larga como la corta- están unidas por flujo a la cámara de goteo mediante piezas de unión. A la cánula corta podría estarle asignado dentro del recipiente un cierre de dosificación que es accionable mediante el fuelle. De la cámara de goteo podría salir la conexión para conectar a otro sistema, la cual en posición de operación apunta convenientemente hacia el piso.

Pero alternativamente a una cámara de goteo adosada por soldadura también podría estar conformado un sistema completo construido en forma estéril de fábrica y compuesto por un sistema dador y un equipo dosificador en el sentido de una combinación de sistema dador y de destino. En este caso, la cánula larga también podría abrir directamente hacia dentro del dispositivo de compensación de presión. Ventajosamente está previsto en esta alternativa solo un dispositivo de compensación de presión que asegura la compensación de presión en el recipiente y en el alojamiento del sistema dador, así como en la cámara de goteo calibrada de los sistemas dador y de destino -en pocas palabras, en todas las partes del sistema completo cerrado.

Finalmente se abre naturalmente la posibilidad de conectar la conexión del sistema dador según el tercer ejemplo de fabricación ulteriormente en forma estéril a un equipo dosificador según el segundo ejemplo de fabricación operado por gravedad. También aquí, al sistema dador le podría estar asignado un cierre dosificador.

Alternativamente a un sistema cerrado operado por gravedad según los primeros tres ejemplos de fabricación, un cuarto ejemplo de fabricación trata, en forma muchas variantes, de un sistema cerrado con empleo de una jeringa calibrada con un émbolo de ampolla y un cuerpo de ampolla como medios para transferir en forma activa y dosificada la sustancia.

La aplicación de fuerza puede realizarse en forma manual por parte del usuario. Pero la jeringa también puede aportarse a un sistema de bombeo electromotriz conocido de por sí, en el que la dosificación puede programarse en forma precisa en cuanto tiempo y volumen.

Por un lado, la jeringa podría llenarse dentro de un recipiente desde un alojamiento que contiene la sustancia, por otro lado, el cuerpo de ampolla de la jeringa podría ya estar lleno con sustancia o finalmente llenarse con sustancia de otro sistema dador por medio de succión de la jeringa. El cuerpo de ampolla de la jeringa conforma simultáneamente un alojamiento generalmente temporario para la sustancia, dado que la transferencia se lleva a cabo mediante la jeringa. Mediante la pared al menos parcialmente flexible del recipiente, particularmente mediante su fuelle, la jeringa podría ser accionable desde fuera.

El sistema que comprende la jeringa podría tener una función dadora y de destino que se superpone si el llenado de sustancia y la salida de sustancia tienen lugar en el mismo sistema.

5

Según una variante del cuarto ejemplo de fabricación, la jeringa podría estar dispuesta dentro del recipiente y ser accionable desde fuera mediante una pared al menos parcialmente flexible del recipiente, particularmente mediante su fuelle. Aparte de la jeringa, también podría estar dispuesta una cánula que también puede manipularse mediante el fuelle. Primeramente se confeccionaría la jeringa con la cánula. Luego se perforaría el tapón perforable del alojamiento y se cargaría la jeringa, o sea, se llenaría dentro del sistema con sustancia. A continuación se retiraría la cánula, y la jeringa cargada se uniría con una pieza de unión en forma de una pieza de conexión con forma tubular a la conexión orientada hacia el sistema de destino. Finalmente se presionaría el émbolo de ampolla hacia dentro del cuerpo de ampolla, de modo que la sustancia fluye a la conexión y al sistema de destino conectado en forma estéril.

La pieza de unión también podría existir en forma de una tubería interna. La tubería interna podría penetrar, en el estado de reposo, a través de una abertura de pasaje del recipiente, en la conexión y estar enrollada en forma espiralada dentro del recipiente. En este caso, la tubería interna penetra primeramente en la manguera de plástico solo tanto que esta es conectable sin impedimentos a la conexión del otro sistema cerrado. La tubería interna podría presentar una sección transversal más pequeña que la conexión, respectivamente la manguera de plástico, que conduce al otro sistema cerrado, de la conexión, y estar hecha de un material rígido flexible con una superficie deslizante. Como material podría considerarse, p. ej., polipropileno. El extremo libre, que penetra en el recipiente, de la tubería interna podría unirse a la jeringa para ponerse en operación.

40

Esta forma de fabricación con tubería interna posibilita una ubicación precisa del extremo libre de la tubería interna en el otro sistema y puede servir tanto para la entrega de la sustancia como para la extracción de la sustancia. Mediante la pared flexible del recipiente podría realizarse el avance de la tubería interna mediante la conexión conectada en forma estéril a un determinado punto de extracción en el otro sistema cerrado. En el caso de la extracción de sustancia, la sustancia extraída podría

45

concernir a muestras de sangre o de cordón umbilical que deben ponerse a disposición para el laboratorio. En el laboratorio debe determinarse el estado del preparado y la compatibilidad para el paciente. Mediante la jeringa en la tubería interna se extrae la muestra del otro sistema y se la introduce en el primer sistema estéril en un alojamiento -aquí, mediante los movimientos de succión y expulsión de la jeringa a través de una cánula y del tapón perforable de una ampolla preferentemente evacuada. Después de "recuperar" la tubería interna al primer sistema mediante el fuelle puede llevarse a cabo la separación del sistema de extracción. Al transferir una sustancia que se encuentra en el alojamiento del recipiente al otro sistema cerrado se realiza primeramente la unión entre la jeringa y la cánula, con ello se recibe la sustancia, luego se retira la cánula y se une la jeringa a la tubería interna, cuyo extremo libre en el sistema de destino ya se posicionó. Con el movimiento de émbolo se transporta la sustancia al lugar de destino mediante la tubería interna. Después de la transferencia, la tubería interna se retorna tirando al primer sistema mediante las mangueras de plástico conectadas de ambos sistemas y los sistemas se separan en forma estéril.

Como ya se mencionó previamente, el cuerpo de ampolla de una jeringa podría según otra variación del cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado conformar al mismo tiempo el alojamiento para la sustancia. En este caso, el cuerpo de ampolla podría según otra variante del cuarto ejemplo de fabricación estar apoyado en un dispositivo de sujeción sobre la placa de base y presentar una conexión en forma de una manguera de plástico que atraviesa en forma sellada la placa de base y sirve para conectar en forma estéril a otro sistema. Aquí, el cuerpo de ampolla ya podría estar llenado antes con la sustancia.

Otra variación del cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado aplicado a la jeringa prevé asignar al cuerpo de ampolla una cánula con un cierre de cánula que puede abrirse y cerrarse mediante la pared flexible del recipiente. Un vaciado y llenado más rápido del dispositivo de compensación de presión de acuerdo con el volumen de gas variable en el recipiente se logra si el recipiente comprende dos cámaras con dos piezas de unión para preferentemente un dispositivo de compensación de presión o también dos pequeños dispositivos de compensación de presión separados. En este caso, la primera cámara podría contener el émbolo de ampolla y la segunda cámara podría contener el cuerpo de ampolla con la cánula y el cierre. A

diferencia de otros ejemplos de fabricación, en los que la conexión está soldada en una placa de base, la segunda cámara del recipiente podría conformar aquí por sí misma, en el extremo opuesto a la primera cámara para el émbolo de ampolla, la conexión para conectar en forma estéril a la conexión de otro sistema cerrado.

El otro sistema cerrado, aquí el sistema dador, podría existir en el ejemplo de fabricación de que se trata aquí en forma de una ampolla que contiene la sustancia. Esa ampolla podría presentar, por su lado, un encamisado de plástico con una conexión para conectar en forma estéril la conexión del recipiente, respectivamente de la segunda cámara, en pocas palabras, de la conexión del primer sistema cerrado. La ampolla encamisada con conexión conectable en forma estéril conforma por sí misma un sistema cerrado y podría ser, con respecto a sustancias agresivas, de vidrio de borosilicato y estar equipada con un tapón perforable de elastómero. Al final, la cánula de la jeringa del sistema cerrado se mueve hacia la ampolla por medio de las conexiones unidas, el émbolo de ampolla se presiona hacia dentro del cuerpo de ampolla y se inyecta aire o gas inerte en la ampolla después de perforar el tapón de elastómero. Con ello, el contenido de la ampolla se encuentra bajo presión y es posible una dosificación fina en la extracción de la sustancia. El émbolo de ampolla se extrae ahora del cuerpo de ampolla succionando la sustancia y ambos sistemas se separan en forma estéril. El sistema cerrado que ahora está llenado está a disposición como sistema dador para una nueva unión estéril a un sistema de destino.

En otra variante del cuarto ejemplo de fabricación, el émbolo de ampolla y el cuerpo de ampolla podrían estar unidos por flujo. El émbolo de ampolla podría presentar una conexión conectable en forma estéril a otro sistema dador cerrado. Adicionalmente podría estar previsto un cierre de dosificación. La conexión podría existir como manguera de plástico que llega hasta dentro del émbolo de ampolla. El cuerpo de ampolla podría presentar opuesto al émbolo de ampolla una conexión conectable en forma estéril a un sistema de destino cerrado que también está provisto de un cierre de dosificación.

Para succionar sustancia del sistema dador se cierra la conexión del cuerpo de ampolla, se abre la del émbolo de ampolla y este último se mueve hacia fuera del cuerpo de ampolla. En este caso, la sustancia fluye del sistema dador al sistema de destino que en esta situación se representa

por la jeringa. Para transmitir la sustancia succionada al sistema de destino, el cierre de dosificación se cierra del lado correspondiente al émbolo de ampolla y se lo abre del lado correspondiente al cuerpo de ampolla. El émbolo de ampolla se desplaza hacia dentro del cuerpo de ampolla y de este modo la sustancia está transferida al sistema de destino. En esta situación, la jeringa es el sistema dador. Otra posibilidad de aplicación ventajosa se obtiene si el cuerpo de ampolla se convierte en recipiente de mezcla, respectivamente en sistema de destino desde ambas direcciones. Esto puede producirse al tener lugar un llenado solo parcialmente mediante el émbolo de ampolla, es decir que el émbolo de ampolla no se lleva a la posición de introducción máxima. Si luego se cierra el cierre de dosificación correspondiente al lado del émbolo de ampolla y se abre el cierre de dosificación correspondiente al lado del cuerpo de ampolla y se desplaza hacia fuera el émbolo de ampolla introducido hasta la mitad, tiene lugar una succión de sustancia del sistema dador conectado en forma estéril por el lado correspondiente al cuerpo de ampolla. En la jeringa se encuentran entonces en forma proporcional dos sustancias diferentes que se transfirieron en forma estéril desde ambas direcciones y que entonces pueden adicionarse como mezcla a otro sistema de destino. El sistema cerrado descrito precedentemente representa una solución particularmente elegante para el trabajo de laboratorio que de este modo no requiere otros recipientes de mezcla.

De particular ventaja en esta variante del cuarto ejemplo de fabricación es también la conformación economizadora de espacio del recipiente, el cual se compone de una combinación de envoltura en la zona del cuerpo de ampolla y de un fuelle en la zona del émbolo de ampolla. De esta manera, el sistema cerrado con la jeringa puede sujetarse mejor en una bomba de jeringa conocida de por sí, dado que el recipiente está reducido a un mínimo. El desplazamiento subsecuente de la sustancia está asegurado continuamente por el cambio de succión y expulsión. La conexión operativa de la jeringa con una bomba de jeringa posibilita que la transferencia de la sustancia sea realizable automáticamente en instantes de tiempo preajustados.

Un desarrollo ulterior de la variante, que se describió previamente, del cuarto ejemplo de fabricación consiste en que un sistema completo está conformado con un sistema dador según el segundo ejemplo de fabricación. El sistema dador presenta aquí un alojamiento en forma de una ampolla que en estado de operación apunta con la abertura hacia el

piso. Al tirar del émbolo de ampolla de la jeringa hacia fuera se succiona sustancia del sistema dador y se llena el cuerpo de ampolla. La jeringa es en este caso un sistema de destino. En la transferencia de la sustancia a otro sistema de destino, la jeringa es entonces un sistema dador. El sistema completo ya podría estar producido de fábrica y los sistemas dador y dador / de destino combinado podrían estar conectados en forma estéril mediante una pieza de unión que llega hasta la punta del émbolo de ampolla.

Un sistema completo también podría estar formado por el hecho de que dos sistemas dadores están conectados a una jeringa y mediante la jeringa se extrae, por una parte, sustancia de un sistema dador mediante el émbolo de ampolla, por otra parte, se extrae sustancia del otro sistema dador mediante el cuerpo de ampolla. En la jeringa podría ocurrir luego la mezcla y la nueva sustancia podría transferirse a otro sistema de destino después de separar y volver a unir en forma estéril.

Independientemente de cómo está formado el recipiente que rodea la jeringa en el sistema cerrado, la jeringa podría ser sujetable junto con el recipiente en una bomba de jeringa convencional. Con ello, la transferencia de la sustancia es realizable automáticamente en instantes de tiempo preajustados.

Otra variante del cuarto ejemplo de fabricación prevé la jeringa nuevamente como recipiente de mezcla. Al cuerpo de ampolla se succionan sustancias de sistemas dadores cerrados mediante un cierre de múltiples vías. Esto naturalmente no se lleva a cabo hasta el llenado completo del cuerpo de ampolla. Después de que las sustancias -p. ej., plasma y mezcla de glóbulos blancos y plasma- llegaron al cuerpo de ampolla se cierra esa rama y se abre la rama concerniente a la succión de DMSO. En este caso pueden estar acoplados varios sistemas dadores de DMSO y contener ampollas rompibles dentro de recipientes estériles. A continuación se cierra la rama de DMSO y se abre una tercera rama, mediante la cual se deja salir al recipiente que contiene la jeringa aire propio del sistema que, dado el caso, se aspiró. Finalmente se cierra la tercera rama - correspondiente al dispositivo de compensación de presión- y se abre una cuarta rama del cierre de múltiples vías, al cual está conectada, respectivamente están conectadas, en forma estéril al menos una bolsa criogénica o también varias bolsas criogénicas que están conectadas una tras otra y pueden cerrarse separadamente. Mediante émbolo de ampolla se expulsa ahora la mezcla a la bolsa criogénica.

El recipiente en esta variante es una envoltura de lámina que está dimensionada de modo tal que presenta suficiente volumen libre para gas propio del sistema / aire propio del sistema. La envoltura de lámina dimensionada generosamente
5 está prevista aquí en lo que respecta a la jeringa de mezcla y en lo que respecta a las ampollas rompibles de DMSO, cuyas aberturas futuras apuntan hacia abajo. Cuando las ampollas rompibles están abiertas tiene lugar una separación natural de líquido y gas, dado que el líquido
10 fluye hacia la salida del recipiente y el eventual gas/aire propio del sistema asciende al espacio libre del recipiente. En el caso del recipiente para la jeringa de mezcla no se plantea la cuestión de una mezcla de sustancia y gas/aire propio del sistema, dado que el gas, el aire se
15 evacúa al recipiente mediante la rama de compensación de presión. Así, en este ejemplo de fabricación, el dispositivo de compensación de presión no está conformado como bolsa adosada por soldadura, sino que la compensación de presión se logra mediante el dimensionamiento del
20 recipiente y la disposición de la salida de sustancia, respectivamente mediante una rama que abre en el recipiente, sin afectar la sustancia.

Según un quinto ejemplo de fabricación, la sustancia podría estar contenida en un carpule, respectivamente en su cuerpo
25 de carpule que preferentemente está calibrado. El carpule comprende un émbolo de carpule desplazable en el cuerpo de carpule. Como en una variante según el cuarto ejemplo de fabricación es conveniente también aquí construir el
30 recipiente de dos cámaras, estando previsto un dispositivo de compensación de presión por cámara. En la primera cámara podría estar prevista una cánula que con su punta apunta hacia el cuerpo de carpule, respectivamente su tapón perforable, y con su extremo opuesto penetra en la
35 conexión. La conexión podría existir también aquí como manguera de plástico conectable en forma estéril que debe conectarse en forma estéril a la conexión de otro sistema, de un sistema de destino.

40 La segunda cámara podría estar compuesta por una parte cilíndrica y un fuelle, estando contenido dentro de la parte cilíndrica el cuerpo de carpule, así como una parte del émbolo de carpule, y estando contenido dentro del
45 fuelle el resto del émbolo de carpule. Con respecto a la realización del proceso de perforación, esa cámara y un tubo de racor de la primera cámara podrían ser movibles uno en relación con el otro y preferentemente fijables uno a otro en una posición predeterminada. La transferencia de la sustancia tiene lugar después de realizar la unión por

- flujo a la conexión porque el émbolo de carpule desplaza un tapón deslizante dentro del cuerpo de carpule. El carpule según el quinto ejemplo de fabricación posibilita la entrega por porciones y exacta en cuanto a volumen de la sustancia del cuerpo de carpule del primer sistema cerrado a otro sistema cerrado. El sistema cerrado según el quinto ejemplo de fabricación podría ser útil particularmente como artículo desechable.
- Un alojamiento, que ya contiene una sustancia para la transferencia, dentro de un sistema cerrado, el sistema dador, está cerrado convenientemente después de llenado para impedir una salida de la sustancia dentro del recipiente. Naturalmente está previsto un cierre que es fácil de abrir y, dado el caso, también puede cerrarse. En el caso de ampollas, botellas o el cuerpo de carpule, el cierre podría existir preferentemente en forma de un tapón perforable. El tapón perforable podría ser de elastómero y preferentemente estar teflonado. Alternativamente a un alojamiento en forma de un recipiente de almacenamiento evacuado con tapón perforable pueden emplearse también recipientes para muestras que son usuales en el comercio y que pueden cerrarse herméticamente con cierre a rosca o cierre de trinquete. Preferentemente pueden utilizarse alojamientos de sustancia hechos de vidrio de borosilicato que son apropiados para sustancias agresivas que atacan el plástico. Una sustancia agresiva podría ser, p. ej., dimetilsulfóxido (DMSO) que debe transferirse a otro sistema, que contiene las células madre de un paciente, para la conservación de esas. Este ejemplo de fabricación es importante particularmente con respecto a la estabilidad de almacenamiento de la sustancia DMSO de dos años en el alojamiento de borosilicato. Una conexión hecha de PVC se contacta solo brevemente durante la transferencia del DMSO, de modo que no se activan procesos de disolución. Mediante la unión estéril de las conexiones de ambos sistemas, el DMSO llega al otro sistema cerrado que, p. ej., existe en forma de una bolsa criogénica con un preparado de células madre. Aparte de DMSO, también puede estar contenida otra sustancia en el alojamiento, la cual, p. ej., puede ser incompatible con otro componente. Los sistemas cerrados que son meros sistemas de destino podrían ser sistemas de manguera y de bolsa.
- En lo referente al cuarto y quinto ejemplo de fabricación, la conexión de un sistema con función dadora podría ser conectable en forma estéril a otro sistema cerrado que contiene una tubería interna. La tubería interna podría manipularse mediante el fuelle del recipiente y posibilita

un posicionamiento exacto en otro sistema de destino. La sección transversal de la tubería interna está por debajo de la de las conexiones de los sistemas dador y de destino.

- 5 Con respecto a la esterilidad, deseada desde el principio, del sistema cerrado, sus componentes podrían estar dispuestos dentro de un envase estéril antes de realizar la conexión al otro sistema cerrado. Preferentemente se realiza un blíster. Además, el envase podría presentar una
10 superficie lisa sin lengüetas o concavidades para que se facilite la desinfección y la introducción a la sala blanca. La desinfección podría realizarse mediante un etanol al 70%, de modo que están cumplidas las condiciones para la introducción del envase en zonas de sala blanca.
15 También es posible una evacuación adicional del envase. Además, podría producirse la ausencia de pirógenos del envase y se lo podría esterilizar por rayos gamma.

Una ventaja particular del sistema cerrado consiste en que
20 pueden utilizarse alojamientos que en sí son económicos, como ampollas, botellas, jeringas, carpules, así como conexiones, con las cuales en general se trabaja en sistemas abiertos, en sistemas completamente cerrados. Esto es posible porque por la disposición de los sistemas
25 dadores económicos en un recipiente correspondiente, respectivamente en un encamisado de plástico, puede producirse un sistema cerrado que puede interactuar con otros sistemas cerrados. Por consiguiente, pueden utilizarse sistemas dadores económicos en el sistema
30 cerrado según la invención y hacérselos accesibles a trabajos médicos y científicos. En el fondo es deseable que cualquier sustancia para etapas de preparación complejas se guarde dentro de un alojamiento dentro de un sistema cerrado.

35 Existen ahora distintas posibilidades para configurar y desarrollar ulteriormente de manera ventajosa la enseñanza de la presente invención. Para ello debe remitirse, por un lado, a las reivindicaciones y, por otro lado, a la
40 siguiente explicación de varios ejemplos de fabricación básicos, aparte de variantes del sistema cerrado, en base al dibujo. En combinación con la explicación de los mencionados ejemplos de fabricación de la invención se explican también configuraciones y desarrollos ulteriores
45 de la enseñanza preferidos en general. En el dibujo muestran

la figura 1, en representación esquemática, un primer ejemplo de fabricación del sistema cerrado según la

invención, basado en el principio de gravedad, con una bolsa colapsable,

5 la figura 2, en representación esquemática, el objeto de la figura 1 en combinación con otro sistema cerrado según la invención en forma de una cámara de goteo calibrada, conformando un sistema completo,

10 la figura 3, en representación esquemática, variantes de un segundo ejemplo de fabricación del sistema cerrado según la invención en forma de un equipo dosificador operado por gravedad,

15 en la figura 3A, una primera variante del dispositivo en un blíster,

en la figura 3B, el objeto de la figura 3A listo para operar,

20 en la figura 3C, en representación esquemática, una segunda variante del sistema cerrado con una entrada y varias salidas,

25 en la figura 3D, en representación esquemática, una tercera variante del sistema cerrado con varias entradas y una salida, y

30 en la figura 3E, en representación esquemática, una cuarta variante del sistema cerrado con varias entradas y varias salidas,

35 la figura 4, en representación esquemática, una variante de un tercer ejemplo de fabricación del sistema cerrado, basado en el principio de gravedad, con una ampolla como alojamiento,

40 la figura 5, en representación esquemática, una variante del tercer ejemplo de fabricación del sistema cerrado, basado en el principio de gravedad, con una botella como alojamiento y cámara de goteo integrada,

la figura 6, el objeto de la figura 5 en un blíster,

45 la figura 7, en representación esquemática, una variante del tercer ejemplo de fabricación del sistema cerrado, con un sistema completo compuesto por un sistema dador y un sistema dador / de destino combinado basado en el principio de gravedad, con una ampolla como alojamiento y dispositivo de sujeción especial,

en la figura 7A, en posición de reposo y

en la figura 7B, en posición de operación,

5

la figura 8, en representación esquemática, una variante de un cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado con una jeringa dentro del recipiente,

10 en la figura 8A, en posición de reposo y

en la figura 8B, en posición de operación,

15 la figura 9, en representación esquemática, una variación del objeto de la figura 8 con una tubería interna como pieza de unión,

20 la figura 10, en representación esquemática, otra variante del cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado con jeringa y dispositivo de sujeción en el recipiente,

la figura 11, en representación esquemática, otra variante del cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado con jeringa en el recipiente de dos cámaras,

25

en la figura 11A, el sistema cerrado en un blíster,

en la figura 11B, el sistema cerrado durante la conexión a un sistema dador,

30

en la figura 11C, el sistema cerrado en posición de operación -aquí, perforación de una ampolla del sistema dador,

35 en la figura 11D, el sistema cerrado en posición de operación -aquí, vaciado de aire a la ampolla del sistema dador,

40 en la figura 11E, el sistema cerrado en posición de operación -aquí, succión de la sustancia de la ampolla del sistema dador,

45 en la figura 11F, el sistema cerrado en posición de operación -aquí, separación estéril de la conexión de la conexión del sistema dador,

en la figura 11G, el sistema cerrado en posición de reposo -disposición para transferir la sustancia extraída del sistema dador a un sistema de destino,

la figura 12, en representación esquemática, otra variante del cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado con unión por flujo entre el émbolo de ampolla y el cuerpo de la jeringa,

en la figura 12A, el sistema cerrado en posición de reposo, estado vacío del cuerpo de ampolla,

en la figura 12B, el sistema cerrado durante el proceso de succión,

en la figura 12C, el sistema cerrado al final del proceso de succión, llenado completo del cuerpo de ampolla de la jeringa,

en la figura 12D, el sistema cerrado acoplado a otros sistemas cerrados con intercalado de un sistema con tubería interna,

la figura 13, en representación esquemática, el objeto de la figura 12 como parte de un sistema completo en combinación con el sistema dador de la figura 7,

en la figura 13A, el sistema cerrado en posición de reposo, estado vacío del cuerpo de ampolla, cánulas fuera de la ampolla del sistema dador,

en la figura 13B, el sistema cerrado con sistema dador preparado,

en la figura 13C, el sistema cerrado durante el proceso de succión y

en la figura 13D, el sistema cerrado durante la transferencia de la sustancia a un sistema de destino y

la figura 14, en representación esquemática, un quinto ejemplo de fabricación del sistema cerrado en forma de un carpule con un recipiente de dos cámaras -aquí, en posición de reposo.

Las figuras 1 a 14 muestran un sistema cerrado para transferir una sustancia entre sistemas cerrados G, G/Z, Z, G+G/Z, siendo los sistemas G, G/Z, Z, G+G/Z conectables en forma estéril uno a otro y separables en forma estéril uno de otro y presentando éstos medios para la transferencia de la sustancia.

Según la invención está previsto un dispositivo de compensación de presión 1 que está unido por flujo en forma estéril a al menos un sistema G, G/Z, Z, G+G/Z. El dispositivo de compensación de presión 1 está unido integralmente, a saber, soldado, al sistema G, G/Z, Z, G+G/Z en los cinco ejemplos de fabricación presentes con todas su variantes.

Los medios para transferir la sustancia comprenden al menos una conexión 2 para conectar en forma estéril a al menos otro sistema G, G/Z, Z, G+G/Z. Por lo general, las conexiones 2 están conformadas aquí como mangueras de plástico termoplásticas.

En todos los ejemplos de fabricación está previsto un recipiente 3 para conformar el sistema G, G/Z, Z y la conexión 2 está soldada en forma estéril al recipiente 3 del sistema G, G/Z, Z.

El recipiente 3 presenta dependiendo de la forma de fabricación una placa de base 4 y/o una placa de cubierta 5 y/o al menos un dispositivo de sujeción 6.

En las figuras 1, 2, 4 a 14 se muestra que al menos una parte de la pared del recipiente 3 está conformada flexible de modo tal que los medios para la transferencia de la sustancia son accionables al menos parcialmente desde fuera mediante la pared flexible. Las figuras 4 a 14 muestran que la pared flexible existe en forma de un fuelle 7.

El primer ejemplo de fabricación constructivamente muy sencillo del sistema cerrado según las figuras 1 y 2 se basa en el principio de la gravedad para transferir la sustancia del sistema dador G cerrado al otro sistema Z, respectivamente G/Z, cerrado. El recipiente 3 existe como bolsa colapsable flexible con un volumen de 30 ml, la cual ya está llena con la sustancia y cuya conexión 2 apunta, en posición de operación, hacia el piso.

En ambas variantes del primer ejemplo de fabricación, la conexión 2 penetra en forma sellada, a través de la placa de base 4, con un extremo levemente en el recipiente 3, en la sustancia y está provista allí de un cierre de trinquete 8 que puede volver a cerrarse. El cierre de trinquete 8 es de material sellante, está equipado con un puente de fijación 9 y es accionable mediante la pared flexible del recipiente 3. La conexión 2 presenta un cierre de dosificación 13. En la figura 1, la conexión 2 está a

disposición para conectar en forma estéril al sistema de destino Z cerrado.

5 El sistema cerrado según la variante del primer ejemplo de fabricación mostrada en la figura 2 conforma un sistema completo G+G/Z que combina entre sí los sistemas G y G/Z cerrados y unidos en forma estéril uno a otro de fábrica mediante la pieza de unión 15. El sistema G/Z del sistema completo G+G/Z es esencialmente análogo al sistema cerrado, 10 que se describe en la figura 3B, según el segundo ejemplo de fabricación. Con 14 está denominado un conector transversal que representa simbólicamente la conexión de sistema estéril entre la conexión 2 del sistema completo G+G/Z con la conexión 2 del sistema de destino Z.

15 En el segundo ejemplo de fabricación según las figuras 3A a 3E está previsto como recipiente 3 una cámara de goteo calibrada 12 para recibir la sustancia, que esencialmente se compone de una placa de base 4 y una placa de cubierta 20 5, y una camisa de plástico que se extiende entremedio. Las figuras 3A y 3B muestran una variante con dos conexiones 2 que comprenden una entrada 10 y una salida 11 que en operación apunta hacia abajo. La entrada 10 y la salida 11 sobresalen a través de la placa de base 4 y la placa de cubierta 5 de la cámara de goteo 12 y están soldadas 25 herméticamente ahí dentro. También el dispositivo de compensación de presión 1 está unido en forma sellada a la placa de cubierta 5 de la cámara de goteo 12 y penetra en esta. A ambas conexiones 2 les están asignados sendos 30 cierres de dosificación 13.

El sistema cerrado según las figuras 3A a 3E representa un sistema dador y de destino G/Z cerrado en el sentido de un 35 equipo dosificador operado por gravedad que es combinable con diversos sistemas dadores G y sistemas de destino Z, y que posibilita de este modo una transferencia, que es estéril y exacta en cuanto a volumen, de la sustancia. El sistema cerrado debe extraerse, antes del uso, de un blíster 16 esterilizado.

40 Los componentes del sistema cerrado según todos los ejemplos de fabricación están dispuestos, antes de la conexión estéril a otro sistema G, G/Z, Z cerrado, dentro de un blíster 16 esterilizado que se muestra a modo de 45 ejemplo en las figuras 3A, 11A y 6. El blíster 16 está libre de pirógenos y esterilizado por rayos gamma. Además, el blíster 16 está desinfectado con etanol al 70%.

La variante mostrada en la figura 3C muestra una entrada 10, que está conectada en forma estéril a un sistema dador G, y cuatro salidas 11 que están conectadas en forma estéril a los sistemas de destino Z mediante dos conexiones 2. Dos de las salidas 11 están aquí aún sin función. A una conexión 2 correspondiente al lado de salida le está asignado un cierre de dosificación 13.

En la figura 3D se muestra otra variante del sistema cerrado con cuatro entradas 10 que están conectadas en forma estéril a cuatros sistemas dadores G mediante las conexiones 2, y estando previsto en cada caso un cierre de dosificación 13. Aquí puede producirse en la cámara de goteo 12 una mezcla de cuatro sustancias. En la variante mostrada en la figura 3D está prevista solo una salida 11, cuya conexión 2 está conectada en forma estéril al sistema de destino Z y presenta un cierre de dosificación 13.

Finalmente se representa en la figura 1E una cuarta variante del segundo ejemplo de fabricación del sistema cerrado con cuatro entradas 10 y cuatro salidas 11, así como en cada caso un cierre de dosificación 13 en cada conexión 2. La mezcla producida a partir de las sustancias de los sistemas dadores G puede transferirse desde la cámara de goteo 12 a los sistemas de destino Z.

En las figuras 4 a 7 se muestra el tercer ejemplo de fabricación del sistema cerrado en distintas variantes que también se basa en el principio de la fuerza gravitatoria. En el recipiente 3 del sistema dador G está contenido un alojamiento 17 en forma de una botella o una ampolla, dentro de las cuales se encuentra la sustancia y cuyo cierre apunta, en posición de operación, hacia el piso. También la única conexión 2 apunta, en posición de operación, hacia el piso. El alojamiento 17 existe en las figuras 4 y 7 como ampolla, en las figuras 5 y 6 como botella. Como cierre está previsto en cada caso un tapón perforable 20. El equipo de compensación de presión 1 penetra, a través de la placa de base 4, en el recipiente 3 y está unido en forma estéril y hermética. El alojamiento 17 está fijado a la placa de cubierta 5 del recipiente 1. Sobre la cara exterior de la placa de cubierta 5 está dispuesto un anillo 21 que sirve para colgar el sistema cerrado. Para transferir la sustancia que aquí existe como líquido sirve una cánula corta 18. Además, está prevista una cánula larga 19 para el suministro de aire. En posición de operación, ambas cánulas 18, 19 perforan el tapón perforable 20 del alojamiento 17 y penetran en este y la sustancia que se encuentra allí, sobresaliendo la cánula

larga finalmente por encima del nivel de la sustancia. La cánula corta 18 está unida por flujo a la conexión 2. Para las cánulas 18, 19 están previstos, en las variantes del tercer ejemplo de fabricación mostradas en las figuras 4 y 5 7, sobre la placa de base 4 dispositivos de sujeción 6 especiales.

La variante del tercer ejemplo de fabricación mostrada en la figura 4 realiza una transferencia semicuantitativa de 10 sustancia y es particularmente fácil y económica de producir. El volumen del alojamiento 17, a saber, la ampolla, está predeterminado, y puede estimarse -también mediante la profundidad de inmersión predeterminada de la cánula corta 18 en la ampolla- qué cantidad se extrajo. En 15 la extracción de cantidad total, el volumen exacto está presente mediante el volumen total del alojamiento 17 y de la profundidad de inmersión de la cánula corta 18. Mediante el cierre de dosificación 13 puede realizarse la extracción de cantidad parcial. La cánula larga 19 se abre hacia el 20 recipiente 3, de modo que la compensación de presión puede tener lugar mediante el dispositivo de compensación de presión 1 que desemboca en el recipiente 3. En el sistema cerrado mostrado en la figura 4, el fuelle 7 se encuentra en posición de reposo en el estado extendido, está 25 soportado por un estabilizador no mostrado aquí y contiene las dos cánulas 18, 19 distanciadas del tapón perforable 20 que están fijadas a la placa de base 4, respectivamente al dispositivo de sujeción 6. La cánula corta 18 penetra con su pieza de unión 15, que se proyecta alejándose del 30 alojamiento 17, en forma de una manguera de PVC en la conexión 2. La posición de operación mostrada en la figura 4 permite reconocer que ya no hay ningún estabilizador y que el fuelle 7 está comprimido, evacuándose el aire desplazado al dispositivo de compensación de presión 1.

35 El sistema cerrado mostrado en la figura 4 se acciona de la siguiente manera desde fuera mediante el fuelle 7 del recipiente 3:

- 40 - conexión en forma estéril de la conexión 2 del sistema dador cerrado G a la conexión 2 del sistema de destino Z,
- retiro de un estabilizador no representado aquí,
- 45 - compresión del fuelle 7 y al hacerlo perforación del tapón perforable 20 con ambas cánulas 18, 19; con ello, llenado del dispositivo de compensación de presión 1 con el aire desplazado del recipiente 3,

- ingreso de la sustancia por la cánula corta 18 a la conexión 2,

5 - regulación de la transferencia de la sustancia del sistema dador G mediante el cierre de dosificación 13.

Una variante algo más compleja del tercer ejemplo de fabricación se muestra en las figuras 5 y 6. Allí, la placa de cubierta 5 de una cámara de goteo calibrada 12 está
10 integrada, a saber, soldada, en la placa de base 4 del recipiente 3 y es parte del sistema dador G. De la cámara de goteo 12 salen la salida 11 y la conexión 2. Las dos cánulas 18, 19 penetran en la cámara de goteo 12 mediante
15 piezas de unión 15 y entradas 10. Aparte de las dos entradas 10 interactuantes con las piezas de unión 15, está prevista una tercera entrada 10 libre que une la cámara de goteo 12 al recipiente 3, de modo que el dispositivo de compensación de presión 1 del recipiente 3 también se
20 encarga de la compensación de presión en la cámara de goteo 12. La pieza de unión 15 de la cánula corta 18 presenta un cierre de dosificación 13 que es ajustable mediante el fuelle 7. En la conexión 2 también está previsto un cierre de dosificación 13.

25 La figura 6 muestra el dispositivo según la figura 5 dentro de un blíster 16 que comprende un estabilizador 22 con dispositivos de protección 23 para las dos cánulas 18, 19. El estabilizador 22 está fijado dentro del blíster 16 al dispositivo de sujeción 6 que está representado en la
30 figura 5. Las piezas de unión 15 de las dos cánulas 18, 19 están fijadas por su extremo, que corresponde al lado de las cánulas, en una placa de soporte 24. Cuando el dispositivo se pone en operación, la placa de soporte 24 con las cánulas 18, 19 se extrae del estabilizador 22 y de
35 los dispositivos de protección 23 mediante el fuelle 7 y el tapón perforable 20 del alojamiento 17 se perfora hasta que la placa de soporte 24 apoye contra ese.

40 Otra variante del tercer ejemplo de fabricación del sistema cerrado muestra en las figuras 7A y 7B un alojamiento 17 en forma de una ampolla, similar a como es en la figura 4, pero con diferencias al respecto.

45 Una diferencia consiste en que allí está previsto un sistema completo G+G/Z que se compone de un sistema dador G y un sistema dador / de destino G/Z combinado como se muestra en la figura 3B. Aquí, la unión estéril entre el sistema dador G y el sistema dador / de destino G/Z combinado se realiza de fábrica por medio de una pieza de

unión 15 que está equipada con un cierre de dosificación 13. La pieza de unión 15 de la cánula corta 18 desemboca en una cámara de goteo calibrada 12. La cánula larga 19 abre mediante su pieza de unión 15 hacia el dispositivo de compensación de presión 1. El dispositivo de compensación de presión 1 está unido al recipiente 3 y la cámara de goteo 12 mediante otras dos piezas de unión 15 y asegura, por consiguiente, en todos lados la compensación de presión en el sistema completo G+G/Z. Del sistema completo G+G/Z, particularmente de la cámara de goteo 12, sobresale una conexión 2 que está unida en forma estéril a la conexión 2 de un sistema de destino Z.

Otra diferencia consiste en que el dispositivo de sujeción 6 está conformado en forma de un manguito hendido que en posición de reposo se apoya en la figura 7A contra el hombro de la ampolla y asegura de este modo la distancia de las cánulas 18, 19 al tapón perforable 20. En la posición de operación según la figura 7B, el dispositivo de sujeción 6 se desliza sobre la ampolla, perforando las cánulas 18, 19 el tapón perforable 20.

El recipiente 3 es como en la figura 4 una combinación de envoltura y fuelle 7. Este último se extiende en posición de reposo en la zona del dispositivo de sujeción 6, mientras que el alojamiento 17 está casi encamisado.

Las figuras 8 a 13 muestran un cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado, comprendiendo los medios para transferir la sustancia una jeringa calibrada con un émbolo de ampolla 25 y un cuerpo de ampolla 26.

Según las variantes del cuarto ejemplo de fabricación mostradas en las figuras 8 a 11, la jeringa está dispuesta dentro del recipiente 3 y es accionable desde fuera mediante el fuelle 7 de ese último, que se extiende entre la placa de cubierta 5 y la placa de base 4. En las jeringas según las figuras 12 y 13, el recipiente 3 está formado por un fuelle 7 en la zona del émbolo de ampolla 25 que está unido en forma sellada al cuerpo de ampolla 26. El extremo, que es opuesto al cuerpo de ampolla 26, del émbolo de ampolla 25 está pegado a la placa de base 4 del recipiente 3. El cuerpo de ampolla 26 aloja temporariamente la sustancia en todas las variantes del cuarto ejemplo de fabricación.

Las figuras 8A, 8B muestran la disposición de la jeringa y un alojamiento 17 en forma de una ampolla, que está llena con sustancia, con tapón perforable 20 dentro del

recipiente 3 tomando como ayuda dispositivos de sujeción 6 adecuados que están conformados sobre la placa de base 4. El alojamiento 17 presenta un tapón perforable 20 y está hecho aquí de vidrio de borosilicato. En el alojamiento 17
 5 está contenido dimetilsulfóxido (DMSO) como sustancia. El tapón perforable 20 está hecho de elastómero y está teflonado en vista de la resistencia química. Los dispositivos de sujeción 6 sujetan según las dos variantes mostradas en las figuras 8A, 8B y 9 el alojamiento 17, un
 10 dispositivo de protección 23 para la cánula 28 de la jeringa, la pieza de unión 15 y el cuerpo de ampolla 26 con el émbolo de ampolla 25.

En el recipiente 3 según la figura 8A está previsto un
 15 estabilizador 22 que tiene la finalidad de mantener en posición durante el transporte el alojamiento 17 contenido en el recipiente 3 y la cánula 28 para la jeringa -o sea, componentes que podrían soltarse. La conexión 2 y el dispositivo de compensación de presión 1 están unidos al
 20 recipiente 3 en cada caso mediante una abertura de paso no mostrada en detalle, estando realizada en la abertura de paso una unión sellante -aquí, una unión soldada.

El sistema cerrado mostrado en las figuras 8A y 8B según la
 25 variante, que corresponde a esas, del cuarto ejemplo de fabricación se acciona de la siguiente manera desde fuera mediante el fuelle 7 después de concluida la conexión estéril al sistema de destino Z:

30 - unión del cuerpo de ampolla 26 de la jeringa a la cánula 28 -aquí, mediante una unión Luer-Lock,

- perforación del tapón perforable 20 del alojamiento 17 e
 35 introducción de la cánula 28 en la sustancia,

- succión de la sustancia al cuerpo de ampolla 26 por medio de desplazamiento del émbolo de ampolla 25 hacia fuera,

40 - separación de la cánula 28 y posicionamiento en el dispositivo de protección 23 en el dispositivo de sujeción 6,

45 - como se muestra en la figura 8B: unión del cuerpo de ampolla 26 a la pieza de unión 15 -aquí, mediante una unión Luer-Lock,

- sujeción de la jeringa en una bomba de jeringa 29,

- transferencia de la sustancia desde el cuerpo de ampolla 26 a la pieza de unión 15, la conexión 2 y finalmente al sistema Z por medio de retracción del émbolo de ampolla 25 al cuerpo de ampolla 26,

5

- desconexión en forma estéril de los sistemas G y Z después de la transferencia.

10 En las figuras 8A y 8B, la pieza de unión 15 se encuentra como pieza de conexión con forma tubular, en la figura 9 como tubería interna 27. En la variante mostrada en la figura 9, el alojamiento 17 está vacío y el sistema en esa es primeramente el sistema de destino Z. Mediante la tubería interna 27 conectada al cuerpo de ampolla 26, la
15 cual después de la conexión en forma estéril al sistema dador G llega al y se posiciona en el mismo por medio de las conexiones 2, se lleva a cabo una extracción de sustancia en un lugar predeterminado. Los siguientes pasos se llevan a cabo cuando la tubería interna 27 está
20 posicionada en el sistema dador G:

- unión del cuerpo de ampolla 26 a la tubería interna 27 - aquí, mediante una unión Luer-Lock,

25 - succión de la sustancia desde el sistema G al cuerpo de ampolla 26 por medio de desplazamiento del émbolo de ampolla 25 hacia fuera, respectivamente succión de la jeringa,

30 - separación de la tubería interna 27 del cuerpo de ampolla 26,

- unión del cuerpo de ampolla 26 a la cánula 28,

35 - perforación del tapón perforable 20 del alojamiento 17 e introducción de la sustancia del cuerpo de ampolla 26 en el alojamiento 17 por medio de retracción del émbolo de ampolla 25 al cuerpo de ampolla 26,

40 - remoción de la cánula 28 del alojamiento 17, separación de la cánula 28 del cuerpo de ampolla 26 y posicionamiento en el dispositivo de protección 23,

45 - retiro de la tubería interna 27 del sistema G, enrollado espiralado y disposición,

- desconexión en forma estéril de los sistemas G y Z después de la transferencia,

- utilización ulterior del alojamiento 17 lleno en la sala blanca.

5 La jeringa mostrada en la figura 10 ya se provee de una sustancia en el cuerpo de ampolla 26 por parte del fabricante y presenta en su cuerpo de ampolla 26 un grifo 30 para abrir y cerrar. Este sistema cerrado se entrega en el estado de succión y representa un sistema dador G. Aquí está previsto meramente un único dispositivo de sujeción 6
10 sobre la placa de base 4 del recipiente 3. El extremo libre del cuerpo de ampolla 26 conforma la conexión 2 que traspassa en forma sellada la placa de base 4. Se trata aquí de un artículo desechable que se elimina después del vaciado.

15 La variante del cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado mostrada en las figuras 11A a 11G muestra también una jeringa que ya está confeccionada en el cuerpo de ampolla 26 con una cánula 28 y que presenta un cierre de
20 cánula 31. Aquí está previsto un recipiente 3, que está conformado especialmente, con dos cámaras 32, 33 que están unidas al dispositivo de compensación de presión 1 mediante dos piezas de unión 15. La primera cámara 32 contiene el émbolo de ampolla 25 de la jeringa y la segunda cámara 33
25 contiene el cuerpo de ampolla 26 con la cánula 28 y cierre de cánula 31. La superficie frontal del émbolo de ampolla 25 está firmemente unida a la placa de base 4 de la primera cámara 32. La segunda cámara 33 del recipiente 3 conforma en el extremo opuesto a la primera cámara 32 la conexión 2
30 para conectar en forma estéril a la conexión de otro sistema cerrado G, Z.

El otro sistema cerrado G que se desprende de las figuras 11B a 11F está presente en forma de una ampolla que
35 contiene la sustancia y que presenta un encamisado de plástico con una conexión 2, que sobresale de ese, para conectar en forma estéril la conexión 2 del recipiente 3, respectivamente del primer sistema G/Z cerrado. La ampolla del sistema cerrado G está hecha de vidrio de borosilicato
40 y está equipada con un tapón perforable 20 de elastómero. El sistema cerrado de que se trata se acciona de la siguiente manera desde fuera mediante el fuelle 7 de la respectiva cámara 32, 33 del recipiente 1:

45 - extracción del sistema cerrado del blíster 16 mostrado en la figura 11A,

- conexión en forma estéril de la conexión 2 del sistema cerrado G/Z a la conexión 2 de la ampolla encamisada del

sistema cerrado G, así como retiro del cierre de cánula 31 en la figura 11B,

5 - en la figura 11C, perforación del tapón perforable 20 de la ampolla del sistema G, introducción de la cánula 28 en la ampolla del sistema G,

10 - en la figura 11 D: retracción del émbolo de ampolla 25 al cuerpo de ampolla 26 e introducción de aire del cuerpo de ampolla 26 en la ampolla, que contiene la sustancia, del sistema G, formándose allí una sobrepresión, por lo cual se
15 posibilita una dosificación fina de la sustancia en la extracción sin efecto de vacío; al achicarse las cámaras 32, 33 se llena del dispositivo de compensación de presión 1 con aire de las cámaras 32, 33,

20 - en la figura 11 E: inicio de la succión de la sustancia del sistema G al cuerpo de ampolla 26 extrayendo el émbolo de ampolla 25 del cuerpo de ampolla 26, teniendo el sistema G/Z una función de destino; al agrandarse las cámaras 32, 33 llega aire del dispositivo de compensación de presión 1 a éstas,

25 - en la figura 11 F: la succión de la sustancia del sistema G al cuerpo de ampolla 26 está concluida, tiene lugar la desconexión en forma estéril de la conexión 2 del sistema cerrado G/Z de la conexión 2 del sistema G,

30 - en la figura 11G: disposición para la conexión en forma estéril a otro sistema cerrado Z para transferir la sustancia transferida del sistema G/Z, que ahora tiene él mismo función dadora, al sistema Z.

35 En la variante del cuarto ejemplo de fabricación del sistema cerrado mostrada en las figuras 12A a 12D, el émbolo de ampolla 25 está unido por flujo al cuerpo de ampolla 26. El émbolo de ampolla 25 está unido en forma estéril a un sistema dador G mediante una conexión 2. Esta
40 conexión 2 se extiende a la manera de un tubo interno dentro del émbolo de ampolla 25 y abre centralmente en el extremo libre del émbolo de ampolla 25 hacia el cuerpo de ampolla 26. La conexión 2 correspondiente al lado del émbolo de ampolla está equipada con un cierre de dosificación 13. El cuerpo de ampolla 26 conforma una
45 conexión 2 que está conectada en forma estéril a un sistema cerrado Z y comprende un cierre de dosificación 13.

Para succionar sustancia del sistema dador G se cierra la conexión 2 en el cuerpo de ampolla 26, se abre la

correspondiente al émbolo de ampolla 25 y este último se mueve hacia fuera del cuerpo de ampolla 26. En este caso fluye la sustancia del sistema dador G al cuerpo de ampolla 26. La jeringa conformada particularmente es aquí una combinación de sistema dador y de destino G/Z. En el llenado tiene efecto la función de destino, al transferir al sistema de destino Z tiene efecto la función dadora. Para transferir al sistema de destino Z la sustancia que se succionó del sistema G al sistema G/Z, el cierre de dosificación 13 se cierra del lado correspondiente al émbolo de ampolla y se lo abre del lado correspondiente al cuerpo de ampolla. El émbolo de ampolla 25 se desplaza hacia dentro del cuerpo de ampolla 26 y de este modo la sustancia se transfiere al sistema Z.

En la figura 12D, la conexión 2 que parte del cuerpo de ampolla 26 está unida en forma estéril a un sistema cerrado Z con una tubería interna 27. La tubería interna 27 se manipula mediante el fuelle 7 del recipiente 3 y se guía a un siguiente sistema cerrado G/Z para ubicar luego la sustancia en el punto preciso de destino.

Un sistema completo G+G/Z, que está compuesto por un sistema dador cerrado G con las características del sistema dador según las figuras 7A, 7B y un sistema cerrado G/Z con las características mostradas en las figuras 12A a 12D, que comprende la función dadora y la de destino está representado en las figuras 13A a 13D. En esta variante, en la que coinciden el tercer y el cuarto ejemplo de fabricación, cada sistema G y G/Z dentro del sistema completo G+G/Z tiene un dispositivo de compensación de presión 1 propio con piezas de unión 15. Con respecto al sistema G, el dispositivo de compensación de presión 1 está unido por flujo al recipiente 3 y a la cánula larga 19. Con respecto al sistema G/Z, el dispositivo de compensación de presión 1 también está unido por flujo al recipiente 3 de aquel. La unión en forma estéril de los dos sistemas G y G/Z para formar el sistema completo G+G/Z está realizada de fábrica mediante la pieza de unión 15 que está introducida en el émbolo de ampolla 25 llegando hasta la punta de ese. La sustancia se succiona del alojamiento 17 al cuerpo de ampolla 26 mediante la cánula pequeña 18 conectada a la pieza de unión 15, finalmente se la transfiere desde allí al sistema de destino Z. La figura 13A muestra la posición de reposo, en la cual las cánulas 18, 19 todavía están fijadas en el dispositivo de sujeción 6. En la figura 13B, el tapón perforable ya está perforado, el fuelle 7 del recipiente 3 del sistema dador G está plegado y el dispositivo de compensación de presión 1 está llenado con

aire desplazado. En la figura 13C, el cierre de dosificación 13 en la pieza de unión 15 está abierto y el émbolo de ampolla 25 de la jeringa ha succionado, conteniendo el dispositivo de compensación de presión 1
5 ahora menos aire y estando agrandado el volumen fuelle 7. Al cuerpo de ampolla 26 fluye la sustancia del sistema dador G según las flechas dibujadas. En la figura 13D, el proceso de succión está finalizado. El émbolo de ampolla 25 transfiere la sustancia según las flechas dibujadas del
10 cuerpo de ampolla 26 a la conexión 2 y finalmente al sistema de destino Z. En esta transferencia, el cierre de dosificación 13 está cerrado por el lado correspondiente al émbolo de ampolla y abierto por el lado correspondiente al cuerpo de ampolla.

15 Un quinto ejemplo de fabricación del sistema cerrado según la figura 14 trata de un carpule calibrado como medio para transferir la sustancia con un émbolo de carpule 34 y un cuerpo de carpule 35, en el que está contenida la
20 sustancia. El cuerpo de carpule 35 está cerrado con un tapón perforable 20. El recipiente 3 que contiene el carpule comprende dos cámaras 32, 33. Cada cámara 32, 33 está unida por flujo a en cada caso un dispositivo de compensación de presión 1. La primera cámara 32 comprende
25 una cánula 36 que con su punta apunta hacia el tapón perforable 20 del cuerpo de carpule 35 y con su extremo opuesto conformado como pieza de unión 15 penetra en la conexión 2.

30 Mediante el émbolo de carpule 34 es desplazable un tapón deslizante 37. El émbolo de carpule 34 está dispuesto en la segunda cámara 33 que comprende un fuelle 7 y una parte cilíndrica en forma de un manguito 38 robusto. El extremo del émbolo de carpule 34 está pegado a la placa de cubierta
35 5, en la cual está dispuesto el fuelle 7. El fuelle 7 pasa a ser luego el manguito 38 robusto que también aloja el cuerpo de carpule 35. En el extremo, que corresponde al lado del cuerpo de carpule, del manguito 38 está previsto un hombro anular 40 apuntando radialmente hacia dentro,
40 contra el cual se apoya el cuerpo de carpule 35. En el extremo, que corresponde al lado del émbolo, del cuerpo de carpule 35, el manguito 38 también presenta un hombro anular 41 apuntando radialmente hacia dentro que actúa en contra de un movimiento axial del émbolo de carpule 35.
45 Mientras que el hombro anular 40 ya está conformado en el manguito 38, el hombro anular 41 se conforma porque después de introducir el cuerpo de carpule 35 en el manguito 38 se introduce en el manguito 38 un anillo que se suelda al

manguito 38 y que de este modo conforma el hombro anular 41.

5 La primera cámara 32 está soldada al hombro anular 40 del manguito 38. Las cámaras 32, 33 solo están unidas mínimamente por flujo, en cualquier caso no suficientemente, como para utilizar solo un dispositivo de compensación de presión 1. Aparte de ello, la primera cámara 32 presenta un tubo de racor 39 y ahí dentro un
10 fuelle 7 soldado a la placa de base 4. El tubo de racor 39 se extiende sobre el extremo libre del manguito 38 robusto; ambos componentes son movibles uno con respecto al otro y contienen medios de encastre en forma de una concavidad 42 y un saliente 43 que en posición de operación se encuentran
15 encastrados y fijan la posición de la cánula 36 en el cuerpo de carpule 35.

El sistema cerrado, existente como sistema dador G ya
20 llenado de fábrica con sustancia, según el quinto ejemplo de fabricación se acciona de la siguiente manera:

- conexión en forma estéril de la conexión 2 del sistema cerrado G a la conexión 2 del sistema cerrado Z, la cual también está presente como manguera de plástico,
25
- desplazamiento del tubo de racor 39 con el fuelle 7 y la cánula 36, que está soldada a la placa de base 4, de la primera cámara 32 sobre el manguito 38 robusto de la segunda cámara 33 hasta la concavidad 40, perforando la
30 cánula 36 el tapón perforable 20 del cuerpo de carpule 35 lleno con sustancia y sumergiéndose aquella en la sustancia, y encastrando el saliente 41 en la concavidad 40; en este caso, debido a la reducción de volumen de la primera cámara 32, se llena de aire el dispositivo de
35 compensación de presión 1 de esa,
- el fuelle 7 de la segunda cámara 33 y el émbolo de carpule 34 se mueven hacia el tapón deslizante 37; en este caso, debido a la reducción de volumen de la segunda cámara
40 33, se llena de aire el dispositivo de compensación de presión 1 de esa,
- el tapón deslizante 37 se empuja en el cuerpo de carpule 35 en dirección a la cánula 36 y de este modo se desplaza
45 sustancia a la cánula 36 y se transfiere la cantidad deseada de sustancia al sistema de destino Z,
- después de la transferencia de sustancia en la cantidad deseada tiene lugar la desconexión en forma estéril de la

conexión 2 del sistema cerrado G de la conexión 2 del sistema Z.

5 En las figura 3A, 6 y 11A se muestra que los componentes de los sistemas cerrados G o G/Z están dispuestos dentro de un envase estéril, a saber un blíster 16, antes de la conexión estéril a los otros sistemas cerrados Z y/o G. El envase presenta una superficie lisa sin concavidades, sobre la cual está aplicado un agente desinfectante, particularmente 10 etanol al 70%, dado que se lo introduce en una sala blanca.

En lo referente a otras características no mostradas en las figuras se remite a la parte general de la descripción. Finalmente se señala el hecho de que la enseñanza según la 15 invención no está limitada a los ejemplos de fabricación explicados precedentemente.

Lista de caracteres de referencia

- | | | |
|----|---------------------------------|------------|
| 1 | Dispositivo de compensación de | presión |
| 2 | Conexión | |
| 3 | Recipiente | |
| 4 | Placa de base | |
| 5 | Placa de cubierta | |
| 6 | Dispositivo de sujeción | |
| 7 | Fuelle | |
| 8 | Cierre de trinquete | |
| 9 | Puente de fijación | |
| 10 | Entrada | |
| 11 | Salida | |
| 12 | Cámara de goteo calibrada | |
| 13 | Cierre de dosificación | |
| 14 | Conector transversal / conexión | de sistema |
| 15 | Pieza de unión | |
| 16 | Blíster | |

- 17 Alojamiento
- 18 Cánula corta
- 19 Cánula larga
- 20 Tapón perforable
- 21 Anillo
- 22 Estabilizador
- 23 Dispositivo de protección
- 24 Placa de soporte
- 25 Émbolo de ampolla
- 26 Cuerpo de ampolla
- 27 Tubería interna
- 28 Cánula
- 29 Bomba de inyección
- 30 Grifo
- 31 Cierre de cánula
- 32 Primera cámara
- 33 Segunda cámara
- 34 Émbolo de carpule
- 35 Cuerpo de carpule
- 36 Cánula
- 37 Tapón deslizante
- 38 Parte cilíndrica, manguito
- 39 Tubo de racor
- 40 Hombro anular

41 Hombro anular

42 Concavidad

43 Saliente

G Sistema cerrado / sistema dador

5 Z Sistema cerrado / sistema de destino

G/Z Sistema cerrado con función dadora y de destino

10 G+G/Z Sistema completo, compuesto por G y G/Z

15

20

25

30

35

40

REIVINDICACIONES

1. Sistema cerrado para transferir una sustancia entre el sistema cerrado (G, G/Z, Z, G+G/Z) y al menos otro sistema cerrado, siendo los sistemas (G, G/Z, Z, G+G/Z) conectables en forma estéril unos a otros y separables en forma estéril unos de otros y presentando éstos medios para la transferencia de la sustancia, caracterizado porque el sistema (G, G/Z, Z, G+G/Z) comprende un recipiente (3), porque el recipiente (3) presenta al menos una conexión (2) para conectar en forma estéril a al menos una conexión (2) conectable en forma estéril del otro sistema (G, G/Z, Z, G+G/Z), porque el recipiente (3) comprende un dispositivo de compensación de presión (1) para compensar las diferencias de presión durante la transferencia dentro de los sistemas cerrados conectados uno a otro en forma estéril, el cual está unido por flujo al recipiente (3), porque la sustancia es transferible del sistema (G), particularmente bajo acción de la fuerza gravitatoria, al otro sistema cerrado (Z, G/Z), estando contenido en el recipiente (3) del sistema (G) un alojamiento (17) en forma de una botella o una ampolla, dentro de la cual se encuentra la sustancia y cuyo cierre apunta, en posición de operación, hacia el piso, comprendiendo los medios para la transferencia de la sustancia una cánula corta (18) para transferir la sustancia, particularmente un líquido, y una cánula larga (19) para suministrar aire o gas inerte y perforando las cánulas (18, 19) en posición de operación el cierre del alojamiento (17) y penetrando esas en el alojamiento (17) y estando la cánula corta (18) unida por flujo a la conexión (2) y abriendo la cánula larga (1) hacia dentro del recipiente (3) y con ello estando también unida por flujo al dispositivo de compensación de presión (1).

2. Sistema cerrado según la reivindicación 1, caracterizado porque la cánula corta (18) y la cánula larga (19) están dispuestas en posición de reposo en un dispositivo de sujeción (6) en forma de un manguito hendido que, por un lado, se apoya contra una placa de base (4) del recipiente (3), por otro lado, contra el alojamiento (17) y que en posición de operación rodea el alojamiento (17), mientras las cánulas (18, 19) perforan el cierre del alojamiento (17).

3. Sistema cerrado para transferir una sustancia entre el sistema cerrado (G, G/Z, Z, G+G/Z) y al menos otro sistema cerrado, siendo los sistemas (G, G/Z, Z, G+G/Z) conectables en forma estéril unos a otros y separables en forma estéril

unos de otros y presentando éstos medios para la transferencia de la sustancia, caracterizado porque el sistema (G, G/Z, Z, G+G/Z) comprende un recipiente (3), porque el recipiente (3) presenta al menos una conexión (2) para conectar en forma estéril a al menos una conexión (2) conectable en forma estéril del otro sistema (G, G/Z, Z, G+G/Z), porque el recipiente (3) comprende un dispositivo de compensación de presión (1) para compensar las diferencias de presión durante la transferencia dentro de los sistemas cerrados conectados uno a otro en forma estéril, el cual está unido por flujo al recipiente (3), porque en el recipiente (3) del sistema cerrado (G, G/Z, Z, G+ G/Z) está dispuesta como medio para la transferencia de la sustancia una jeringa calibrada con un émbolo de ampolla (25) y un cuerpo de ampolla (26) y porque al menos una parte de la pared del recipiente (3) está conformada flexible de modo tal que la jeringa es accionable al menos parcialmente desde fuera mediante la pared flexible, particularmente mediante un fuelle (7).

4. Sistema cerrado según la reivindicación 3, caracterizado porque el sistema (G/Z) tiene en lo que respecta a la jeringa, dependiendo de su uso -llenado con o entrega de sustancia, una función dadora y de destino que se superpone si el llenado de sustancia y la entrega de sustancia tienen lugar en el mismo sistema (G/Z).

5. Sistema cerrado según las reivindicaciones 3 o 4, caracterizado porque dentro del recipiente (3) está prevista una pieza de unión (15) unida por flujo a la conexión (2) para unir a la jeringa y porque la pieza de unión (15) existe preferentemente en forma de una tubería interna (27).

6. Sistema cerrado según una de las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque en el recipiente (3) está previsto un alojamiento (17) con sustancia en forma de una ampolla con tapón perforable (20).

7. Sistema cerrado según una de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado porque el cuerpo de ampolla (26) comprende una cánula (28) con un cierre de cánula (31) que es manipulable desde fuera mediante la pared flexible del recipiente (3).

8. Sistema cerrado según la reivindicación 7, caracterizado porque el recipiente (3) comprende dos cámaras (32, 33) que están unidas ambas por flujo al dispositivo de compensación de presión (1).

9. Sistema cerrado según la reivindicación 8, caracterizado porque la primera cámara (32) contiene el émbolo de ampolla (25) y la segunda cámara (33) contiene el cuerpo de ampolla (26) con la cánula (28).

10. Sistema cerrado según las reivindicaciones 8 o 9, caracterizado porque la segunda cámara (33) del recipiente (3) conforma en el extremo opuesto a la primera cámara (32) la conexión (2) para conectar en forma estéril a la conexión (2) del sistema dador (G) o a la conexión (2) del sistema de destino (Z).

11. Sistema cerrado según una de las reivindicaciones 7 a 14, caracterizado porque el émbolo de ampolla (25) está unido por flujo al cuerpo de ampolla (26).

12. Sistema cerrado según la reivindicación 11, caracterizado porque el émbolo de ampolla (25) puede unirse en forma estéril a un sistema cerrado (G) mediante una conexión (2) equipada con cierre de dosificación (13), porque la conexión (2) se extiende hacia dentro del émbolo de ampolla (25) y desde allí abre hacia el cuerpo de ampolla (26), porque el cuerpo de ampolla (26) presenta opuesta al émbolo de ampolla (25) una conexión (2), que está equipada con un cierre de dosificación (13), para conectar en forma estéril a un sistema cerrado (Z), porque para succionar sustancia del sistema cerrado (G) está cerrado el cierre de dosificación (13) adyacente al cuerpo de ampolla (26) y está abierto el cierre de dosificación (13) adyacente al émbolo de ampolla (25), y porque para transferir al sistema de destino (Z) la sustancia succionada al cuerpo de ampolla (26) está abierto el cierre de dosificación (13) adyacente al cuerpo de ampolla (26) y está cerrado el cierre de dosificación (13) adyacente al émbolo de ampolla (25).

13. Sistema cerrado según una de las reivindicaciones 3 a 12, caracterizado porque la conexión (2) está unida en forma estéril a un sistema cerrado (G/Z) que contiene una tubería interna (27), y porque el sistema (G/Z) que contiene la tubería interna (27) transfiere la sustancia a un siguiente sistema cerrado (Z).

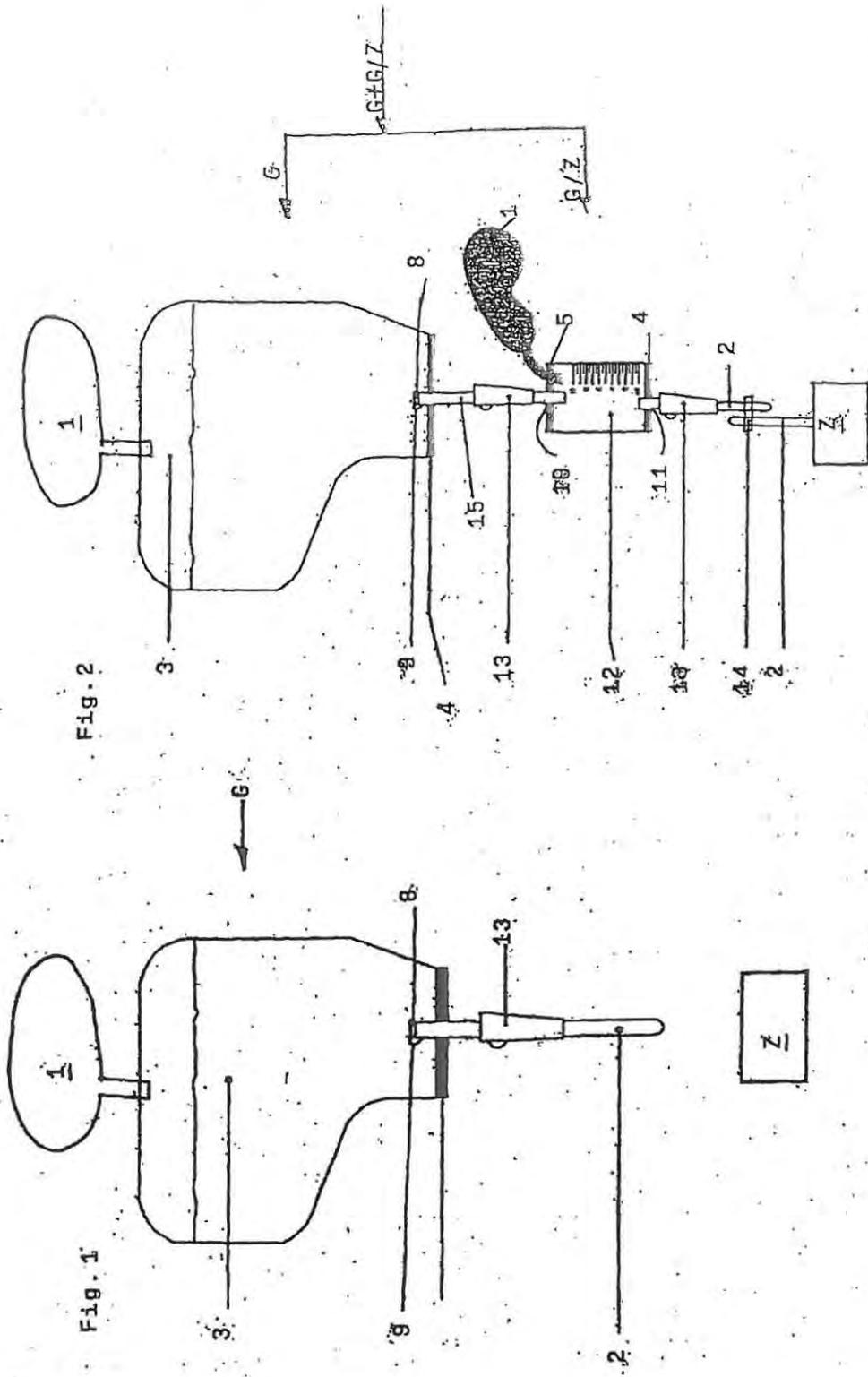
14. Proceso para transferir una sustancia entre sistemas cerrados, conectándose los sistemas cerrados, a saber, al menos un sistema dador según una de las reivindicaciones 1, 3 y al menos un sistema de destino, al menos en forma simplemente estéril antes de la transferencia, llegando la

sustancia al sistema de destino y separándose en forma estéril el sistema de destino y el sistema dador uno de otro después de la transferencia de la sustancia y compensándose las diferencias de presión que se presentan durante la transferencia de la sustancia, caracterizado porque las diferencias de presión dentro del sistema cerrado, que durante la transferencia de sustancia se compone de sistemas dadores y tomadores conectados en forma estéril y está unido por flujo en forma estéril a un dispositivo de compensación de presión, se compensan, captándose, sin contacto con aire del entorno, en el equipo de compensación de presión aire desplazado o gas inerte desplazado y estando estos a disposición en relación con procedimientos de extracción de sustancia bajo evitación de vacío.

15. Proceso según la reivindicación 14, caracterizado porque la sustancia introducida preferentemente bajo condiciones de sala blanca en el sistema dador se transfiere activamente por el sistema dador, particularmente por medio de una jeringa o un carpule calibrados, al sistema de destino o porque la sustancia se extrae activamente, particularmente por medio de una jeringa calibrada, del sistema dador o porque la sustancia llega al sistema de destino por acción de la fuerza gravitatoria.

16. Proceso según las reivindicaciones 14 o 15, caracterizado porque el sistema dador se conecta en forma estéril a varios otros sistemas de destino.

17. Proceso según una de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque el sistema de destino se convierte en sistema dador si se transfiere sustancia recibida a otro sistema de destino.



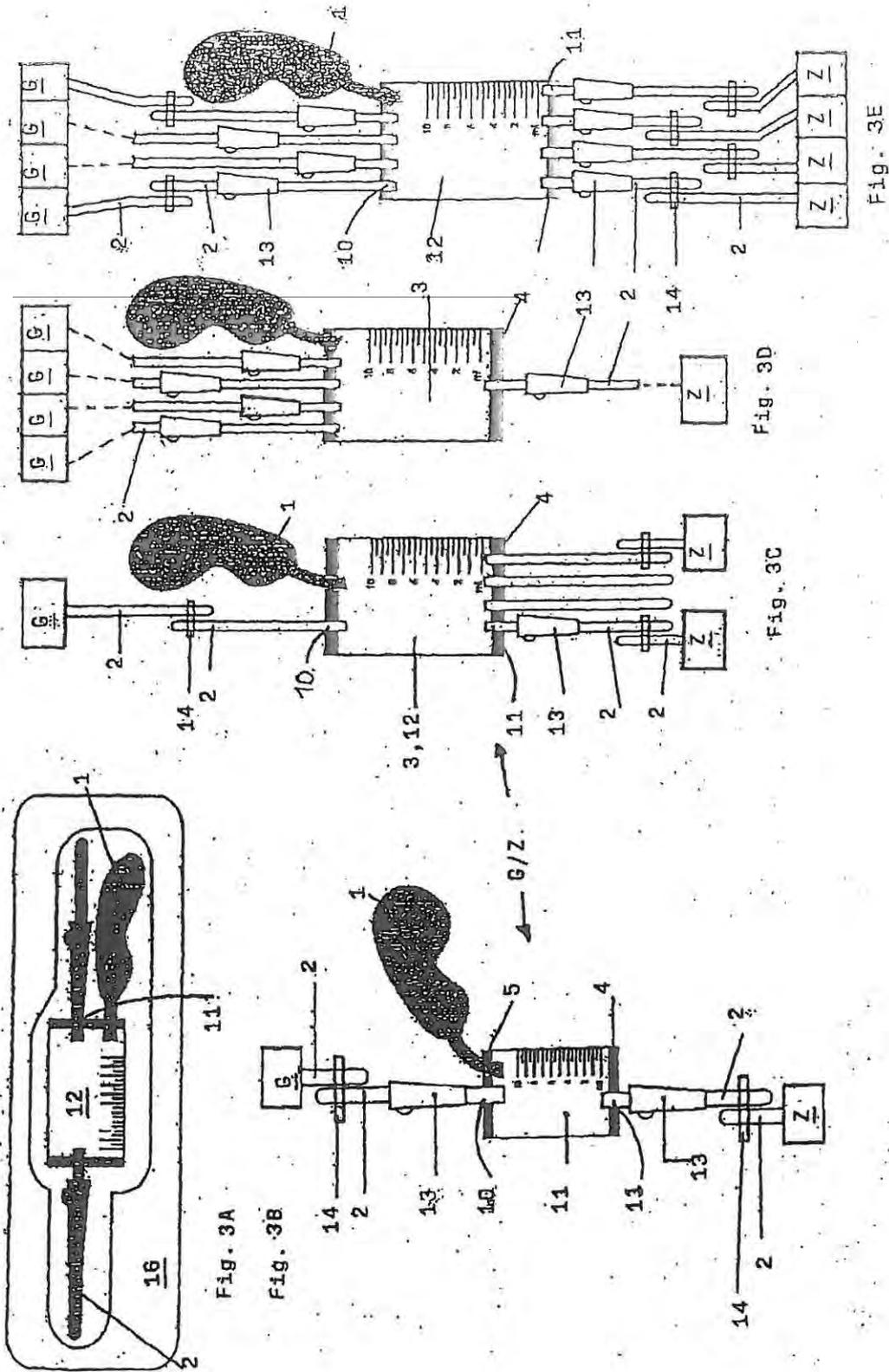


Fig. 4

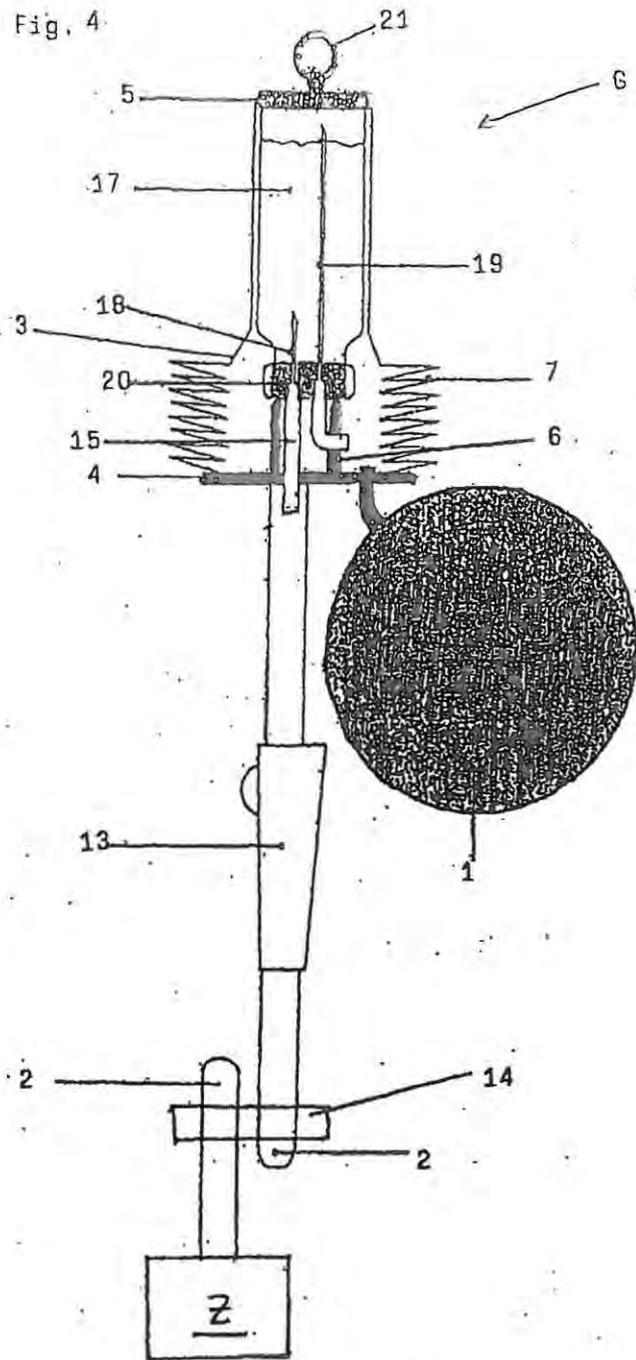


Fig. 5

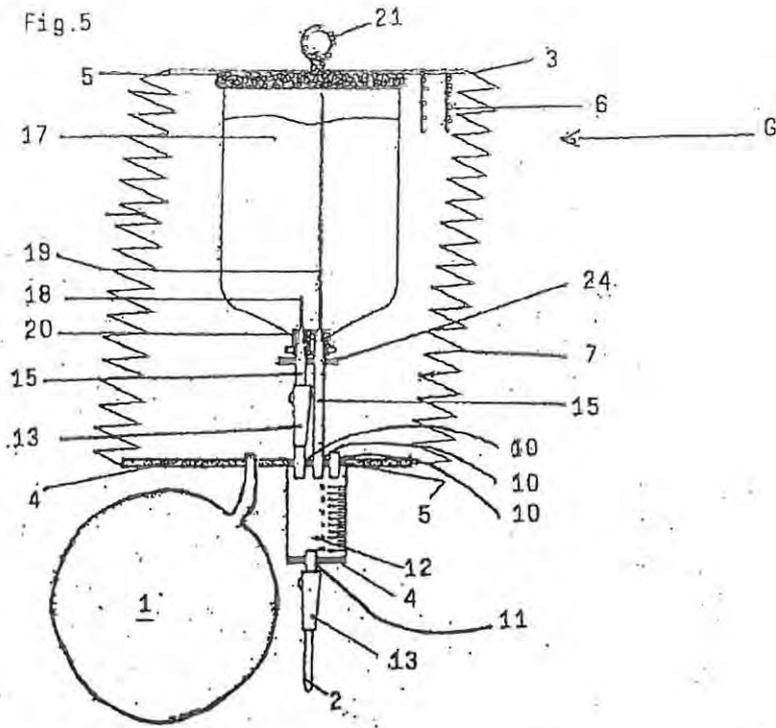
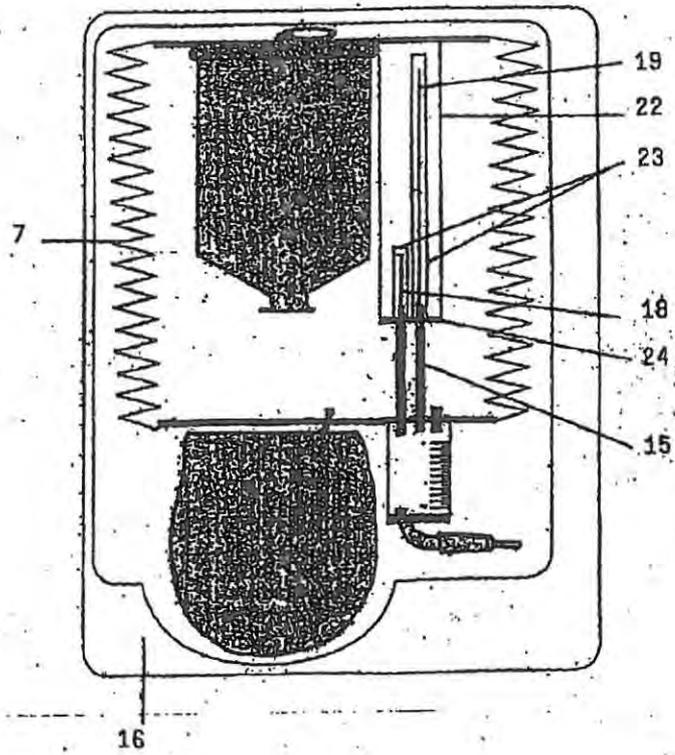
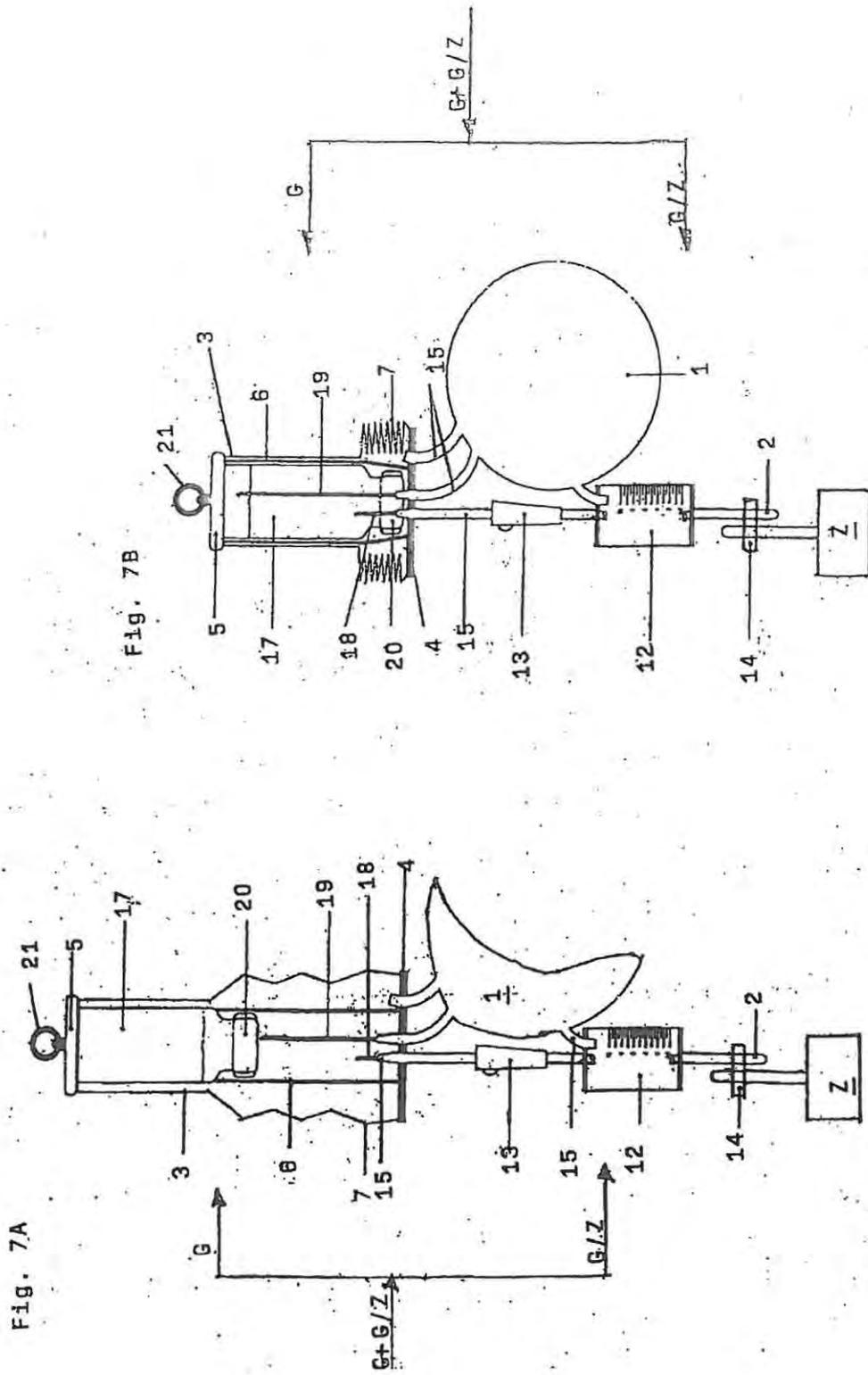


Fig. 6





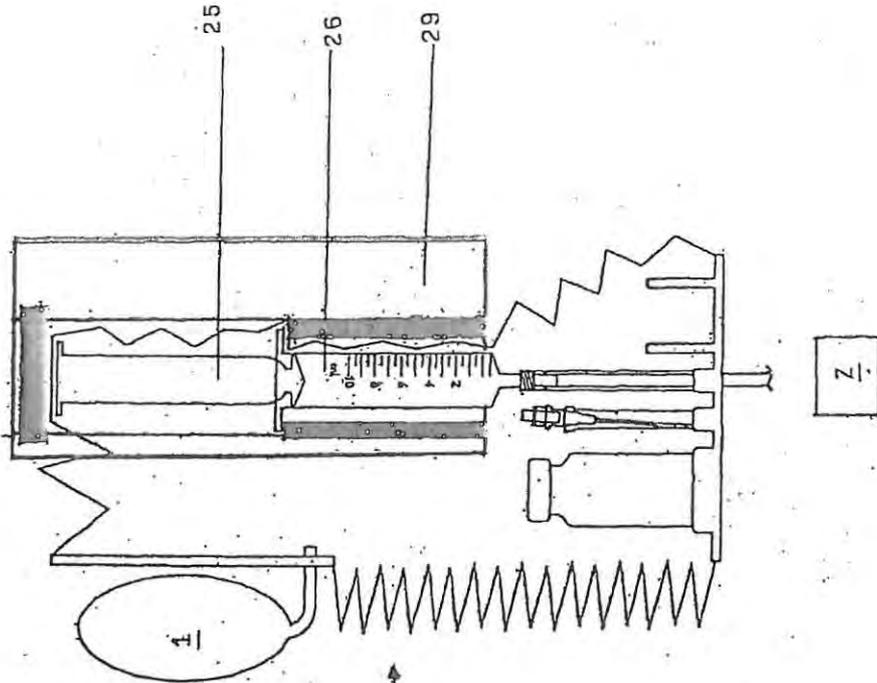


Fig. 8B

Fig. 8A

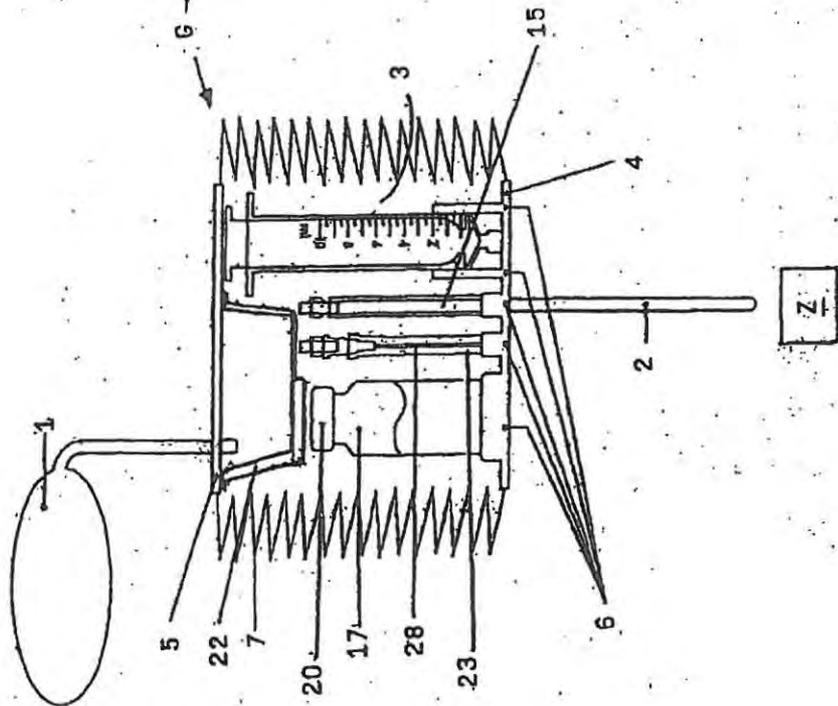


Fig. 9

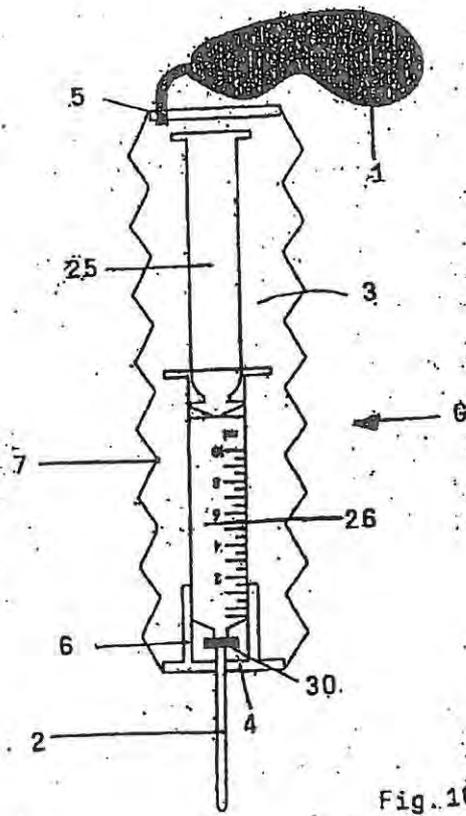
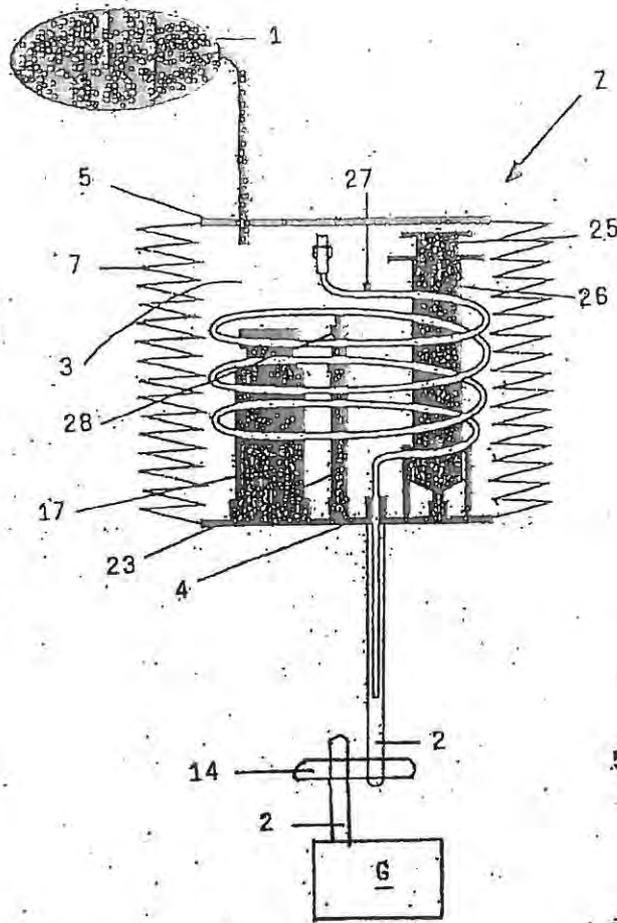


Fig. 10

Fig. 11A

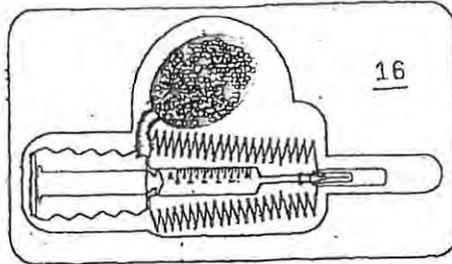


Fig. 11B.

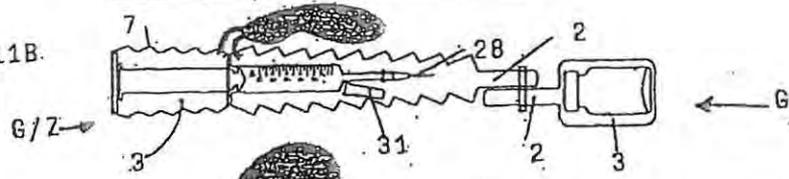


Fig. 11C

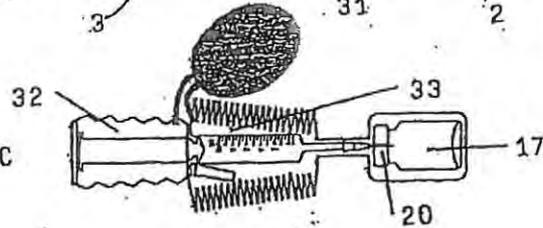


Fig. 11D

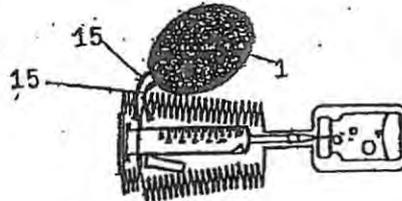


Fig. 11E

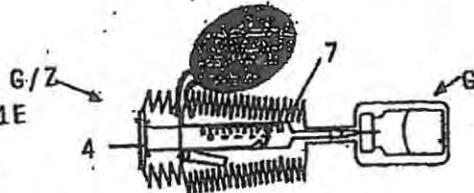


Fig. 11F



Fig. 11G

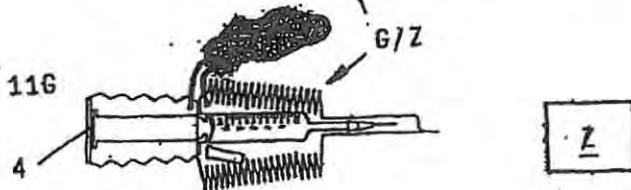


Fig. 12A

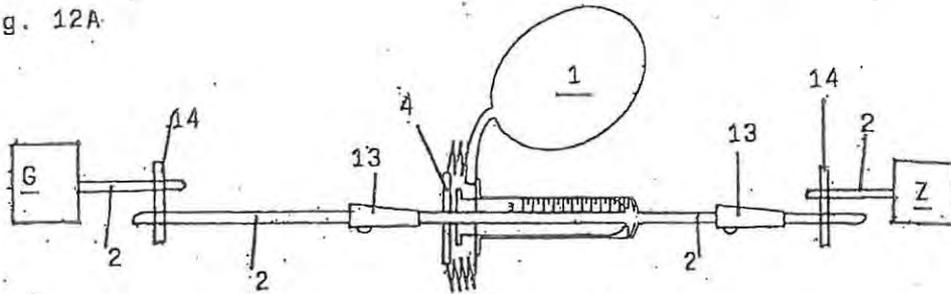


Fig. 12B

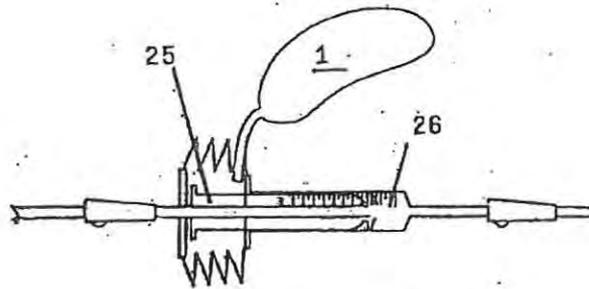


Fig. 12C

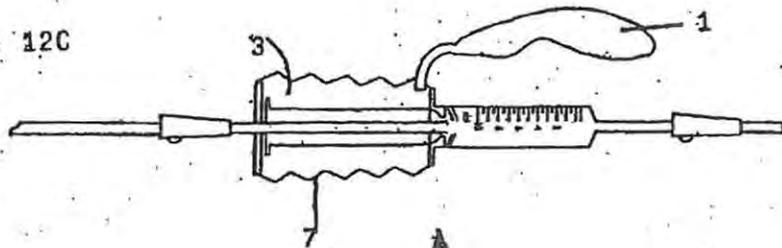
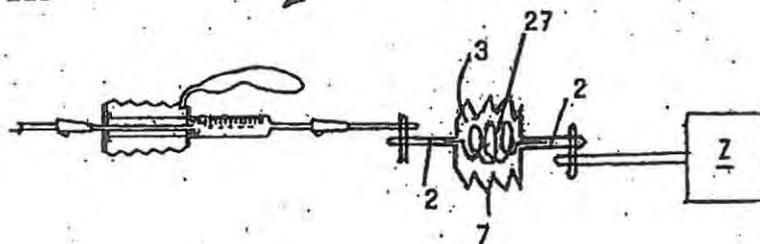


Fig. 12D



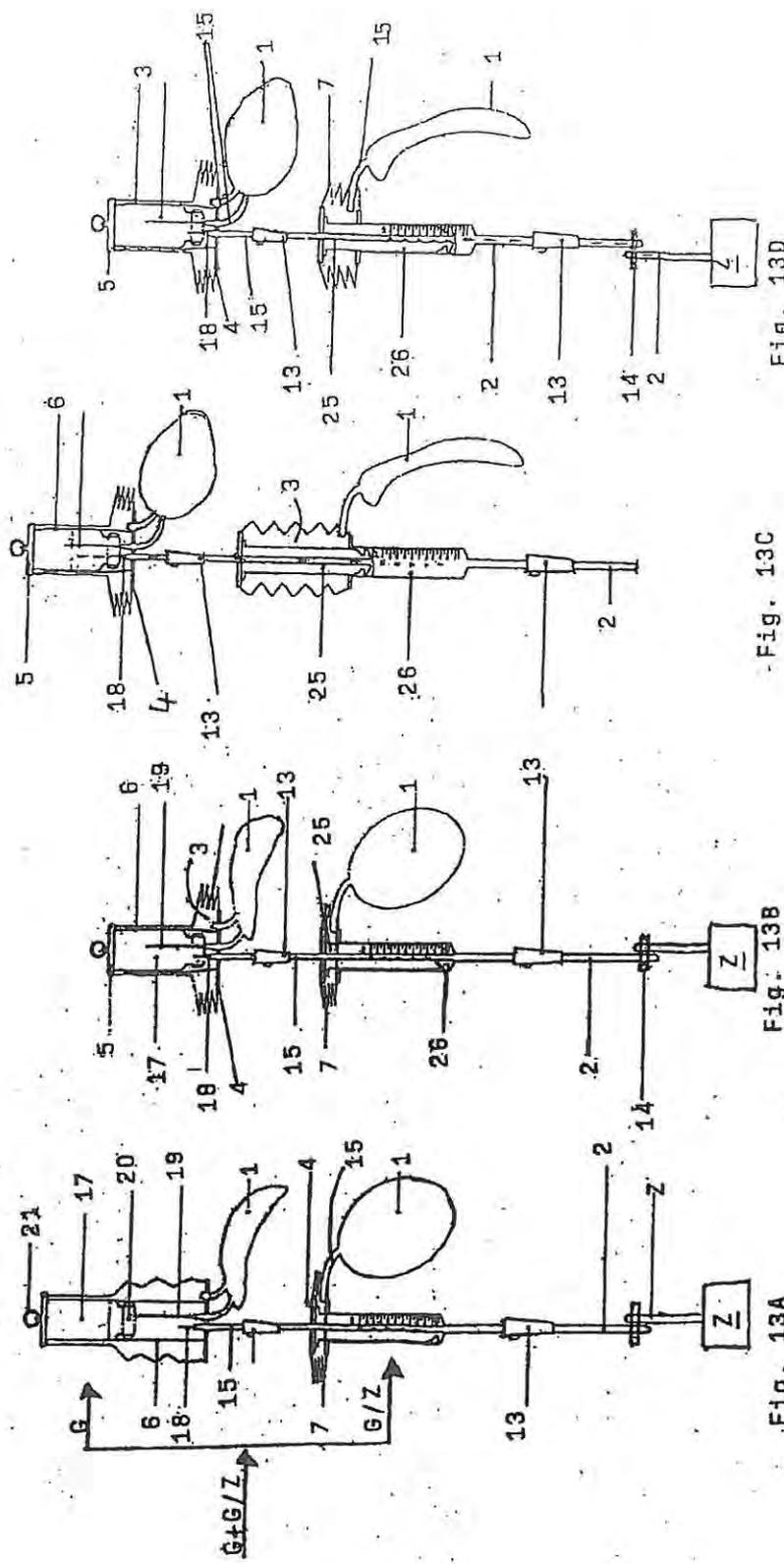


Fig. 13D

Fig. 13C

Fig. 13B

Fig. 13A

