

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 919**

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

A61J 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.1998 E 10007867 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 2238963**

54 Título: **Recipiente médico flexible de múltiples compartimentos con sellos preferentemente rompibles**

30 Prioridad:

12.11.1997 US 967687

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

09.10.2013

73 Titular/es:

**B. BRAUN MEDICAL, INC. (100.0%)
824 TWELFTH AVENUE
BETHLEHEM PA 18018-0027, US**

72 Inventor/es:

**BARNEY, WARD W. y
SMITH, STEVEN L.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 424 919 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

Recipiente médico flexible de múltiples compartimentos con sellos preferentemente rompibles.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a recipientes flexibles, estériles, que se utilizan para almacenar y mezclar medicamentos líquidos y diluyentes líquidos en un entorno estéril y para dispensar mezclas desde los mismos. Más en particular, el recipiente se fabrica con sellos desprendibles configurados para favorecer la mezcla de los componentes binarios líquidos, al mismo tiempo que se minimiza la formación de bolo de medicamento líquido en el puerto de salida. Una vez lleno, el recipiente es desbloqueado con un gas de bajo peso molecular para eliminar el espacio de cabeza y evitar la dispersión (*sloshing*).

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Diversas soluciones de medicamento (fármaco) son comúnmente administradas a los pacientes por vía intravenosa (vía IV) desde recipientes estériles. Con frecuencia, dichas soluciones comprenden una combinación mezclada de un diluyente líquido, por ejemplo, una dextrosa acuosa o solución de NaCl, y un medicamento líquido. Idealmente, el medicamento y el diluyente están almacenados por separado en el recipiente bajo condiciones asépticas y no se mezclan hasta justo antes de su uso a fin de evitar la degradación del producto final. El envasado en común del diluyente y el medicamento a menudo se complica por la naturaleza del medicamento que puede ser en forma líquida y, por lo tanto, ser sensible a la presión hidráulica en el recipiente, así como a la degradación por exposición a la luz o al oxígeno.

En consecuencia, varios de dichos medicamentos que se vuelven inestables con el tiempo en una solución han sido típicamente almacenados por separado en frascos, recipientes o similares impermeables al gas antes de su uso. Antes de ser administrados a un paciente, los medicamentos almacenados de esta manera deben ser mezclados, o diluidos en, unas soluciones o diluyentes fisiológicos que también se conservan por separado. Si bien es capaz de mantener la esterilidad y efectividad del medicamento, el almacenamiento de componentes por separado es engorroso e implica el riesgo de contaminación bacteriológica durante la manipulación, mezcla, y posterior administración a un paciente. En consecuencia, se han desarrollado recipientes médicos que incluyen compartimentos para almacenar medicamentos inestables y compartimentos que contienen diluyentes líquidos. Justo antes de la administración IV a un paciente, los componentes son puestos en comunicación entre sí para que los contenidos se puedan mezclar asépticamente.

Son conocidos diversos recipientes con compartimentos, que permiten el almacenamiento por separado de diluyentes y medicamentos. Dichos recipientes se describen, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. No. 4.608.043 de Larkin, la patente de EE.UU. No. 5.176.634 de Smith et al y la patente de EE.UU. No. 5.462.526 de Barney et al. Las patentes de EE.UU. Nos. 4.608.043, 5.176.634 y 5.462.526 se incorporan expresamente en este documento en su totalidad por referencia. Los compartimentos de los recipientes descritos en las patentes anteriores están separados uno de otro por sellos térmicos desprendibles o rompibles. Los sellos se rompen por la manipulación del recipiente de modo que los contenidos de los compartimentos pueden mezclarse entre sí para formar de este modo una solución que es suministrada al paciente a través de una disposición IV estándar.

Los recipientes de solución a día de hoy en el mercado se fabrican generalmente con materiales que contienen plástico PVC. El material de PVC es generalmente de aspecto bastante turbio, lo dificulta la inspección del contenido de un recipiente fabricado de este material. En consecuencia, la inspección de dichos recipientes para fugas y contaminación por humedad es bastante difícil, como lo es la verificación de si se ha producido la mezcla completa del medicamento y diluyente antes de su administración a un paciente. Además, se utilizan varios productos químicos peligrosos en la fabricación del material de PVC que deben ser eliminados de una manera segura para el medio ambiente. Los recipientes de PVC deben ser desechados con cuidado después de su uso, porque el PVC emite un gas tóxico cuando es incinerado e incluye un plastificante tóxico que puede penetrar en el medio ambiente si el recipiente es enterrado en un vertedero. Este plastificante tóxico también es capaz de penetrar en soluciones IV, haciendo que los recipientes de PVC sean inadecuados para uso con diferentes tipos de medicamentos, en particular medicamentos líquidos.

El compartimento del medicamento de dichos recipientes de compartimentos múltiples está protegido de forma deseable contra los gases atmosféricos, así como de la exposición a la radiación UV y ambiental con el fin de evitar la degradación de la medicación contenida en el mismo. Un procedimiento conocido de proteger el compartimento del medicamento contra, por ejemplo, la contaminación por humedad y oxígeno se describe en la patente de EE.UU. No. 5.267.646 de Inouye, et al, en el cual el compartimento del medicamento está envuelto por un compartimento secundario que contiene un secante y un absorbente de oxígeno. Se permite que el oxígeno libre y el vapor de humedad penetren en el material del compartimento secundario y son absorbidos por el secante y el depurador de oxígeno antes de que sean capaces de afectar el medicamento. Aunque este procedimiento es capaz de proporcionar cierto grado de protección del compartimento del medicamento contra el oxígeno libre y vapor de agua, el procedimiento requiere una capa adicional de material (un compartimento secundario) proporcionada alrededor

del medicamento, haciendo más difícil la inspección de los contenidos del recipiente de medicamento antes de su reconstitución. Además, no se proporciona ninguna protección contra los efectos de la degradación por luz ambiente o UV de los contenidos del compartimento del medicamento.

5 La patente de EE.UU. No. 5.176.634 de Smith et al, divulga un recipiente médico que tiene múltiples compartimentos separados por sellos desprendibles que pueden romperse mediante la aplicación manual de presión en el exterior del recipiente. El recipiente está formado por dos láminas de materiales flexibles que están selladas a lo largo de su perímetro. Se forman en el recipiente unos compartimentos separados de diluyente y medicamento por medio de sellos térmicos rompibles que se extienden a los lados del recipiente y, por lo tanto, lo dividen en compartimentos separados. La lámina trasera es impermeable al vapor de agua y es construida de un material laminado que tiene una capa interior de polipropileno, una capa intermedia de lámina de aluminio y una capa exterior de film de poliéster. La impermeabilidad al vapor de la lámina trasera alarga la vida útil del producto mediante la reducción, a la mitad, de la penetración de vapor de diluyente desde el recipiente, y la penetración de vapor desde la atmósfera al compartimento del medicamento. Se proporciona una reducción adicional y permeabilidad al vapor para el compartimento del medicamento adhiriendo de manera desprendible una tercera lámina de material laminado, que es idéntica a la lámina trasera, sobre la lámina delantera del recipiente en la región del compartimento del medicamento. Esta tercera lámina de material laminado está dimensionada para cubrir el compartimento del medicamento y, en combinación con la lámina trasera, forma una envoltura impermeable al vapor que envuelve el compartimento del medicamento.

20 Sin embargo, una vez que la tercera lámina impermeable al vapor se despegga del compartimento del medicamento, el compartimento del medicamento deja estar envuelto y es, por lo tanto, sensible a la penetración de vapor de la atmósfera. Además, el vapor del diluyente es capaz de ir desde el compartimento del diluyente hacia el interior del compartimento del medicamento a través del material del sello desprendible que los separa. Debido a que la envoltura impermeable al vapor se despegga de forma rutinaria del compartimento del medicamento durante un procedimiento de inspección de entrada a un hospital, el almacenamiento a largo plazo de dichos recipientes es problemático. En los casos en que el medicamento es un líquido, y altamente sensible a la degradación por el vapor de agua, la vida útil de un recipiente que ha tenido retirada su envoltura impermeable al vapor es a menudo no superior a unos pocos días.

30 Los recipientes desarrollados para combinaciones binarias de medicamentos líquidos y diluyentes líquidos también son bastante sensibles a la presión hidrostática interna desarrollada al apretar el recipiente o por un impacto que podría ser causado al dejar caer el recipiente sobre una superficie dura. Cuando se desarrolla esta presión hidrostática interna, los sellos desprendibles o rompibles que separan los compartimentos de medicamento y diluyente, o el sello que separa el medicamento del compartimento de salida pueden despegarse-abrirse de forma inadvertida, causando ya sea la mezcla prematura de los componentes binarios del recipiente, o hacer que un bolo de medicamento líquido entre en el compartimento de salida.

40 En diversos recipientes de compartimentos múltiples de la técnica anterior, se utilizan sellos simples rompibles o desprendibles para dividir los compartimentos de medicamento y diluyente para impedir el suministro inadvertido de cualquiera de los componentes antes de su mezcla. Dichos sellos simples son formados a través del recipiente en su dirección a lo ancho, y tienen un grosor y longitud de sección transversal generalmente uniforme a lo largo de todo el sello. Cuando el recipiente es manipulado con el fin de romper los sellos, y mezclar de este modo el medicamento y el diluyente entre sí antes de su suministro, la presión mecánica del diluyente líquido contra un sello se reduce tan pronto se rompe cualquier porción del sello. Esto permite entonces que el diluyente entre en el compartimento del medicamento. Dicha ruptura parcial de un sello lineal a menudo no permite el suministro completo al medicamento de los contenidos de fluido del compartimento del diluyente. Cantidades significativas del diluyente pueden permanecer en el compartimento del diluyente, atrapadas en las esquinas definidas por la pared lateral del compartimento y el extremo izquierdo y derecho del sello. Dicha ruptura parcial también puede causar la mezcla incompleta de medicamentos con los diluyentes y el suministro incompleto del producto mezclado al paciente.

50 Además, en el caso en que el medicamento es un líquido, el sello desprendible que separa el medicamento líquido de un compartimento de salida puede romperse preferentemente antes que el sello que separa el medicamento líquido del compartimento del diluyente. Una parte del medicamento líquido sin diluir puede por lo tanto estar presente en el compartimento de salida cuando el puerto de equipo (*set port*) es perforado por un punzón de fármaco de un equipo IV (*IV set drug spike*), lo que permite que un bolo de medicamento relativamente no diluido entre en la línea IV a un paciente. El peligro para un paciente en estas circunstancias no puede ser minimizado.

60 Por lo tanto, es deseable proporcionar un recipiente IV que tiene múltiples compartimentos para el almacenamiento de diluyentes y medicamentos líquidos en un solo paquete con sellos desprendibles que dividen los compartimentos, los cuales están configurados para ser sustancialmente completamente rotos a lo largo de toda su longitud para combinar y mezclar completamente los contenidos, y ser preferentemente rompibles entre los compartimentos de diluyente y medicamento para asegurar que los componentes binarios del recipiente se mezclan sustancialmente antes de que se rompa el sello que conduce al compartimento de salida. Dicha configuración de sello aseguraría el suministro de toda la cantidad del producto mezclado final, al mismo tiempo que se minimiza la formación potencial de un bolo de medicamento. Por lo tanto, es deseable que la disposición de recipiente impida el suministro

5 inadvertido de cualquiera de los componentes antes de su mezcla, pero en el caso de una manipulación mecánica inadecuada del recipiente, la disposición del recipiente debe impedir el suministro inadvertido del medicamento líquido sin diluir. El recipiente debe permitir además la verificación de en qué condición están los componentes después de la recepción del recipiente por parte de los servicios farmacéuticos de un hospital, pero antes de su almacenamiento y posterior administración.

10 En ciertos casos en los que el diluyente es un componente farmacéutico activo de una mezcla binaria, tal como para emulsiones, liposomas, y similares, es deseable, además, que el recipiente se llene totalmente con el líquido, de tal manera que no permanezca un espacio de cabeza gaseoso en el compartimento de diluyente. Las emulsiones y liposomas, por ejemplo, son particularmente sensibles a la dispersión, lo cual puede degradar las sustancias hasta el punto de ser ineficientes.

15 Cuando los recipientes están llenos de estos materiales, la tela formada de film (*formed film web*) se revienta-abre comúnmente con un chorro de nitrógeno seco o aire filtrado con el fin de definir un volumen en el que se introduce una cantidad medida de líquido. Muchas veces el volumen de líquido contenido en un recipiente de este tipo debe ser controlado para que esté dentro de aproximadamente 1 parte de 100 (*1 part in 100*). Es extremadamente difícil expulsar el aire filtrado o nitrógeno del recipiente después de que el recipiente se ha llenado con un líquido. Las paredes del recipiente deben ser apretadas lentamente hasta que el aire es expulsado a través del puerto de llenado pero antes de que se escape cualquiera de los líquidos.

20 Si bien es efectivo hasta cierto punto, dicho procedimiento de reducir al mínimo el espacio de cabeza gaseoso en un recipiente añade una cantidad significativa de tiempo al proceso de llenado con una consecuente reducción del volumen del producto final. Además, el aparato de llenado debe incluir una etapa adicional (la etapa de eliminación del espacio de cabeza), así como un aparato adicional costoso y complejo para realizar la etapa.

25 Por lo tanto, es deseable que el recipiente sea fabricado y llenado de tal manera que el espacio de cabeza formado durante la etapa de llenado se pueda eliminar sustancialmente del producto final sin la adición de una etapa de procesamiento o un aparato separado.

30 Para conseguir este objeto la presente invención sugiere un procedimiento que comprende los pasos de la reivindicación 1 y un recipiente flexible que tiene las características de la reivindicación 9. Realizaciones ventajosas de la invención son la materia de las reivindicaciones dependientes.

35 RESUMEN DE LA INVENCION

40 En una realización, la presente invención proporciona un recipiente que tiene múltiples compartimentos separados por sellos preferentemente desprendibles que pueden romperse aplicando manualmente una presión al exterior del recipiente. El recipiente está formado por dos láminas de materiales laminados flexibles, que están sellados entre sí a lo largo de sus perímetros. Unos compartimentos separados están formados en el recipiente por sellos térmicos preferentemente desprendibles. En un ejemplo, se forman tres compartimentos en el recipiente; el primer compartimento contiene un diluyente líquido, el segundo compartimento contiene un medicamento líquido que se mezcla con un diluyente líquido al separar un primer sello preferentemente desprendible que divide los dos compartimentos, y el tercer compartimento es un compartimento de salida desde el que se dispensa la solución mezclada de medicamento.

45 En un ejemplo, los sellos preferentemente desprendibles están contruidos con diferentes anchuras de tal manera que el primer sello preferentemente desprendible, que está entre los compartimentos de diluyente y medicamento será roto preferentemente en respuesta a una presión hidráulica generada por la manipulación del recipiente, independientemente de si la presión hidráulica se desarrolla en el compartimento de diluyente o de medicamento. El segundo sello preferentemente desprendible es sustancialmente más ancho que el primero, de tal manera que se evita que se rompa a menos que y hasta que se abra el primer sello preferentemente desprendible permitiendo que el diluyente y el medicamento se mezclen. En una forma de realización de la invención, el primer y segundo sellos preferentemente desprendibles están contruidos para que tengan una forma sustancialmente rectangular y se extiendan a través del compartimento, superponiéndose con un sello permanente a cada lado.

50 En otro ejemplo, el primer sello preferentemente desprendible está formado en una forma de curva compuesta, mientras que el segundo sello preferentemente desprendible se extiende a los dos lados del borde periférico común del recipiente y es de forma sustancialmente rectangular. El primer y segundo sellos preferentemente desprendibles se caracterizan cada uno de ellos por una dimensión de anchura, en la que la anchura del primer sello preferentemente desprendible es sustancialmente menor que la anchura del segundo sello preferentemente desprendible. La curvatura compuesta del primer sello preferentemente desprendible define al menos un concentrador de tensiones caracterizado por un punto de inflexión que tiene un contorno convexo orientado en la dirección del compartimento de diluyente. Además, el primer sello preferentemente desprendible incluye al menos un segundo concentrador de tensiones caracterizado por un punto de inflexión que tiene un contorno convexo orientado en la dirección del compartimento del medicamento. Los puntos de inflexión de los concentradores de tensiones definen unos puntos de iniciación en los que el primer sello se rompe preferentemente en respuesta a la presión

hidráulica. La rotura se inicia en un punto de inflexión de un concentrador de tensiones orientado en la dirección del compartimento desde el cual se desarrolla la presión hidráulica.

5 En otro ejemplo más, se forma un canal de compensación de presión entre el compartimento de diluyente y el compartimento de salida de tal manera que se permite que el líquido diluyente fluya alrededor de tres lados del compartimento del medicamento. El canal de compensación de presión mantiene la compensación del ΔP entre los compartimentos de salida y de diluyente de modo que sólo el primer sello preferentemente desprendible es capaz de ser roto por presión hidráulica. Además, se forma un sello de seguridad entre el segundo sello preferentemente desprendible y el puerto de salida del recipiente a fin de proporcionar un elemento adicional de seguridad contra la activación de un líquido de medicamento sin que esté mezclado con el diluyente.

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un recipiente flexible para el almacenamiento y la administración combinada de un medicamento líquido que puede ser sensible a la turbulencia. El recipiente flexible está construido de unas láminas delantera y trasera flexibles selladas entre sí a lo largo de un borde periférico común. Un sello desprendible se extiende entre dos lados de un borde periférico común y acopla de forma separable las láminas delantera y trasera para definir un compartimento que contiene el medicamento líquido y un compartimento de salida. El compartimento del medicamento está lleno de un líquido sensible a la turbulencia y el espacio de cabeza es ajustado con un chorro de un gas de bajo peso molecular tal como el helio. Después de que el recipiente se ha llenado y se ha introducido el gas de bajo peso molecular, el compartimento del medicamento es sellado. Las permeabilidades selectivas entre el gas de bajo peso molecular y el aire hacen que el gas de bajo peso molecular abandone el espacio de cabeza del recipiente sin ser reemplazado por un volumen igual de aire, lo que reduce sustancialmente o elimina sustancialmente el espacio de cabeza sin afectar la dosis de medicamento.

20 En una realización de la invención, el compartimento de salida contiene una cantidad de un segundo gas, tal como aire o nitrógeno, de tal manera que cuando el sello desprendible se rompe mediante la manipulación del recipiente, se permite que el segundo gas suba a la superficie del medicamento líquido y forme un menisco. El menisco permite que el nivel de líquido del medicamento en el compartimento del medicamento sea verificado visualmente con respecto a unas graduaciones formadas en el material del recipiente.

30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención serán más plenamente entendidas cuando se consideren con respecto a la siguiente descripción detallada, reivindicaciones adjuntas y dibujos adjuntos en los que:

35 La figura 1 es una vista frontal semi-esquemática de una realización ejemplar del recipiente proporcionado de acuerdo con la práctica de la presente invención que muestra la disposición de los compartimentos;

La figura 2 es una vista en sección transversal lateral semi-esquemática tomada a lo largo de la línea 2-2 de la figura 1, que muestra las láminas flexibles formadas en el recipiente, con un grosor exagerado de las capas de las láminas para una mayor claridad;

40 La figura 3 es una vista en sección transversal fragmentaria semi-esquemática tomada a lo largo de la línea 3-3 de la figura 2, que muestra la configuración de las láminas flexibles de una primera realización del recipiente de la presente invención;

45 La figura 4 es una vista en sección transversal fragmentaria semi-esquemática de la configuración de las láminas flexibles de una primera realización de la invención que muestra un film intermedio opcional, transparente, de alta barrera (*high-barrier*);

La figura 5 es una vista en sección transversal fragmentaria semi-esquemática que muestra la configuración laminada de las láminas flexibles de una segunda forma de realización del recipiente de la presente invención que representa un film intermedio opcional, transparente, de alta barrera (*high barrier*);

50 La figura 6 es una vista ilustrativa semi-esquemática que muestra una cubierta desprendible del compartimento del medicamento que está siendo retirada para inspeccionar el medicamento líquido antes de que se produzca la mezcla y su uso;

La figura 7 es una vista de corte transversal ilustrativa semi-esquemática que demuestra la manipulación del recipiente para separar el primer sello selectivamente desprendible para con ello mezclar los líquidos de diluyente y medicamento;

55 La figura 8 es una vista de corte transversal ilustrativa semi-esquemática que demuestra la manipulación del recipiente para separar el segundo sello preferentemente desprendible para con ello dispensar la solución de medicamento;

La figura 9 es una vista frontal semi-esquemática de un ejemplo de un recipiente que muestra una primera disposición de sellos preferentemente rompibles;

60 La figura 10 es una vista frontal semi-esquemática de un recipiente que muestra unos sellos preferentemente rompibles configurados con un punto de iniciación;

La figura 11 es una vista frontal semi-esquemática de un recipiente que muestra unos sellos preferentemente rompibles que tienen unos puntos de iniciación particulares y una trayectoria de flujo de compensación de presión;

65 La figura 12 es una vista frontal semi-esquemática de un recipiente que muestra todavía una realización adicional de sellos preferentemente rompibles en combinación con un sello de seguridad para evitar el inicio de la activación de un bolo de fármaco líquido;

La figura 13 es una vista frontal semi-esquemática de un recipiente de acuerdo con la invención llenado con un líquido y que incluye un espacio de cabeza sustancialmente reducido;

La figura 14 es un diagrama de flujo de ejemplo de un proceso de llenado aséptico y de reducción del espacio de cabeza para una realización del recipiente de acuerdo con la presente invención.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En referencia a las figuras 1 y 2, se muestran unas vistas esquemáticas frontal y lateral en sección transversal, respectivamente, de una realización preferida de un recipiente estéril, flexible 10 proporcionado de acuerdo con la práctica de los principios de la presente invención. Aunque el recipiente se puede ver en cualquier orientación, para fines de explicación la posición de los compartimientos del recipiente entre sí se describen con referencia a la orientación de las figuras 1 y 2. El recipiente 10 se forma a partir de una lámina delantera 12 y una lámina posterior o trasera 14 (que sólo se muestra en la figura 2). Las láminas delantera y trasera pueden ser construidas de una sola capa de material flexible o un laminado de múltiples capas de material flexible que se describirá en mayor detalle a continuación. Las láminas que forman el recipiente se pueden proporcionar por separado y luego sellarlas entre sí a lo largo de sus bordes periféricos comunes con un sello permanente de borde 16 formado a lo largo de toda la periferia del recipiente. Dichos sellos periféricos pueden variar en configuración y anchura. Se puede usar un sello modelado, tal como el representado en la porción de sellado superior 16a y la porción de sellado inferior 16b de la figura 1, para definir las áreas de agarre que permiten al personal clínico el manejo del recipiente y permiten que el recipiente sea acoplado a, por ejemplo, una base de soporte IV. Alternativamente, las láminas delantera y trasera pueden formarse a partir de una sola lámina de film que es posteriormente plegada y sellada entre sí por medio del sello térmico que se extiende alrededor de la periferia de las porciones dobladas entre sí de los films del recipiente. Con independencia de cómo estén formadas, en este documento las láminas selladas entre sí serán denominadas como "carcasa" ("*shell*") o "cuerpo" del recipiente.

25

En la realización ejemplar, el recipiente 10 se divide en tres compartimientos separados; un compartimiento superior 18, un compartimiento intermedio 20 y un compartimiento inferior 22, cada uno de los cuales es estéril. Los compartimientos superior e intermedio, 18 y 20, están separados entre sí por un primer sello desprendible 24, mientras que los compartimientos intermedio e inferior, 20 y 22, están separados entre sí por un segundo sello desprendible 26. Los sellos desprendibles 24 y 26 se extienden entre y alcanzan los dos lados del recipiente, es decir, desde el sello periférico permanente del lado derecho del recipiente 10a hasta el sello periférico permanente del lado izquierdo del recipiente 10b. Los sellos desprendibles 24 y 26 unen entre sí las caras interiores de las láminas delantera y trasera en la región de los sellos. Un sello "desprendible", según se usa el término en este documento, es un sello que es suficientemente duradero para permitir el manejo normal del recipiente pero que podrá ser abierto-despegado, permitiendo separar la lámina delantera de la lámina trasera en la región del sello, bajo presión hidráulica aplicada manipulando el recipiente, permitiendo de este modo la mezcla y administración del contenido del recipiente. Un sello desprendible se forma fundiendo parcialmente entre sí el material polimérico presente en las caras interiores contiguas de las láminas delantera y trasera. El sellado se obtiene por un proceso de sellado térmico por el que se aplica calor y presión al área del sello con tiempos, temperaturas y presiones diferentes que se describirán en mayor detalle a continuación. Por el contrario, el sello del borde periférico 16 es significativamente más fuerte que los sellos "desprendibles" y no se romperá por las presiones hidráulicas generadas para separar los sellos desprendibles. Cada uno de los sellos desprendibles, 24 y 26, está configurado de forma individual con el fin de abrirse-despegarse de una manera que permite preferentemente que, en primer lugar, se mezclen el medicamento líquido y el diluyente líquido y, a continuación, permite que los componentes mezclados sean dispensados.

45

En una aplicación típica del recipiente 10 de la presente invención, el compartimiento superior 18 se llena con un diluyente líquido y el compartimiento intermedio 20 se llena con un medicamento, típicamente proporcionado en forma líquida. El compartimiento inferior 22 funciona como una interfaz de seguridad para un puerto de salida 30 y permanece vacío hasta que se utiliza el recipiente. El puerto de salida 30 se extiende hacia abajo y comprende una porción de cuerpo 38 y una boquilla 40 que está configurada para su acoplamiento a un dispositivo de administración IV estándar. Se proporciona una tapa (no mostrada) para tapar la boquilla y mantener su esterilidad. El tapón se retira justo antes de acoplar un equipo IV al puerto de salida. Se proporcionan unas nervaduras 39 en una relación de separación alrededor de la porción de cuerpo 38 del puerto de salida 30 para ofrecer una superficie que puede ser agarrada fácilmente cuando se acopla un equipo IV al recipiente. En la realización ilustrada, cuatro nervaduras 39 están a igual distancia entre sí alrededor de la circunferencia de la porción de cuerpo 38 y se extienden longitudinalmente a lo largo de la superficie de la porción de cuerpo. Aunque se representan cuatro nervaduras longitudinales, un experto en la técnica entenderá que se pueden proporcionar otros diversos tipos de articulación superficial que permitirán que el puerto sea agarrado fácilmente. Tal articulación puede comprender unas nervaduras circunferenciales, unas nervaduras transversales, un moleteado o un rayado cruzado de la superficie de la porción de cuerpo, y similares.

60

Los materiales empleados en las láminas delantera y trasera del recipiente 10 se seleccionan en base al material a almacenar en el mismo. Preferiblemente, al menos una de las láminas es transparente para permitir que el contenido del recipiente sea inspeccionado visualmente y para permitir que el nivel de la solución en el recipiente sea

65

verificado visualmente durante su administración. Materiales adecuados para la fabricación de la lámina transparente son típicamente films de polímero laminado de una sola capa y múltiples capas.

En particular, ya sean construidos de un film de polímero laminado de una sola capa o de múltiples capas, los materiales que comprenden las láminas delantera 12 y trasera 14 del recipiente 10 son elegidos por su claridad y transparencia. Los materiales convencionales de cloruro de polivinilo (PVC) para recipientes son generalmente bastante turbios en apariencia, lo que hace difícil ver adecuadamente el interior del recipiente y determinar los niveles de cualesquiera fluidos contenidos en el mismo o la presencia de partículas en suspensión. Esta es una situación especialmente peligrosa cuando se administra medicación por vía intravenosa. Es imprescindible que una enfermera o trabajador clínico sea capaz de decir, de un vistazo, que cualquier medicamento que se administra desde un recipiente médico no tiene partículas en suspensión.

En una primera forma de realización del recipiente de la presente invención, representado en sección transversal esquemática fragmentaria en la figura 3, la lámina delantera 12 está construida de un film transparente, de una sola capa de polímero termoplástico 44. En la realización ejemplar, el film transparente 44 comprende de manera adecuada una mezcla de aproximadamente un 80% en peso de un copolímero de polipropileno-poliétileno procedente de la *Fina Oil and Chemical Company de Deerpark, Texas*, que tiene la designación comercial Z9450, y aproximadamente un 20% en peso de elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno, procedente de la *Shell Chemical Corporation* bajo el nombre comercial KRATON^(R) y que tiene la designación comercial G1652. El elastómero termoplástico G1652 es un polímero bifásico con dominios de poliestireno (bloques terminales) en una matriz de poliétileno gomoso (etileno-butileno) y se proporciona típicamente en forma granulada. En la práctica, el film se hace mezclando gránulos de resina del copolímero Z9450 y elastómero termoplástico G1652, en forma granulada, en una ratio de peso 80%/20%, en un mezclador de gran cizalladura y fundiendo y granulando la mezcla. La composición de los gránulos G1652 en un equipo de gran cizalladura puede hacer que la temperatura se eleve, por lo que se debe tener cuidado de no permitir que la temperatura sea superior a aproximadamente 260°C (500°F). Posteriormente, el film transparente 44 se forma a partir de los gránulos mezclados en un aparato comercial de extrusión. El film de polímero transparente 44 que comprende la lámina delantera 12 puede ser construido con diferentes grosores, dependiendo de la utilización a la que se destine el recipiente y la durabilidad requerida para esa aplicación en particular. Los grosores adecuados para el material que comprende la lámina delantera 12 pueden variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 milésimas de pulgada, pero en la realización ilustrada del recipiente, el film de polímero transparente 44 que comprende la lámina delantera 12 es preferiblemente de aproximadamente 12 milésimas de pulgada de grosor.

Aunque el material compuesto elegido para formar el film de polímero transparente 44 (que se puede denominar alternativamente como el "film 80:20") fue elegido en base a su claridad y transparencia, el film también es particularmente adecuado para formar tanto los sellos "desprendibles" como los sellos permanentes de borde a lo largo de la periferia del recipiente 10. Según se describirá en mayor detalle más adelante, el film 80:20, de acuerdo con la invención, es capaz de acomodar tanto el proceso de formación del sellado desprendible de temperatura más baja como del sellado permanente de temperatura más alta sin afectar a la integridad del material o su capacidad efectiva para proporcionar un sello desprendible.

Para ciertas combinaciones de diluyentes y medicamentos, la lámina trasera 14 se puede formar con la misma composición y configuración de una sola capa que la lámina delantera 12. Alternativamente, los films multicapa, que incluyen capas que son impermeables a la humedad y la luz y son capaces, de este modo, de prolongar la vida útil de un recipiente lleno, son films preferidos para la construcción de la lámina trasera. En la forma de realización del recipiente ilustrado en la figura 3, se usa una lámina trasera laminada de tres capas 14 que es impermeable al vapor de agua y a la luz con el fin de preservar la eficacia y la actividad de los componentes binarios (los líquidos de medicamento y diluyente sin mezclar), aumentando así la vida útil del recipiente lleno.

En la realización ejemplar, la lámina trasera 14 incluye una capa de sellado interior 46 en su superficie que mira hacia dentro, construida de una mezcla de peso/peso 80%/20% de copolímero de polipropileno-poliétileno y elastómero termoplástico de estireno etileno-butileno estireno, teniendo la mezcla un grosor de aproximadamente $7,62 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ a $1,524 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ (3 a 6 milésimas de pulgada) (el film 80:20). En una forma de realización ejemplar, la capa de sellado interior (la capa de film 80:20) 46 es una composición de $1,524 \cdot 10^{-4} \text{ m}$ (6 milésimas de pulgada) de grosor, que está adherida por medio de un adhesivo transparente adecuado 48 a una capa de lámina de aluminio de alta barrera 50 de aproximadamente $1,778 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ a $3,302 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ (0,7 a 1,3 milésimas de pulgada), y preferiblemente de aproximadamente $2,54 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ (1,0 milésimas de pulgada). Se proporciona una capa exterior de alta temperatura de fusión 54 en la superficie de la lámina trasera que mira hacia el exterior y está adherida a la capa de lámina de aluminio de alta barrera 50 por medio de un adhesivo transparente adecuado 52. En la realización de la figura 3, la capa adhesiva interior 48 comprende un adhesivo alifático modificado de poliuretano de poliéster de la *Liofol Company of Cary, North Carolina*, bajo la denominación comercial TYCEL 7909. La capa adhesiva exterior 52 comprende un adhesivo aromático modificado de poliuretano de poliéster, también de la *Liofol Company of Cary, North Carolina*, bajo la denominación comercial TYCEL 7900. El adhesivo alifático que comprende la capa adhesiva interior 48 también puede ser utilizado para la capa adhesiva exterior 52, aunque lo contrario no es el caso. El adhesivo aromático 52, al mismo tiempo que proporciona una adherencia más fuerte que la versión alifática, tiene el potencial de introducir compuestos aromáticos sumamente indeseables en ya sea el diluyente líquido o el

medicamento líquido, a través de la capa de film 80:20. En consecuencia, el adhesivo aromático 52, cuando es usado, sólo se utiliza cuando la capa de lámina de aluminio 50 se interpone haciendo de barrera entre éste y el interior del recipiente. La capa de lámina de aluminio 50 es convenientemente construida de una lámina de aluminio de $2,54 \cdot 10^{-5}$ m (1,0 milésimas de pulgada) disponible en el mercado, tal como *ALCAN 1145*, de la *Alcan Rolled Products Company, of Louisville, Kentucky*.

Si la capa de lámina de aluminio 50 estuviera destinada a permanecer expuesta como la capa exterior de la lámina trasera, el proceso de termo-sellado, usado para formar tanto los sellos de borde periférico como los sellos desprendibles transversales dañaría la capa de lámina de aluminio y degradaría su integridad y capacidad de proporcionar una barrera. Una capa exterior de alta temperatura 54, construida de un polímero de fusión relativamente alta, funciona como una capa protectora sobre el film de aluminio para evitar el contacto entre la capa de lámina de aluminio y los platos calientes de un aparato de sellado térmico. Además, la capa de alta temperatura 54 funciona como una capa de liberación del termo-sellado (también denominada de liberación del molde) porque el material no se funde ni se adhiere a los platos de termo-sellado a las temperaturas que se utilizan durante los procesos de formación del sellado. Se puede, por lo tanto, aplicar presión y temperatura al exterior del recipiente sin necesidad de recubrimientos especiales en los platos.

La capa exterior de alta temperatura 54 es preferiblemente un tereftalato de polietileno (denominado en esta memoria como PET) de *Rhone-Poulanc* bajo la denominación comercial *TERPHANE 10.21*, que tiene un grosor dentro del intervalo de aproximadamente $1,016 \cdot 10^{-5}$ m a aproximadamente $1,524 \cdot 10^{-6}$ m (aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,06 milésimas de pulgada). En la realización ilustrada, las dimensiones de grosor de los componentes del film laminado multicapa 14 son preferiblemente de aproximadamente $1,219 \cdot 10^{-5}$ m (0,48 milésimas de pulgada) para la capa exterior de poliéster de alta temperatura 54, aproximadamente $2,54 \cdot 10^{-5}$ m (1,0 milésimas de pulgada) para la capa de lámina de aluminio de alta barrera 50, y aproximadamente $1,524 \cdot 10^{-4}$ m (6,0 milésimas de pulgada) para el film 80:20 de la capa de sellado interior 46.

Se ha determinado que la elección de los materiales preferibles para las láminas delantera y trasera, que dan como resultado un rendimiento óptimo de los sellos desprendibles, incorporan una capa de sellado de interfaz en cada lámina que comprende el film 80:20. Alternativamente, las capas de sellado interiores enfrentadas de las láminas delantera y trasera pueden comprender unas mezclas de copolímero de polipropileno-polietileno y elastómero termoplástico de estireno etileno-butileno estireno que tienen diferentes porcentajes relativos. Los porcentajes relativos utilizados dependerán de las características de los diversos sellos contemplados para su uso en conexión con un recipiente médico en particular, y los parámetros de temperatura y presión de los procesos de formación del sellado. Otros tipos de films flexibles que pueden ser útiles en la construcción de las láminas delantera y trasera de la carcasa del recipiente 10 de la presente invención, así como de las capas de sellado interiores enfrentadas en ambas láminas, están descritos en las patentes de EE.UU. Nos. 4.803.102, 4.910.085, 5.176.634 y 5.462.526, la totalidad de la descripción de las cuales están expresamente incorporadas en este documento por referencia.

En ciertas aplicaciones, particularmente en las que el medicamento es sensible a la contaminación por vapor de agua o degradación causada por la radiación en la porción visible o UV del espectro, se prefiere una protección adicional para el compartimento intermedio (del medicamento) 20 del recipiente 10. Se proporciona dicha protección adicional para evitar la transmisión de humedad, oxígeno, y/o luz a través del film que comprende la parte delantera del compartimento del medicamento con el fin de formar una envoltura alrededor del medicamento y proteger el medicamento de la degradación. Dicha protección adicional permite que el recipiente 10 sea almacenado durante períodos de tiempo sustanciales sin perder su eficacia medicinal.

Con referencia en particular a las figuras 2 y 3, se usa un film opaco 55 que tiene propiedades de alta barrera para cubrir el compartimento intermedio o del medicamento 20. El film opaco 55 interpone una barrera contra el vapor de humedad y la penetración de oxígeno libre en el compartimento del medicamento y, en la realización de ejemplo, comprende una estructura de laminado de múltiples capas que incluye una capa de lámina de aluminio de alta barrera. El uso de un laminado opaco de lámina de aluminio ayuda a evitar que el medicamento contenido en el compartimento intermedio 20 se degrade a causa de su exposición a la luz invisible y a la radiación UV. Por lo tanto, en la presente forma de realización, la lámina opaca de aluminio que comprende tanto un film protector 55 como la lámina trasera 14 envuelve el compartimento del medicamento y evita la penetración de la luz del espectro invisible UV en el compartimento del medicamento 20 en cualquier dirección.

El film protector de alta barrera 55 es un laminado de múltiples capas, construido de una capa de sello interior 56 en su superficie que mira hacia dentro. En la realización ejemplar, la capa de sellado 56 es una resina revestida de coextrusión blanda que comprende un polímero modificado de etileno vinil acetato modificado de la *Dupont Chemical Company* bajo la denominación comercial *APPEEL 1181*, proporcionada con un grosor de aproximadamente $5,08 \cdot 10^{-6}$ m a aproximadamente $1,016 \cdot 10^{-5}$ m (aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,4 milésimas de pulgada). Una capa de lámina de aluminio, tal como *ALCAN 1145*, de aproximadamente $1,778 \cdot 10^{-5}$ m a aproximadamente $3,302 \cdot 10^{-5}$ m (aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1,3), y preferiblemente de aproximadamente $2,54 \cdot 10^{-5}$ m (1,0 milésimas de pulgada) de grosor está adherida a la capa de sello interior 56 por medio de un adhesivo transparente adecuado 57. Una capa exterior de liberación del termo-sellado 60 que comprende un film de tereftalato de polietileno (PET), tal como *TERPHANE 10.21*, de aproximadamente $1,219 \cdot 10^{-5}$ m

(0,48 milésimas de pulgada) de grosor, forma la superficie que mira hacia fuera del film protector de alta barrera 55. La capa de liberación del termo-sellado 60 está adherida sobre la capa de lámina de aluminio 58 por medio de un adhesivo transparente adecuado 59. Las capas de adhesivo 57 y 59, de la presente forma de realización, comprenden adecuadamente un adhesivo alifático modificado de poliuretano de poliéster de la *Liofol Company* bajo la denominación comercial *TYCEL 7909*. Alternativamente, el adhesivo transparente exterior 59 puede comprender un adhesivo aromático modificado de poliuretano de poliéster, también de la *Liofol Company*, bajo la denominación comercial *TYCEL 7900*. Debido a los peligros de que los compuestos aromáticos sean lixiviados en ya sea el diluyente líquido o el medicamento líquido, el adhesivo aromático sólo se utiliza en el exterior de la capa de lámina de aluminio. La capa adhesiva interna 57 comprenderá preferiblemente un adhesivo alifático.

Debido a que la capa de sello interior 56 del film protector de alta barrera 55 es una resina revestida de coextrusión, ésta es capaz de formar un sello desprendible, en un amplio rango de temperaturas, cuando es aplicado a diversos materiales. Materiales con los que dicha resina revestida de coextrusión puede formar un sello desprendible incluyen el acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), polietileno de alta densidad (HDPE), poliestireno de alto impacto (HIPS), polipropileno (PP), poliestireno (PS), cloruro de polivinilo (PVC), y el film 80:20 que comprende la lámina delantera 12 del recipiente. El film protector de alta barrera 55 puede ser, por lo tanto, adherido de forma retirable (desprendible o separable) a la superficie exterior de la lámina delantera 12 que cubre el compartimento intermedio o del medicamento 20.

Preferiblemente, el film protector de alta barrera 55 es retirable (desprendible o separable) del recipiente 10 antes de su uso, para permitir el examen visual del estado del medicamento en el compartimento del medicamento 20. En la realización ejemplar, se ve mejor en relación con la figura 1, un film protector 55 incluye una lengüeta que sobresale 62 que puede ser agarrada con el fin de despegar el film protector 55 fuera de la lámina delantera transparente 12. De este modo, los contenidos del compartimento del medicamento 20 son expuestos para una fácil inspección visual.

Como se puede entender en referencia a la figura 1, el film protector de alta barrera 55 no está adherido al recipiente formando un sello entre ellos sobre toda el área de la superficie del film, sino más bien, el film 55 está sellado al material subyacente sobre sólo una porción de su superficie. Esas porciones del film protector de alta barrera 55 que no están selladas al material subyacente definen una matriz o patrón regular de hoyitos en relieve generalmente circulares 51 que son el residuo táctil de una barra de sellado térmico en la que se ha recortado una matriz rectangular de hoyitos. Cuando se presiona la barra de sellado térmico sobre la superficie del film protector de alta barrera 55, se proporciona un sello térmico sólo en las regiones de contacto de la superficie de la barra de sellado térmico y no en las regiones en las que se ha recortado el material de la barra (los hoyitos). Dado que durante el proceso también se aplica presión junto con calor, el film protector de alta barrera 55 adquiere una impresión inversa del cabezal de termo-sellado, dando así lugar a la superficie texturada con hoyitos en relieve. Los hoyitos 51 permiten que el film protector de alta barrera 55 sea sellado de forma adecuada al material subyacente (la lámina delantera) del recipiente médico pero, al mismo tiempo, proporciona una fácil extracción del film 55 sin la aplicación de una fuerza excesiva. Si se sellara térmicamente toda la capa protectora 55 sobre la superficie del recipiente, se crearía una adhesión relativamente fuerte y se requeriría una cantidad de fuerza mayor de lo deseado para retirarla completamente. Al reducir el área de superficie de sellado, se requiere una fuerza menor (proporcional al área de sellado) para retirar la tira de aluminio desprendible. Es evidente a partir de la descripción anterior, que la cantidad de fuerza requerida para retirar la tira de aluminio desprendible es inversamente proporcional al número de hoyitos (51 de la figura 1) formados en el film 55. Dependiendo del uso que se le dé al recipiente médico, puede construirse fácilmente una capa de protección de alta barrera retirable más o menos fácilmente simplemente aumentando o disminuyendo el número de hoyitos formados en la capa durante el proceso de sellado térmico. Cabe señalar, sin embargo, que el film de alta barrera 55 tiene toda su periferia, con la excepción de la lengüeta 62, termo-sellada al material subyacente del recipiente. La formación de un sello periférico completo alrededor del film de alta barrera 55 asegura que las propiedades de barrera del film se extienden por todo el compartimento del medicamento 20.

En un uso práctico, el recipiente lleno es recibido por los servicios de farmacia de un hospital, y se almacena durante un período de tiempo para una eventual necesidad. Típicamente, antes de la administración, el farmacéutico retira la capa de lámina de aluminio de alta barrera 55 de la superficie del recipiente para exponer el compartimento del medicamento 20 con el fin de que pueda ser verificada visualmente la integridad de los contenidos. Si el recipiente no es puesto en uso en ese momento, es devuelto a la farmacia y es dispensado de nuevo en la siguiente solicitud. La retirada del film desprendible de alta barrera 55 del compartimento del medicamento 20 deja los contenidos del compartimento del medicamento sensibles a la degradación por humedad, luz y oxígeno permeable. Es deseable que los recipientes llenos de acuerdo con la presente invención sean capaces de ser almacenados en los servicios de farmacia durante periodos de tiempo de hasta 30 días antes de su uso sin que el medicamento se degrade severamente por la exposición a la humedad y oxígeno libre después de que el film protector de alta barrera se haya retirado del compartimento del medicamento. En consecuencia, en una realización de la presente invención, como se ilustra en la figura 4, opcionalmente se interpone un film intermedio laminado transparente de alta barrera 64 entre el film protector de alta barrera que contiene la lámina de aluminio 55 y el material 80:20 de la lámina delantera del recipiente que comprende el compartimento del medicamento 20. El film intermedio transparente de alta barrera 64 cubre y protege los contenidos del medicamento 20 después de que el film protector desprendible 55 se haya retirado del recipiente. El film intermedio transparente de alta barrera presenta propiedades de barrera que protegen

un medicamento de al menos vapor de humedad y penetración de oxígeno durante un período sustancial que, dependiendo de la actividad específica del medicamento, puede ser tan largo como 30 días. En otras palabras, el film protector opaco de alta barrera 55 en combinación con el film intermedio transparente de alta barrera 64 forma un protector de alta barrera que cubre el compartimento del medicamento.

Pertenciente a la caracterización de la cubierta protectora en forma de una cubierta de "alta" barrera es el grado en que la cubierta protectora es impermeable a varios gases penetrantes. Los polímeros se clasifican por el grado en que restringen el paso de gases penetrantes, por ejemplo, oxígeno o vapor de humedad. Las categorías van desde una barrera "alta" (baja permeabilidad) a una barrera "baja" (alta permeabilidad). La categoría en la que se clasifica un polímero puede variar según el gas penetrante. Según se usa en este documento, el término "alta" barrera, cuando se refiere a la permeabilidad al vapor de humedad, significa un film de una permeabilidad menor que aproximadamente $1,5 \text{ g/mil/m}^2/24 \text{ h/atm}$, a 30° C , 100% de humedad relativa. Según se usa en este documento, el término "alta" barrera cuando se refiere a la permeabilidad al oxígeno, significa un film con una permeabilidad menor que aproximadamente $50 \text{ cc/mil/m}^2/24 \text{ h/atm}$, a 25° C , 100% de humedad relativa.

En una forma de realización ejemplar, el film intermedio transparente de alta barrera 64 comprende una estructura laminada de triple capa de alta barrera, que es significativamente resistente a la permeabilidad del oxígeno libre y vapor de agua con el fin de proteger los contenidos del compartimento del medicamento y aumentar la vida de la carcasa de un recipiente binario. En la realización ilustrada, la capa de film intermedio 64 incluye una capa exterior 66 de tereftalato de polietileno depositado en sílice (también denominado poliéster recubierto con SiO_x o PET recubierto con SiO_x) de *Mitsubishi Kasei* bajo la denominación comercial *TECH BARRIER H*. La capa sellante 56 del film protector de alta barrera 55 está colocada en contacto con la capa exterior 66 del film intermedio 64. Una capa intermedia 66 que comprende un film de alcohol polivinílico (PVA) depositado en sílice (recubierto con SiO_x) de *Mitsubishi Kasei* bajo la denominación comercial *TECH BARRIER S* está adherida a la capa exterior 66. En su superficie que mira hacia dentro, el film intermedio transparente de alta barrera 64 comprende de forma adecuada una capa de sello interior 70 formada de un copolímero de polipropileno-polietileno. El copolímero puede ser mezclado con un elastómero termoplástico de estireno etileno-butileno estireno en varias proporciones, pero se prefiere una capa de copolímero de un 100% de polipropileno-polietileno. Las capas individuales del film laminado intermedio 64 están adheridas entre sí con un adhesivo. Para mayor claridad, no se muestran estas capas adhesivas en la figura, pero comprenden un laminado alifático modificado de poliuretano de poliéster de la *Liofol Company* bajo la denominación comercial *TYCEL 7909*. La capa de sello interior 70 está adherida de forma segura a la superficie exterior de la lámina delantera 12 del recipiente por un sello térmico o ultrasónico permanente apropiado, un sello de presión adhesiva, o similar. El film laminado intermedio transparente de alta barrera 64 está dimensionado, horizontalmente y verticalmente, para que cubra toda el área de la superficie del compartimento del medicamento y se extiende también para que cubra los sellos desprendibles y permanentes formados adyacentes al compartimento del medicamento.

Como es el caso con los materiales termoplásticos flexibles que comprenden la lámina delantera 12 del cuerpo del recipiente, la estructura laminada de tres capas de la capa intermedia 64 es sustancialmente ópticamente clara y transparente para permitir la inspección de los contenidos del compartimento del medicamento 20. Por lo tanto, a diferencia del cloruro de polivinilo (PVC), y otros materiales similares, que son bastante nebulosos (translúcidos), la capa intermedia 64 de la presente invención es visualmente transparente al tiempo que otorga una protección considerable contra la degradación por humedad y oxígeno libre.

En particular, las propiedades de barrera del film laminado transparente intermedio de alta barrera 64 son sustancialmente mayores que las de los films convencionales, tales como polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de densidad media (MDPE), polietileno lineal de baja densidad (LLDPE), copolímeros de etileno-acetato de vinilo (EVA), o mezclas de estos polímeros, en áreas importantes para el funcionamiento del recipiente, por ejemplo, la permeabilidad a la humedad y al oxígeno. La permeabilidad al oxígeno de la capa intermedia 64 es de aproximadamente $10 \text{ cc/mil/m}^2/24\text{hr/atm}$. Por el contrario, la permeabilidad al oxígeno de los copolímeros EVA, LDPE y MDPE, respectivamente, es de aproximadamente 2500 (EVA 5%), 8300 (LDPE), y 8500 (MDPE) $\text{cc/mil/m}^2/24\text{hr/atm}$. La permeabilidad al oxígeno del LLDPE es aproximadamente la misma o ligeramente mayor que la del LDPE. Por lo tanto, la permeabilidad al oxígeno de la capa transparente intermedia de alta barrera 64 está unas órdenes de magnitud por debajo de la permeabilidad al oxígeno de los polímeros típicamente usados para construir recipientes médicos binarios. En otras palabras, las propiedades de barrera contra la capa intermedia de alta barrera 64 se mejoran en varias órdenes de magnitud por encima de las propiedades de barrera de los polímeros típicamente usados para construir estos recipientes.

Debido a las propiedades de barrera del film laminado intermedio, el film protector desprendible que contiene lámina de aluminio 55 puede ser retirado por un farmacéutico con el fin de realizar una inspección visual del contenido del recipiente antes de su administración, y el recipiente puede entonces ser almacenado durante un período de tiempo adicional razonable sin que haya peligro de degradación del medicamento inducida por el oxígeno o la humedad. Una vez que la capa de lámina protectora se ha retirado, es deseable que el recipiente tenga una vida útil de almacenamiento de aproximadamente 30 días. Después de retirar la capa de lámina de aluminio, la vida útil exacta del recipiente que incluye el film laminado claro de alta barrera 64 depende necesariamente de la sensibilidad a la humedad o al oxígeno del fármaco contenido en el compartimento del medicamento. Los fármacos con una

sensibilidad relativamente baja a la humedad son capaces de mantener su eficacia durante periodos considerablemente superiores a 30 días por el hecho de estar protegidos por el film laminado claro de alta barrera 64. Además, los fármacos con una sensibilidad extrema a la humedad, es decir, aquellos que normalmente comienzan a perder efectividad ante su exposición al vapor de agua después de haberse retirado la capa de lámina de aluminio, se pueden almacenar durante períodos de hasta dos semanas sin que pierdan efectividad a causa de las propiedades de barrera contra la humedad del film claro de alta barrera que recubre el compartimento del medicamento.

Aunque el film intermedio 64 se ha descrito en la realización de ejemplo como que está acoplado a la superficie exterior del compartimento del medicamento, será evidente para un experto en la técnica que la capa intermedia puede estar dimensionada para cubrir si se desea tanto el compartimento del medicamento como el de diluyente. El modo de acoplamiento de la capa intermedia a la superficie exterior del recipiente también se puede variar sin apartarse del espíritu o alcance de la invención. La capa intermedia 64 puede acoplarse permanentemente a la superficie exterior del recipiente por medio de un adhesivo adecuado, así como por medio de un sellado térmico o ultrasónico permanente. Alternativamente, el film intermedio 64 puede ser proporcionado de forma desprendible en la superficie del recipiente mediante el ajuste de las características de temperatura y presión de un termo-sellado con el fin de hacer que el sello sea desprendible. En este caso, el film 64 podría ser despegado del recipiente 10 al igual que pasa con el film opaco laminado de alta barrera 55.

Cabe señalar que en la realización ejemplar, el medicamento se describe como que está en forma de un líquido. El medicamento también puede estar en forma de un coloide, cristaloides, líquido concentrado, emulsión, o similar. Además, el medicamento puede ser proporcionado como un polvo seco tal como composiciones antibióticas o composiciones antieméticas, siendo unos ejemplos no limitativos de ello: cefizolina, cefuroxima, cefotaxima, cefoxitina, ampicilina, nafcilina, eritromicina, ceftriaxona, metoclopramida y ticar/clav. El compartimento del medicamento no tiene que ser llenado con un medicamento, per se. Otras composiciones médicas tales como fracciones de sangre liofilizada, factor sanguíneo VIII, factor IX, complejo de protrombina, y similares, son particularmente adecuadas para su administración desde un recipiente de acuerdo con la invención. Aunque el recipiente de la presente invención se ha descrito con un solo compartimento de medicamento y de diluyente, pueden proporcionarse de acuerdo con la invención recipientes que tienen múltiples compartimentos llenos con diferentes diluyentes y/o diferentes medicamentos.

En un ejemplo de realización adicional de la presente invención, que se representa en sección transversal esquemática en la figura 5, se proporciona una construcción alternativa del film laminado transparente intermedio de alta barrera (64 de la figura 4), que cubre el compartimento del medicamento.

Como fue el caso con la primera forma de realización ejemplar, representada en las figuras. 2, 3, y 4, puede proveerse un film laminado claro intermedio de alta barrera 71 de la figura 5 en combinación con un film protector opaco de alta barrera que contiene lámina de aluminio (55 de las figuras 2 y 3) dispuesto sobre el film intermedio 71 y, por lo tanto, sobre el compartimento del medicamento del recipiente. Por consiguiente, el film claro intermedio de alta barrera 71 en combinación con un film protector opaco de alta barrera comprende un recubrimiento protector de alta barrera dispuesto sobre el compartimento del medicamento. Según se describirá en mayor detalle a continuación, la cubierta protectora de alta barrera puede incluir o bien una capa de alta barrera contra la humedad, una capa de barrera contra el oxígeno, o ambas. Se proporciona el film protector opaco que contiene lámina de aluminio 55 para evitar la penetración de luz UV y de espectro visible en el compartimento del medicamento del recipiente si se desea dicha protección.

El film alternativo laminado intermedio de alta barrera se construye de un laminado de múltiples capas de polímero termoplástico transparente, indicado generalmente en 71. El film es construido para que presente unas propiedades de alta barrera contra la humedad y el oxígeno. En la realización de ejemplo de la figura 5, el film transparente de múltiples capas de alta barrera 71 comprende una capa sellante 72 en su superficie que mira hacia dentro, construida preferentemente de un 100% de polipropileno que tiene un grosor de aproximadamente $2,67 \cdot 10^{-6} \text{m}$ (3,0 milésimas de pulgada). Una capa de barrera contra el oxígeno 74 está laminada con la capa sellante 72 por medio de una primera capa de acoplamiento 76 que comprende un extracto (*extradite*) de polietileno de baja densidad (LDPE) disponible comercialmente en combinación con un iniciador (*primer*) de activación. La capa de acoplamiento 76 está interpuesta entre la capa de barrera contra el oxígeno 74 y la capa de sellado 72. Se han determinado varios films de polímero flexibles como capaces de proporcionar barreras adecuadas en relación con la permeabilidad al oxígeno, según se describirá más adelante, pero la capa de barrera contra el oxígeno 74 del film de alta barrera de múltiples capas 71 se construye preferiblemente de un alcohol vinílico de etileno (EVOH) disponible comercialmente que tiene un grosor de film de aproximadamente $1,397 \cdot 10^{-5} \text{m}$ (0,55 milésimas de pulgada).

El alcohol vinílico de etileno se consideró principalmente por sus propiedades de barrera contra la permeabilidad del oxígeno. En particular, sus valores de barrera contra la permeabilidad del oxígeno están típicamente por encima de cuatro órdenes de magnitud mayores que en los films de bolsas primarias convencionales, tales como el acetato vinílico de etileno (EVA), *SURLYN (R)*, polietileno de media y alta densidad (MDPE, HDPE). Sin embargo, al tiempo que proporciona una barrera considerable a la permeabilidad del oxígeno, el alcohol vinílico de etileno en solitario puede no proporcionar una protección suficiente contra la permeabilidad del vapor de agua. En consecuencia, una

capa de barrera contra la humedad 78 está laminada con la capa de barrera contra el oxígeno de alcohol vinílico de etileno 74 por medio de una segunda capa de acoplamiento de polietileno de baja densidad (LDPE) 80. El protector contra la humedad 78 es un film transparente, flexible que comprende un polímero de polietileno de alta densidad orientado (oHDPE) de la *Tredegar Company of Richmond, Virginia* bajo la designación comercial de *MONAX, grade HD*. La estructura de barrera compuesta resultante incluye una capa de liberación del termo-sellado de poliéster (PET) 82 (tal como *TERPHANE 10.21*) en su superficie que mira hacia el exterior y que está laminada, a su vez, con el protector contra la humedad 78 por medio de una tercera capa de acoplamiento de extracto (*extradite*) de polietileno de baja densidad 84.

El film laminado polimérico multicapa de alta barrera 71 del ejemplo de realización descrito en relación con la figura 5 es un film flexible de alta barrera contra el oxígeno e impermeable a la humedad que es adecuado para la construcción de la capa intermedia (64 de la figura 1) que cubre el compartimento del medicamento (20 de la figura 1) del recipiente médico. Todos los materiales que comprenden el laminado son sustancialmente claros y transparentes ópticamente, y no presentan ninguna coloración sustancial. Por lo tanto, el film compuesto de la forma de realización ilustrada en la figura 5 es particularmente adecuado para cubrir el compartimento del medicamento del recipiente médico, de manera que sus contenidos pueden ser inspeccionados fácilmente de un vistazo.

Puede obtenerse una mayor transparencia del film laminado de múltiples capas 71 de la figura 5 en comparación con el film laminado que contiene SiOx 64 de la figura 4. En particular, aunque es transparente, el film que contiene SiOx presenta un ligero color amarillento. Sin estar teóricamente relacionado, se considera que la mayor temperatura de color del film laminado de múltiples capas 71 (ausencia del color amarillento) es la razón principal de la mayor transparencia del film laminado. Además, el material que contiene SiOx es relativamente rígido y frágil, y se puede agrietar durante el proceso de fabricación, llenado y/o manipulación del recipiente principal. Debido a su inherente falta de elasticidad, las propiedades de barrera de un film que contiene SiOx se degradan si el film de SiOx se estira por encima de un 1% más allá de su perfil inicial. Si el film de SiOx se estira más allá de la cantidad concreta permitida por su módulo de elasticidad, el sustrato de film de SiOx se agrietará, causando que se abran pasos de penetración desde la atmósfera ambiente a la lámina delantera del recipiente. Además, el estado de la tecnología de recubrimiento de SiOx es tal que las propiedades de barrera de un film de SiOx variarán de un punto a otro en la superficie del film. Esto es porque los procesos actualmente disponibles de pulverización de SiOx no son capaces de formar un film liso de grosor y densidad constantes. Esta variabilidad de las propiedades de barrera es típicamente mayor que la que presentan los materiales poliméricos extruidos. Los materiales poliméricos extruidos presentan una variancia menor de grosor y densidad debido a su carácter homogéneo inherente. Las propiedades de barrera de un film de barrera polimérica homogénea son principalmente una función del grosor del film, que puede controlarse de manera muy precisa durante el proceso de fabricación.

Aunque los materiales preferidos para el film intermedio claro, de alta capacidad de barrera incluirían tanto una capa de barrera contra el oxígeno como una capa de barrera contra la humedad, se pueden usar materiales alternativos para proporcionar un recubrimiento del compartimento del medicamento que sea adaptable para diversos usos particulares. Por ejemplo, puede omitirse una de las capas de alta barrera incorporando un film intermedio de alta barrera que incluye solamente una capa de barrera contra la humedad o solamente una capa de barrera contra el oxígeno. Además, el film intermedio de alta barrera puede incluir una capa de barrera contra la humedad, como se ha descrito anteriormente, en combinación con una capa de liberación del termo-sellado que se construye a partir de un material de alta temperatura de fusión que también presenta algunas propiedades de barrera contra el oxígeno.

La Tabla 1 es una lista no limitante que muestra el film ejemplar 71 de la figura 5 y cuatro ejemplos adicionales de films de múltiples capas o laminados útiles en la fabricación de diversas formas de realización de una capa transparente, de alta barrera, intermedia según la invención. Para fines de claridad en la lectura de la lista, *oHDPE* se refiere a un polietileno orientado de alta densidad tal como *HD grade MONAX*, PET revestido de cloruro de polivinilideno se refiere a un producto de la *Dupont Chemical Company* bajo la designación comercial *50M44*, y *ACLAR* se refiere a un film de policlorotrifluoroetileno de la *Allied Signal Corporation*, que también se conoce bajo la designación comercial *ULTRX 2000*.

TABLA 1

Material de la capa laminada 71	Grosor, en milésimas de pulgada	Descripción de la capa
1. PET (capa exterior)	0,48	liberación del termo-sellado
Extracto de LDPE	0,5-1	Capa de acoplamiento
oHDPE	2	barrera contra la humedad
LDPE	0,5-1	capa de acoplamiento
EVOH	0,55	barrera contra el oxígeno
extracto de LDPE /iniciador (<i>primer</i>)	0,5-1	capa de acoplamiento
Polipropileno (100%) (capa interior)	3	capa sellante

2.

PET	0,50	liberación del termo-sellado
Adhesivo		capa de acoplamiento
oHDPE	2	barrera contra la humedad
Adhesivo		capa de acoplamiento
Polipropileno (100%)	3	capa sellante

3.

PET revestido de cloruro de polivinilideno	0,50	liberación del termo-sellado y barrera contra el oxígeno
Adhesivo		capa de acoplamiento
oHDPE	2	barrera contra la humedad
Adhesivo		capa de acoplamiento
Polipropileno (100%)	3	capa sellante

5

4.

PET (capa exterior)	0,48	liberación del termo-sellado
Adhesivo		capa de acoplamiento
Aclar TM	2	barrera contra la humedad
Adhesivo		capa de acoplamiento
EVOH	0,55	barrera contra el oxígeno
Adhesivo		capa de acoplamiento
Polipropileno (100%)	3	capa sellante

5.

PET revestido de cloruro de polivinilideno	0,50	liberación del termo-sellado y barrera contra el oxígeno
Adhesivo		capa de acoplamiento
Aclar TM	2	barrera contra la humedad
Adhesivo		capa de acoplamiento
Polipropileno (100%)	3	capa sellante

10

De acuerdo con la práctica de la presente invención, cada uno de los films de laminado de múltiples capas descritos anteriormente, se contempla como que están formando una cubierta transparente de alta barrera sobre el compartimento del medicamento 20 del recipiente médico 10. Preferiblemente, la lámina trasera 14 de cada uno de dichos recipientes se construye de un laminado de múltiples capas que incluye un film de alta barrera contra la humedad que contiene una lámina de aluminio y que comprende el film peso/peso 80%/20% en su superficie que mira hacia dentro, según se describe en relación con la realización de la figura 3.

15

La construcción de la lámina trasera 14 del recipiente a partir de un film laminado opaco de alta barrera que contiene una lámina de aluminio permite que el contenido del recipiente esté protegido contra la exposición a la luz UV y de espectro visible que puede degradar sus contenidos. En el uso práctico, el film desprendible que contiene una lámina de aluminio, que cubre el compartimento del medicamento, se retira típicamente antes de la administración por parte de los servicios de farmacia de un hospital. Dado que los films intermedios de alta barrera son ópticamente transparentes, éstos no proporcionan protección contra la exposición a la luz y se debe tener cuidado para evitar que el contenido del compartimento del medicamento sea expuesto de forma inadvertida a la luz UV o de espectro visible intenso durante el posterior almacenamiento de los recipientes. Por consiguiente, el recipiente es plegado sobre sí mismo de tal manera que el film que contiene lámina de aluminio (o lámina trasera) forma la superficie que mira hacia el exterior del recipiente plegado y ayuda a proteger los contenidos del compartimento del medicamento contra la exposición a la luz UV o de espectro visible intenso.

30

El uso del Recipiente

35

El uso de los recipientes acabados es substancialmente independiente de los films utilizados para su fabricación. Un recipiente compartimentado 10 y un sistema de mezcla serán recibidos por personal de salud, por lo general un departamento de servicios de farmacia de un hospital, en la configuración completa que se muestra en las figuras 1 y 2. Haciendo referencia ahora a la figura 6, en la preparación para utilizar el recipiente, el medicamento líquido pueden ser inspeccionado cogiendo la pestaña 62 de la capa protectora que contiene una lámina de aluminio 55 y despegando la capa protectora del recipiente para permitir la inspección visual del compartimento intermedio 20 que contiene un medicamento líquido. Si el medicamento y el compartimento del medicamento parecen estar en condiciones normales, es decir, los sellos desprendibles no están dañados, el medicamento líquido está presente en su dosis nominal, su color y claridad son nominales, y similares, la solución se puede mezclar, como se muestra en la figura 17, mediante la manipulación del recipiente para comprimir las láminas delantera y trasera en el área del

40

compartimento de diluyente superior 18. La presión mecánica procedente de las fuerzas hidráulicas creadas por la manipulación del recipiente rompe el primer sello selectivamente desprendible que está entre los compartimentos de diluyente y de medicamento (mostrado en estado de rotura como 24'). Una manipulación adicional por agitación hace que se mezclen los líquidos de diluyente y de medicamento. La verificación de que se obtiene una mezcla completa se hace observando visualmente la solución mezclada a través de la lámina delantera clara, transparente. Después de completarse la mezcla, se rompe el segundo sello selectivamente desprendible que está entre el compartimento del medicamento y el compartimento de seguridad inferior, como se muestra en la figura 18, de nuevo por medio de la compresión de las láminas delantera y trasera del recipiente para crear una presión hidráulica en el recipiente para romper el sello (mostrado en estado de rotura como 26'). La solución mezclada se dispensa a continuación desde el recipiente a través del puerto de salida 30 usando un equipo de administración IV estándar.

La disposición del recipiente 10 se opone al suministro de líquido diluyente no mezclado a través del puerto de salida por diversos medios según se describirá en mayor detalle a continuación. Además, la disposición del compartimento intermedio 20 entre el compartimento de diluyente y el puerto de salida, aumenta la probabilidad de mezcla completa y suministro del medicamento al paciente. Para los recipientes que incluyen un diluyente líquido y medicamento en polvo, la ruptura del primer sello desprendible que está entre el compartimento del diluyente 18 y el compartimento del medicamento 20 está esencialmente asegurada antes de que se rompa el segundo sello desprendible que está entre el compartimento del medicamento 20 y el compartimento de seguridad inferior 22, puesto que las fuerzas hidráulicas desarrolladas en el diluyente por medio de la manipulación del recipiente no pueden ser transferidas a través del polvo que está en el compartimento del medicamento hasta que se haya roto el primer sellado y haya comenzado la mezcla del diluyente y el polvo.

De acuerdo con la presente invención, para aquellos casos en los que se utiliza un medicamento líquido, la diferencia de tamaño relativo entre el compartimento de diluyente y el compartimento del medicamento, y la colocación del compartimento más pequeño de medicamento entremedio del compartimento más grande de diluyente y el compartimento inferior o de seguridad asegura que se desarrollen unas fuerzas hidráulicas que romperán el primer sello que está entre los compartimentos de diluyente y de medicamento antes de que se rompa el segundo sello que conduce al compartimento de seguridad con sólo un mínimo cuidado.

Sin embargo, incluso con un cuidado extremo, es posible que se desarrolle la suficiente presión hidráulica dentro de un compartimento intermedio que contiene un medicamento líquido que accidentalmente despegue-abra el segundo sello que conduce al compartimento de seguridad. En tal situación, el compartimento de seguridad contendrá un bolo de medicamento líquido que, si está sin diluir y es dispensado a un paciente, puede causar importantes problemas de salud. En consecuencia, los sellos desprendibles 24 y 26 se fabrican, de acuerdo con la presente invención, para que sean selectivamente desprendibles, de tal manera que el segundo sello desprendible 26 que está entre los compartimentos de medicamento líquido y de salida (20 y 22) no se despegue-abra hasta que y a menos que primero se rompa el primer sello desprendible 24 que está entre los compartimentos de medicamento líquido y de diluyente. De acuerdo con la práctica de los principios de la invención, los sellos se forman de una manera que proporcionan una respuesta uniforme, predecible a la presión por manipulación y se despegan-abren completamente, a lo largo de sus longitudes, bajo presión hidráulica por manipulación.

Volviendo ahora a la figura 9, se muestra una vista frontal semi-esquemática de una realización ejemplar de un recipiente que incluye sellos preferentemente rompibles para impedir el inicio de la activación de un fármaco activo líquido desde el compartimento del medicamento al compartimento de salida sin que primero se mezcle el medicamento líquido con un diluyente. Se proporciona la configuración particular del sello con el fin de resolver dos requerimientos de funcionamiento conflictivos impuestos a los sellos desprendibles, o rompibles, utilizados en conexión con dicho recipiente médico binario ejemplar. El primer requisito de funcionamiento para un sello desprendible o rompible es que proporcione una resistencia relativamente fuerte a la fuerza generada por un usuario del producto para romper o desprender el sello, con el fin de evitar una ruptura accidental del sello durante la manipulación normal. El segundo requisito de funcionamiento es que el sello desprendible se despegue sustancialmente completamente durante la activación por parte del usuario, evitando de este modo cualquier restricción posterior en la trayectoria de flujo entre cámaras comunicantes. Se ha observado que con sellos desprendibles convencionales, existe una posibilidad finita de que el sello, si es desprendible o rompible, se despegue de forma incompleta a lo largo de toda su longitud durante la activación. Esto puede permitir que cantidades significativas de ya sea diluyente líquido, medicamento líquido o medicamento mezclado permanezcan atrapadas en las secciones de línea de sellado sin abrir. Además, se ha observado para los sellos desprendibles convencionales, que cuando aumenta la fuerza requerida para la activación del usuario, también lo hace la probabilidad de apertura incompleta del sello. El uso operativo de un recipiente médico binario requiere que los sellos desprendibles sobrevivan a varios impactos durante la vida útil del producto. Sin embargo, pueden producirse eventos de impacto significativos durante los cuales los sellos desprendibles son sensibles a la ruptura con la subsiguiente activación del producto. Con el fin de reducir el riesgo de activación no anticipada, un recipiente médico binario eficaz debe estar construido con sellos desprendibles lo suficientemente fuertes para resistir la mayoría de impactos inadvertidos, pero funcionar completamente ante presiones por manipulación intencionada.

En consecuencia, los sellos selectivamente desprendibles, 80 y 82, representados en la figura 9 resuelven los requisitos de funcionamiento conflictivos teniendo diferentes anchuras dependiendo de entre qué dos

compartimentos están interpuestos. Como se ha descrito anteriormente en relación con las figuras 1 y 2, y como se muestra en la figura 9, los sellos desprendibles 80 y 82 abarcan el compartimento horizontalmente, y tienen una longitud suficiente para conectar los cierres permanentes 16 de los lados del recipiente, dividiendo por lo tanto el recipiente en compartimentos. Los sellos se forman con un troquel de sellado térmico en forma de C generalmente rectilíneo, cuyos largos brazos forman los sellos 80 y 82 entre los compartimentos, y que incluye una porción de base, indicada generalmente en 83, que se extiende desde un extremo del primer sello 80 a un extremo correspondiente del segundo sello 82. El troquel de sellado térmico en forma de C, y en particular la porción de base 83, está construido de una manera que se asegura que el área en la que se forman los sellos desprendibles se extiende sobre y cubre el sello periférico permanente 16. Esto es para favorecer la formación completa del sello desprendible en la intersección (es decir, la esquina) entre el sello desprendible y el sello permanente 16.

Como se muestra en la figura 9, el primer sello desprendible 80 es generalmente de forma rectangular y está formado con el fin de delimitar, y separar, el compartimento de diluyente 18 del compartimento de medicamento líquido 20. La dimensión de anchura (W_1) del primer sello preferentemente desprendible 80 es de aproximadamente (1/8 a 3/8 pulgadas) 3-10 mm, y preferiblemente de (1/8 pulgadas) 6 mm.

El segundo sello desprendible 82 está formado en una región que delimita, y separa, el compartimento de medicamento líquido 20 del compartimento de salida 22. Al igual que el primer sello preferentemente desprendible 80, el segundo sello desprendible 82 es generalmente rectangular, pero tiene una anchura (W_2) de aproximadamente 7 a 12 mm y preferentemente de aproximadamente 10 mm (3/8 pulgadas).

Se entenderá que la dimensión de anchura más grande (W_2) del segundo sello 82 requiere una gran cantidad de más energía para despegarlo-abrirlo que el primer sello preferentemente desprendible 80. Además, se puede ver en la figura 9, que el espacio del área del compartimento del medicamento líquido 20 es considerablemente menor que el espacio para líquido del compartimento de diluyente 18. Por consiguiente, el recipiente es capaz de acomodar un volumen sustancialmente mayor de diluyente líquido que de medicamento. La implicación del mayor volumen de diluyente es que al manipular el recipiente, el diluyente ejercería una fuerza mayor contra el primer sello desprendible 80 que la que desarrollaría el medicamento contra el segundo sello desprendible 82. Dado que el primer sello desprendible 80 requiere una menor energía de activación que el segundo sello desprendible 82, se entenderá que el primer sello 80 será preferentemente despegado-abierto antes que el segundo sello desprendible 82.

Una vez que el primer sello desprendible 80, que está entre los compartimentos de diluyente y de medicamento, es despegado-abierto, se permite que el diluyente líquido y el medicamento líquido se mezclen, sin el peligro de que se forme un bolo de medicamento. Una vez que los componentes son mezclados adecuadamente, hay ahora suficiente volumen de líquido que puede ser manipulado para causar una fuerza suficiente contra el segundo sello desprendible 82 de modo que se rompe este sello y se permite que el líquido de diluyente/medicamento entre en el compartimento de salida 22 para su posterior administración.

Las anchuras del primer y segundo sellos desprendibles 80 y 82, en combinación con la masa de líquido contenida en los compartimentos de diluyente y de medicamento 18 y 20, respectivamente, cooperan para asegurar que el primer sello 80 que está entre los compartimentos de diluyente y de medicamento sea preferentemente despegado-abierto antes que el sello 82 que está entre los compartimentos de medicamento y de salida cuando, no importa cómo, una fuerza, o presión, por manipulación es aplicada al recipiente. Ante la fuerza o presión por manipulación aplicada al compartimento del medicamento, el primer sello desprendible 80, que requiere una menor energía o fuerza de activación para abrirse en comparación con el segundo sello 82, se romperá preferentemente. Las anchuras específicas (W_1 y W_2) del primer y segundo sellos desprendibles 80 y 82, por supuesto, variarán con la longitud del sello (tamaño del recipiente), la masa del fluido contenido en los compartimentos de medicamento y de diluyente, y la aplicación particular a la que se somete el recipiente, incluyendo la fuerza anticipada de cualesquiera impactos voluntarios (*advertent impacts*). Sin embargo, las anchuras específicas de sellado pueden calcularse de forma adecuada, por parte de un experto en la técnica usando la teoría común de la viga (*common beam theory*) y determinando convenientemente la presión de apertura deseada para cada uno de los sellos. Además, de una manera que se describirá en mayor detalle a continuación, cada uno de los sellos 80 y 82 de la figura 9 presenta una característica de resistencia uniforme a la presión por manipulación, de tal manera que una vez se inicia la ruptura, los sellos se desprenden-abren completamente a lo largo de su longitud, hasta por lo menos el punto de ortogonalidad (*orthogonality point*) de su intersección con la porción de base 83, si se usa un troquel con cabezal de sellado en forma de C.

Una realización adicional de los sellos preferentemente desprendibles, de acuerdo con la presente invención, está representada en una forma semi-esquemática en la figura 10. Al igual que en la realización de la figura 9, la realización de la figura 10 incluye un primer y un segundo sellos desprendibles, 84 y 86, estando el primer sello desprendible 84 configurado para delimitar y separar el compartimento de medicamento 20 del compartimento de diluyente 18. El segundo sello desprendible 86 está configurado para delimitar y separar el compartimento de medicamento 20 de un compartimento de salida 22. Además, el primer y segundo sellos desprendibles 84 y 86 cruzan todo el recipiente y están configurados para extenderse entre los sellos permanentes 16 que definen los límites exteriores del recipiente. De una manera similar a la realización de la figura 9, los sellos se forman con un

troquel de conformación de sellado térmico, preferentemente un troquel de sellado térmico de pieza única, cuyos brazos largos forman los sellos 84 y 86 entre los compartimentos, y que incluye una sección de base, generalmente indicado con 85, que se extiende desde un extremo del primer sello 84 a un extremo correspondiente del segundo sello 86. El troquel de sellado térmico, y en particular la porción de base 85, está construida para asegurar que el área en la que se forman los sellos desprendibles se extienda sobre y cubra el sello periférico permanente 16, a cada lado del recipiente. La superposición del sello desprendible con el sello permanente favorece la formación completa del sello desprendible en la intersección (es decir, la esquina) entre el sello desprendible y el permanente 16.

Como se muestra en la figura 10, el segundo sello desprendible 86 que está entre el compartimento del medicamento 20 y el compartimento de salida 22, es generalmente similar al segundo sello desprendible 82 que se representa en la figura 9, es decir, el segundo sello desprendible 86 es generalmente de forma rectangular y está formado con el fin de delimitar y separar el compartimento de medicamento 20 del compartimento de salida 22. La dimensión de anchura (W_2) o, alternativamente, la distancia del sello entre el compartimento del medicamento 20 y el compartimento de salida 22, es de aproximadamente (3/16 a 5/16 pulgadas) 4 a 8 mm y preferiblemente de (1/4 pulgadas) 6 mm.

El primer sello preferentemente desprendible 84 tiene una dimensión de anchura (W_1) o, alternativamente, la distancia del sello entre el compartimento de diluyente 18 y el compartimento del medicamento 20, de aproximadamente $1,588 \cdot 10^{-3}$ m a aproximadamente $4,763 \cdot 10^{-3}$ m (aproximadamente 1/16 a aproximadamente 3/16 pulgadas), y preferiblemente de aproximadamente 1/8 pulgadas o 3 mm.

A diferencia de la realización de la figura 9, el primer sello preferentemente desprendible 84 de la figura 10 no tiene una forma convencional, rectangular. De acuerdo con la práctica de los principios de la invención, el primer sello preferentemente desprendible 84 tiene una forma sinusoidal, o forma de serpiente, de manera que al menos un concentrador de tensiones, identificado en 87, sobresale hacia el interior de la cámara de diluyente 18 con su punto de desplazamiento (*excursión point*) orientado en la dirección de un frente de presión anticipado causado por la manipulación de la cámara de diluyente.

Aunque está formado con una forma curvilínea, el primer sello preferentemente desprendible 84 está, sin embargo, provisto de un ancho de sellado uniforme, W_1 , a lo largo de toda su longitud. A pesar de que el sello está formado con al menos un concentrador de tensiones 87, que funciona de una manera que se describirá en mayor detalle después, el hecho de que su anchura sea más estrecha que la del segundo sello preferentemente desprendible 86, significa que el primer sello 84 será preferentemente despegado-abierto en el caso de un frente de presión imprevisto desarrollado en el compartimento del medicamento 20 por medio de, por ejemplo, un venteo por impacto (*impact vent*).

En consecuencia, al menos en esa cantidad, el primer sello desprendible 84 será despegado-abierto preferentemente con respecto al segundo sello desprendible 86 en respuesta a un evento de presión, de tal manera que el diluyente líquido siempre se mezclará con el medicamento líquido antes de que se permita la entrada de los componentes del recipiente en el compartimento de salida 22.

Además del concentrador de tensiones 87 que tiene un punto de inflexión orientado en la dirección del compartimento de diluyente, se observará que el primer sello selectivamente desprendible 84 de la figura 10 incluye dos concentradores de tensión adicionales 88 y 89 con unos puntos de inflexión orientados hacia el compartimento del medicamento 20. De manera bien entendida por aquellos expertos en la técnica, cada uno de los puntos de inflexión concentradores de tensión define un punto de iniciación del despegado, por el que el sello desprendible comienza a despegarse-abrirse en respuesta a un evento de presión en el compartimento hacia el cual está orientado el punto de iniciación. En operación, el borde convexo de desplazamiento de un punto de inflexión, o punto de inicio, presenta una característica de resistencia compuesta a la presión hidráulica ya sea del diluyente o del medicamento líquido, cuando cualquiera de estos compartimentos es presionado. Un análisis matemático de elementos finitos de un frente de presión en desarrollo contra un barrera no lineal, tal como el primer sello curvado preferentemente desprendible 84 de la figura 10, revela que las fuerzas debidas al ΔP se concentran en la región de máxima inflexión del concentrador de tensiones, en la cual el punto de inflexión se extiende en la dirección del frente de presión. Esta fuerza concentrada debida al ΔP tenderá a iniciar la ruptura del sello preferentemente en el punto de inflexión. Además, dicho sello tenderá a iniciar el proceso de despegado a una presión nominal por manipulación menor que si el sello estuviera construido para ser uniformemente recto de un lado a otro.

Por lo tanto, a pesar de su dimensión de anchura más pequeña, el primer sello preferentemente desprendible 84 se romperá más fácilmente si se aplica una presión al medicamento líquido que está en el compartimento del medicamento 20 que el segundo sello desprendible 86 que está entre los compartimentos de medicamento y de salida. Como puede verse en la figura 10, el primer sello 84 incluye dos puntos de iniciación, en 88 y 89, que se dirigen hacia el compartimento del medicamento y que favorecerán una abertura preferencial del sello en respuesta a un evento de presión generada en el mismo. Estos dos puntos de iniciación, 88 y 89, en combinación con el punto de iniciación 87, orientado hacia el compartimento de diluyente, aseguran que el primer sello desprendible 84 se abre preferentemente en respuesta a la presión hidráulica generada en cualquier lugar dentro del recipiente. Por lo

tanto, el medicamento líquido no puede despegar-abrir el segundo sello desprendible 86 y entrar en el compartimento de salida sin haberse mezclado con el diluyente ya sea abriendo despegando el primer sello 84 o habiendo el diluyente abierto despegado el primer sello.

5 Aunque el primer sello preferentemente desprendible 84 se ha descrito como que tiene una construcción sinusoidal, o en forma de serpiente, de tal manera que los puntos de iniciación 87, 88 y 89 están definidos por curvaturas convexas, no es necesario que la forma del primer sello preferentemente desprendible 84 esté definido con una cierta regularidad en particular. En efecto, la aplicación de análisis matemáticos de elementos finitos revela que el inicio del despegado aumenta a medida que el punto de inflexión se vuelve más puntiagudo. Unos análisis de
10 elementos finitos indican que cuanto más se estreche el punto de inflexión en un punto real, como ocurriría en una configuración en forma de dientes de sierra, se maximiza la iniciación del despegado. En tal situación, sin embargo, la fuerza requerida para iniciar el despegado probablemente sería tan baja como para hacer que el primer sello 84 sea despegado-abierto de forma inadvertida bajo las tensiones normales de la manipulación diaria del recipiente. En contraste, si el radio de curvatura de los diversos puntos de inflexión fueran indebidamente grandes, la configuración del primer sello 84 se parecería más a un sello lineal convencional que no tendría sustancialmente los beneficios de un punto de iniciación mejorado. La forma, radio de curvatura, y profundidad de cuerda (*depth of cord*) específicos del primer sello desprendible 84 son, por lo tanto, una cuestión de elección de diseño y pueden variar con la longitud del sello y la aplicación particular a la que se somete el recipiente binario, incluyendo la fuerza anticipada de cualesquiera impactos inadvertidos. Formas específicas de sellado pueden calcularse adecuadamente, por parte de un experto en la técnica, utilizando la teoría de la viga (*beam theory*) y determinando adecuadamente la presión de abertura deseada para el sello. En el ejemplo de realización de la figura 10, el primer sello desprendible 84 es de forma generalmente sinusoidal y preferiblemente incluye tres puntos de inflexión con un radio de curvatura de entre aproximadamente $3,175 \cdot 10^{-3} \text{m}$ (1/8 pulgadas) a aproximadamente $9,525 \cdot 10^{-3} \text{m}$ (3/8 pulgadas) y preferiblemente alrededor de $6,35 \cdot 10^{-3} \text{m}$ (1/4 pulgadas).
15
20

25 En referencia ahora a la figura 11, se ilustra de forma semi-esquemática, una tercera forma de realización ejemplar de un recipiente médico configurado para el almacenamiento, la mezcla y el suministro de los componentes binarios que comprenden un medicamento líquido y un diluyente líquido. El recipiente comprende un primer y segundo sellos selectivamente desprendibles 90 y 92 que están dispuestos y configurados para separar el compartimento de medicamento líquido 20 del compartimento de diluyente 18. Como puede verse a partir de la forma de realización ilustrada en la figura 11, el primer y segundo sellos desprendibles 90 y 92 son generalmente similares en su disposición y construcción a los sellos selectivamente desprendibles 84 y 86 de la realización ilustrada en la figura 10. En particular, el primer sello selectivamente desprendible 90 está construido con una forma sinusoidal o en forma de serpiente que comprende tres puntos de inflexión, 93, 94 y 95. El primer y tercer puntos de inflexión, 93 y 95, están configurados de tal manera que sus caras convexas están orientadas en la dirección del compartimento del medicamento 20, mientras que el segundo punto de inflexión 94 está configurado con su cara convexa orientada en la dirección del compartimento de diluyente 18. Si bien es curvada, la anchura (W_1) del primer sello selectivamente desprendible 90 es uniforme a lo largo de la longitud del sello, al menos cuando la anchura W_1 es evaluada tangencialmente a la curvatura del sello. Como en el caso de las dos primeras realizaciones, descritas anteriormente, la dimensión de anchura del primer sello preferentemente desprendible 90 puede variar desde (aproximadamente 1/16 a aproximadamente 3/16 pulgadas) 2-5 mm, pero preferiblemente es de aproximadamente (1/8 pulgadas) 3 mm de ancho.
30
35
40

45 El segundo sello selectivamente desprendible 92 es generalmente de forma rectangular y tiene una dimensión de anchura W_2 de (aproximadamente 3/16 a aproximadamente 5/16 pulgadas) aproximadamente 4-8 mm, pero es preferiblemente de (aproximadamente 1/4 pulgadas) 6 mm de ancho. Cuando el primer sello selectivamente desprendible 90 forma uno de los cuatro lados del compartimento del medicamento líquido 20, el segundo sello selectivamente desprendible 92 forma un segundo lado, opuesto al lado formado por el primer sello 90. Un tercer lado del compartimento del medicamento 20 está definido por el sello permanente periférico del recipiente 16. Cuando se forman los sellos selectivamente desprendibles, una porción de la longitud del sello para ambos primer y segundo sellos 90 y 92 se extiende hacia este tercer lado definido por el sello permanente 16 y se solapa con el sello permanente con el fin de garantizar la integridad de los sellos desprendibles en su intersección con el sello permanente.
50

55 El lado restante, cuarto, del compartimento del medicamento 20 está definido por un sello desprendible 96 que se extiende desde el primer sello desprendible 90 al segundo sello desprendible 92, pero que está ubicado a una distancia del sellado periférico permanente 16 del recipiente con el fin de dejar un canal 98 de conexión, compensación de presión, configurado para permitir la comunicación entre el compartimento de diluyente 18 y un área de salida 22 dispuesta entre el compartimento de medicamento 20 y el puerto de salida 30.
60

65 Debido a que el canal de compensación de presión 98 permite la comunicación del fluido entre el compartimento de diluyente 18 y el área de salida 22, se entenderá que el área de salida 22 ya no es un compartimento, sino que puede ser entendida como una extensión del compartimento de diluyente 18. Del mismo modo, ya no es adecuado referirse al área identificada con 18 en la figura 11 como un compartimento de diluyente, ya que de por sí el compartimento comprende tanto la región identificada con 18 como el área de salida 22. Sin embargo, para mantener la coherencia entre las diversas formas de realización de la invención, el área identificada con 18 en la

figura 11 se denominará el compartimento de diluyente, mientras que el área identificada con 22 en la figura 11 se denominará el área de salida.

5 En funcionamiento, el recipiente de la forma de realización ilustrada en la figura 11 funciona de una manera generalmente similar a la realización descrita con respecto a la figura 10. El primer sello selectivamente desprendible 90 es más estrecho que el segundo sello selectivamente desprendible 92, de tal manera que $W_1 < W_2$. En consecuencia, cualesquiera eventos de presión generados en el compartimento del medicamento 20 despegarán-abrirán el primer sello 90 con preferencia respecto al segundo sello 92. Además, el primer sello selectivamente desprendible 90 está conformado para proporcionar concentradores de tensión en los puntos de inflexión
10 previamente indicados 93, 94 y 95. Como en el caso de la realización de la figura 10, los concentradores de tensión funcionan para definir puntos de inicio de despegado preferenciales en sus puntos máximos de desplazamiento dentro de los compartimentos de diluyente y de medicamento. Eventos de presión generados ya sea en el compartimento de diluyente o de medicamento iniciarán preferentemente una ruptura del sellado en estos puntos de inicio y por esta razón, y debido a su anchura más estrecha, el primer sello preferentemente desprendible 90 se romperá con preferencia respecto al segundo sello 92 en respuesta a cualquier tipo de evento de presión.
15

La integridad del segundo sello desprendible 92 se mantiene aún más compensando la presión del fluido sobre el sello a través del canal de compensación de presión 98 que conecta el compartimento de diluyente 18 con el área de salida 22. El canal de compensación de presión 98 mantiene un ΔP compensado entre el compartimento de diluyente y el área de salida de tal manera que sin importar cuál es el estado de cualquiera de los sellos 90 o 92, el medicamento líquido se mezclará con el diluyente antes de que cualquier fluido pueda ser dispensado desde el recipiente. La utilidad de esta característica particular, se hará evidente volviendo momentáneamente a la realización ilustrada en la figura 9. A pesar de la naturaleza preferencial del primer sello desprendible 80 de la figura 9, es sin embargo posible tener una forma de bolo de medicamento líquido en el compartimento de salida 22 justo antes de
20 que los recipientes sean utilizados. Si se ejerce una fuerza suficiente en el compartimento de diluyente 18, el frente de presión resultante provocaría una ruptura del primer sello desprendible preferencial 80 y sería transmitido por el medicamento líquido al segundo sello desprendible preferencial 82. Una fuerza suficientemente grande (que provoca un frente de presión suficientemente grande) rompería muy rápidamente los dos sellos en sucesión sin que haya tiempo suficiente para que el diluyente y el medicamento se mezclen. El diluyente empujaría el medicamento líquido por delante de éste hacia el compartimento de salida 22 en forma de bolo. El acceso a este bolo con un equipo IV y la dispensación del bolo a un paciente sería extremadamente desventajoso.
25
30

Volviendo ahora a la realización ilustrada en la figura 11, esta posibilidad se elimina sustancialmente teniendo el área de salida 22 en comunicación de fluido con el compartimento de diluyente 18 por medio del canal de compensación de presión 98.
35

Se ilustra de forma semi-esquemática en la figura 12 una realización adicional de un recipiente y sellos preferentemente desprendibles proporcionados de acuerdo con la práctica de los principios de la invención. La forma de realización del recipiente ilustrado en la figura 12 comprende esencialmente la misma construcción y disposición de sello preferentemente desprendible que la realización de la figura 11, pero comprende un sello desprendible adicional, sello de seguridad, dispuesto entre los sellos preferentemente desprendibles y el puerto de salida 30. Debido a la similitud en la construcción y la disposición de los sellos preferentemente desprendibles entre la realización de la figura 12 y la de la figura 11, los sellos preferentemente desprendibles que incluyen puntos de inicio, y similares, están identificados con los mismos números de referencia. Sin embargo, el área de salida (22 de la figura 11) está dividida en dos por un sello de seguridad 100 que es generalmente de forma rectangular y se extiende por el recipiente, superponiéndose al sello periférico permanente 16 en ambos lados. El sello de seguridad 100 subdivide el área de salida (22 de la figura 11) en una cámara de presión 102 dispuesta entre el sello de seguridad 100 y el segundo sello desprendible preferencial 92, y una cámara de salida 104, dispuesta entre el sello de seguridad 100 y el puerto de salida 30.
40
45
50

En funcionamiento, la forma de realización del recipiente de la figura 12 funciona en gran medida como la forma de realización representada en la figura 11, pero el sello de seguridad 100 proporciona un grado adicional de seguridad contra el inicio de la activación de un medicamento líquido activo desde el compartimento de medicamento 20 hacia el compartimento de salida 104. Como en el caso de la realización de la figura 11, la cámara de presión 102 en combinación con el canal de compensación de presión 98 y el compartimento de diluyente 18 funcionan para mantener compensado el ΔP entre la cámara de presión y el compartimento de diluyente, de tal manera que el segundo sello preferentemente desprendible 92 no puede romperse a menos que y hasta que el primer sello preferentemente desprendible 90 se despegue-abra y permita que el medicamento líquido se mezcle con el diluyente. La cámara de presión 102 asegura una compensación del ΔP , pero el volumen de la cámara no es suficientemente grande como para desarrollar una fuerza de ruptura lo suficientemente fuerte como para despegar-abrir el segundo sello desprendible 92. Una vez que el diluyente líquido ha roto el primer sello preferentemente desprendible 90, el diluyente y el medicamento se mezclan y sus volúmenes combinados pueden generar una fuerza suficiente para romper a continuación el segundo sello preferentemente desprendible 92 y por consiguiente el sello de seguridad 100.
55
60
65

Por consiguiente, un recipiente médico de componente binario de acuerdo con la presente invención se considera que es adecuado para el almacenamiento y administración combinada de componentes líquidos binarios sin las deficiencias comúnmente asociadas con los recipientes convencionales. Varias configuraciones de sellos selectivamente desprendibles funcionan para delimitar y definir unos compartimentos de diluyente y medicamento y están adaptados además para asegurar que el medicamento líquido y diluyentes se mezclan antes de que la medicación combinada pueda ser administrada a un paciente. Los sellos selectivamente desprendibles de dichos recipientes representan una mejora significativa en la seguridad de la administración de un componente binario, al tiempo que son de fabricación fácil y eficiente en cuanto a costes.

10 FORMACIÓN DE SELLOS

Sin pretender imponer ninguna teoría, se considera que la facilidad de despegado de los sellos se obtiene limitando el tiempo, la presión y la temperatura a lo necesario para fundir la interfaz entre las capas interiores de las láminas delantera y trasera del recipiente, que tienen una temperatura de fusión menor que las capas intermedia y exterior de la lámina trasera. La profundidad de la alteración estructural en las capas interiores del área de fusión es limitada, otorgando así la naturaleza de desprendible al sello al mismo tiempo que proporciona una fuerza suficiente para evitar la rotura durante la manipulación normal del recipiente. Preferiblemente, la fuerza de activación para el recipiente de la presente invención se controla estrechamente para proporcionar la integridad del recipiente bajo condiciones de manipulación extremas, pero que sin embargo sea fácil de activar por todos los usuarios. El esfuerzo o fuerza de activación se caracteriza por una presión de rotura que, necesariamente, variará de acuerdo con la forma de cada sello, su anchura W, o su función (es decir, el primer sello preferentemente desprendible, el segundo sello preferentemente desprendible, o el sello de seguridad) pero que es preferentemente uniforme con respecto a un sello particular a aproximadamente 6894,76 Pa (aproximadamente +/- 1 lbs. libras por pulgada cuadrada (psi)).

Con el fin de lograr dicha uniformidad en la presión de rotura, se ha determinado que el parámetro crítico que debe ser controlado es la temperatura. Se puede conseguir una respuesta de presión de ruptura uniforme mediante el control de la temperatura de sellado dentro de +/- 1,11° C (+/- 2° F). Los aparatos de producción de termo-sellado comercialmente disponibles no son capaces de controlar la variabilidad de la temperatura de termo-sellado dentro de este rango deseado. Sin embargo, el tiempo de sellado puede ser controlado de manera muy precisa. Por consiguiente, se selecciona el tiempo como parámetro de control y es ajustado para compensar la variación en la temperatura de termo-sellado. El tiempo y la presión del cabezal de sellado son monitorizados para garantizar que se encuentren dentro de unos rangos aceptables y se ajusta el tiempo de sellado térmico correspondientemente. Aunque la presión de contacto está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1,59 MPa (230 psi) a aproximadamente 2,34 MPa (340 psi) con una temperatura de sellado térmico en el rango de aproximadamente 118° C (245° F) a 129° C (265° F), será reconocido por un experto en la técnica que la cifra inferior del rango (aproximadamente 230 psi) se proporciona por conveniencia en el establecimiento de los parámetros de una máquina de producción de termo-sellado. En tanto que la presión ejercida por las barras de sellado térmico sobre el material del recipiente sea suficiente para forzar a las capas de sellado material que contacten sobre el área de la superficie del sello deseado, se formará un sello desprendible dada una temperatura y un tiempo apropiados. En efecto, se ha determinado experimentalmente que las variaciones en la temperatura y tiempo de sellado térmico más allá de las contempladas por la presente invención, resultan en sellos que no sólo fracasan en cuanto a presentar la característica de resistencia uniforme deseada, sino que también fallan en cuanto a la ruptura completa a lo largo de la longitud del sello. Una ruptura incompleta del sellado a menudo resulta en diluyente o medicamento residual que, por ejemplo, queda atrapado en las esquinas de 90[grados] en las que los sellos desprendibles contactan con los sellos periféricos permanentes del recipiente. En consecuencia, la ratio de mezcla del diluyente/medicamento puede no ser la que se pretende, y la administración del fármaco puede ser a una concentración más alta de la deseada.

Unos ejemplos de configuraciones específicas de tiempo, temperatura y presión que formarán sellos desprendibles, en el film 80:20 de las realizaciones ilustradas, que tienen una uniformidad de presión de rotura de aproximadamente 6894,76 Pa (aproximadamente +/- 1 psi) incluyen: presión = 1,62 MPa (235 psi), temperatura = 125° C (257° F), y tiempo = 1,9 segundos; y presión = 1,62 MPa (235 psi), temperatura = 126,7° C (260° F), tiempo = 1,75 segundos. Se usan unas temperaturas y presiones y tiempos asociados mayores para proporcionar los sellos térmicos periféricos permanentes y el sello del puerto de salida, que producen unos efectos que alteran la estructura en una mayor proporción en, o profundidad de, las capas de sellado. Dichos sellos se pueden formar por medio de termo-sellado a una temperatura de 143° C (290° F) y una presión de hasta 1,38 MPa (200 psi) durante aproximadamente 2 segundos. Los expertos en la técnica admitirán que pueden usarse diversas técnicas para la formación de los sellos tanto permanentes como desprendibles en la construcción del recipiente de la presente invención. En particular, será evidente que el control de la temperatura de sellado a un mayor grado (dentro de aproximadamente +/- 1,11° C (+/- 2° F)) también permitirá la formación de sellos desprendibles que tienen una presión de rotura uniforme. Además, el tiempo es elegido como el parámetro de control para la formación de sellos, ya que puede ser controlado con precisión. Un control preciso de la temperatura, la presión, o ambos produciría el mismo resultado.

Los sellos preferentemente desprendibles que comprenden las formas de realización de recipientes ilustradas en las figuras 9-12 (en opcionalmente el sello de seguridad 100 de la figura 12) se crean usando una estación de sellado térmico modular configurada con una cabeza de sellado térmico que tiene una configuración de doble barra de

5 sellado en la que un extremo de las barras dobles están conectados entre sí por medio de una barra de sellado transversal con el fin de describir una forma de U generalmente alargada. La forma de U alargada seguirá necesariamente el perfil de los sellos según se representan los sellos en las figuras 9-12. La estación de sellado térmico modular es incorporada en un aparato de fabricación de recipientes modular tal como se describe en la solicitud pendiente de resolución con No. de serie 08/837,927 presentada el 11 de abril de 1997, que es propiedad común del beneficiario de la presente invención y toda la descripción de ésta se incorpora expresamente en este documento por referencia. Debido a su naturaleza modular, la estación de formación de sellos desprendibles convencionales simplemente es retirada del aparato de fabricación de recipientes y sustituida por una estación de formación de sellos preferentemente desprendibles que comprende un cabezal de sellado térmico formado y configurado para proporcionar sellos preferentemente desprendibles que tienen unos perfiles de acuerdo con cualquiera de las formas de realización ilustradas en las figuras 9-12. La modularidad del aparato de fabricación de recipientes y, en particular, la naturaleza modular de las estaciones de sellado térmico, permite la fabricación de varias formas de realización de recipientes con el mismo aparato. Los recipientes pueden ser especialmente configurados con sellos selectivamente desprendibles específicos en función de la combinación exacta de medicamento y diluyente líquidos que se desee almacenar y administrar de esta manera. En consecuencia, el aparato modular de fabricación de recipientes de acuerdo con la invención se considera que es adecuado para la fabricación de una amplia variedad de recipientes médicos que tienen una amplia variedad de tamaños y una amplia variedad de configuraciones de sellado. Todos los recipientes fabricados de este modo se considerarán adecuados para no sólo componentes binarios líquido/líquido, sino también para componentes binarios que comprenden diluyentes líquidos y medicamentos en polvo, si así se desea.

RECIPIENTE CON UN ESPACIO DE CABEZA REDUCIDO

25 En la figura 13 se ilustra una realización adicional de un recipiente médico adecuado para el almacenamiento y administración combinados de emulsiones, liposomas, y similares, que son particularmente sensibles a la dispersión (*slashing*) o turbulencia. Si bien el recipiente, generalmente indicado con 110, es superficialmente similar a las realizaciones descritas anteriormente, se observará que el recipiente comprende un único compartimiento 112 adaptado para contener un ingrediente activo, preferiblemente un líquido. El compartimiento de componente 112 está separado de un compartimiento de salida vacío 114 por medio de un sello desprendible generalmente recto, rectangular 116 que se extiende por el recipiente y se superpone a un sello periférico permanente 16 que une entre sí las láminas delantera y trasera que comprende el recipiente. Se proporciona un puerto de salida 30 en un extremo del recipiente y que está en comunicación con el compartimiento de salida 114. En funcionamiento, el recipiente 112 es manipulado apretándolo, lo que hace que la presión de fluido desarrollada en el compartimiento de componente 112 rompa el sello desprendible 116, permitiendo que el componente líquido sea accesible a través del puerto de salida 30 para su administración.

40 Por razones que se describirán en mayor detalle a continuación, el compartimiento de salida 114 está configurado preferiblemente en forma de una cámara de aire, de manera que contiene una cantidad mínima de aire filtrado y estéril. El compartimiento de componente 112 comprende de manera adecuada un volumen de líquido que ha sido introducido en el compartimiento de una manera tal que no hay sustancialmente espacio de cabeza (aire o gas residual) incorporado en el compartimiento de componente 112 con el líquido.

45 Dicho recipiente 110 es adecuadamente fabricado de unas láminas delantera y trasera que comprenden los films termoplásticos de capa única descritos anteriormente y laminados de éstos. Las láminas delantera y trasera se combinan entre sí a partir de unas bandas de film en un aparato de fabricación de recipientes modular tal como los descritos en la solicitud pendiente de resolución con número de serie 08/837,927 presentada el 11 de abril de 1997, de propiedad común del beneficiario de la presente invención, cuya descripción completa se incorpora expresamente en este documento por referencia. Las bandas de film de las láminas delantera y trasera se combinan para formar los contornos generales del recipiente 110 según se ilustra en la figura 13. Además, el recipiente fabricado incluye una tira de protección que se extiende desde y está dispuesta en un lado del recipiente que también incluye puertos de llenado y canales de llenado de protección que están en comunicación con el interior del compartimiento de componente 112. Como se describe en la referencia indicada, la tira de protección y los puertos de protección son útiles durante el proceso de llenado del recipiente, y son retirados después de que se haya completado el llenado y el recipiente esté listo para su envío al consumidor.

55 Después de que el recipiente ha superado la etapa de fabricación en la que está listo para su llenado con un componente líquido, el recipiente es esterilizado inicialmente por medio de su exposición a una radiación UV o a un haz de electrones (*E-beam*). Después de la compleción del procedimiento de esterilización, los recipientes médicos esterilizados son transportados a una instalación de llenado aséptico y los recipientes se llenan de forma aséptica de acuerdo con la práctica de la invención según se describe con referencia al diagrama de flujo de un proceso ejemplar representado en la figura 14.

65 El llenado del recipiente obtendrá ventajas de la tecnología de fabricación desarrollada en relación con la fabricación de circuitos integrados que se está volviendo más común en la industria médica. Esta tecnología generalmente implica un alejamiento con respecto al llenado convencional de recipientes en entornos asépticos de clase 100, y un acercamiento al llenado de recipientes dentro de una unidad "aisladora" en la que el entorno es estéril. La principal

diferencia entre los entornos asépticos de clase 100 y los "aisladores" es la separación del trabajador con respecto al entorno. Un aislador es en esencia, un "mini entorno" que encierra la maquinaria industrial (*immediate machinery*) y la operación de llenado de recipientes dentro de un espacio controlado. El trabajador está fuera de este espacio e interfiere con los materiales que están en éste a través de unos puertos de guantes (*glove ports*) y/o "medio trajes" (*"half suits"*). Al separar el trabajador del entorno, es posible crear y mantener un entorno pequeño, estéril, ya que el trabajador es típicamente la principal fuente de contaminantes biológicos en procedimientos anteriores.

El llenado aséptico se lleva a cabo de acuerdo con un aparato de llenado aséptico modular y unos procedimientos descritos en la solicitud pendiente de resolución con número de serie 08/837,927 presentada el 11 de abril 1997 de propiedad común del beneficiario de la presente invención, toda la descripción de la cual se incorpora expresamente en este documento por referencia. Según se indica en la citada referencia, los recipientes se introducen y se mueven a través de un aislador de llenado por medio de un mecanismo de transporte que se acopla a unas bridas de contacto proporcionadas en los puertos de protección del recipiente para dicho fin. El mecanismo de transporte guía y mueve el recipiente a través de las diversas estaciones de procesamiento que comprende el proceso, tales como una determinación del peso inicial, desbloqueo, llenado aséptico, determinación del peso final, y similares.

En concreto, y de acuerdo con el diagrama de flujo del proceso ejemplar de la figura 14, el recipiente 110 se introduce en un aislador de llenado de líquido y se coloca sobre una banda de transporte de bucle continuo que guía el recipiente a través de los pasos del proceso de llenado de líquido. Cada recipiente es llevado a una estación de llenado en la que un brazo robótico se mueve a través de un arco y agarres y retira el tapón de seguridad del puerto de seguridad del compartimento para hacer que el puerto y, por lo tanto, el compartimento de componente 112 sea accesible por un líquido. El compartimento de componente 112 a continuación es desbloqueado con un chorro de 0,2 micras de nitrógeno o aire filtrado para preparar el compartimento de componente 112 para la recepción del líquido. El desbloqueo del compartimento 112 sirve para separar entre sí las láminas delantera y trasera, dándole al compartimento una configuración en forma de bolsa en la que puede dispensarse una dosis cuidadosamente controlada de líquido. El puerto de seguridad del compartimento se sitúa entonces por debajo de la boquilla dispensadora de una máquina de llenado de líquido. Se dispensa una cantidad predeterminada de líquido, tal como una solución de liposomas, una emulsión activa, o similares, en dosis cuidadosamente controladas, en el recipiente a través del puerto de seguridad. Se entenderá por parte de los expertos en la técnica que el líquido se puede introducir en el recipiente en un paso único de administración. Alternativamente, puede usarse un procedimiento de dos pasos de administración o de múltiples pasos de administración, en el que el recipiente es guiado para que pase por dos o más boquillas dispensadoras posicionadas secuencialmente. Un procedimiento de múltiples etapas de administración es particularmente adecuado para el llenado del recipiente con líquidos que son extremadamente sensibles a la turbulencia y que se deben proporcionar en dosis cuidadosamente controladas.

Después de la etapa de administración, el recipiente es conducido a una estación de sellado térmico, donde el espacio de cabeza del compartimento de componente es ajustado en primer lugar con un chorro de 0,2 micras de helio (He) atómico filtrado. La estación de sellado térmico comprende una placa de sellado térmico en oposición a una placa de soporte que se cierran sobre el recipiente con el fin de aislar (*seal off*) el canal de comunicación entre el(los) puerto(s) de seguridad y el compartimento de componente 112. En efecto, el sellado térmico es seguido del sellado periférico permanente de tal manera que ahora se cierra (*is now closed-off*) toda la periferia del recipiente.

El recipiente lleno ahora sale del aislador y se enjuaga y se seca para eliminar cualquier líquido residual de su superficie exterior y es reducido a sus dimensiones finales retirando la porción de protección de gran tamaño del recipiente que incluye los puertos de protección. La fabricación y llenado del recipiente se ha completado.

Se entenderá por parte de los expertos en la técnica que el paso de ajuste del espacio de cabeza al final del proceso de llenado introduce un volumen determinado de gas de helio en el compartimento de componente del recipiente y, de hecho, define inicialmente un espacio de cabeza dentro del recipiente. Volviendo ahora a la figura 13, el espacio de cabeza inicial definido por el chorro de helio está identificado con V_i y representa el volumen inicial del espacio de cabeza proporcionado en el compartimento de componente.

Sin embargo, se admitirá de forma inmediata que los films termoplásticos utilizados para construir el recipiente 110 tienen propiedades de membranas y están, por lo tanto, sujetos a las leyes físicas de la permeabilidad relativa. Por ejemplo, el film 80:20 que comprende la lámina delantera del recipiente 110 se ha descrito anteriormente como que tiene una permeabilidad particular con respecto al oxígeno (O_2). Además de admitir que los films de recipiente son como membranas permeables, también es importante admitir que la difusión por concentración a través de la membrana, de acuerdo con la Ley de Ficks, también es de aplicación al sistema bajo consideración. Cuando el helio se introduce inicialmente en el recipiente, el volumen de helio V_i está presente nominalmente a una atmósfera. Sin embargo, este volumen comprende helio atómico puro que está presente necesariamente en una concentración mucho mayor que la concentración de helio en el aire ordinario. Dado que la difusión de un material particular a través de una membrana es proporcional al gradiente de concentración de ese material a través de la membrana, el helio se difundirá preferentemente a través de (impregnará) el material que comprende el recipiente y pasará desde el volumen de espacio de cabeza V_i hacia la atmósfera. Del mismo modo, el aire (80% de N_2 y 20% de O_2) está sujeto a la misma difusión por gradiente de concentración desde la atmósfera hacia el espacio de cabeza del recipiente, pero la tasa de intercambio de aire por helio está considerablemente por debajo de la unidad. El

intercambio de equilibrio entre el aire y el helio se determina por la ratio de la permeabilidad al helio del material del recipiente con respecto a la permeabilidad al aire del material del recipiente. Puesto que el helio es un gas atómico, es decir, está compuesto de átomos de helio en lugar de moléculas de helio, su sección transversal material es considerablemente menor que la de los componentes del aire lo que hace que sea más fácil que el helio se mueva entre las moléculas del componente que comprende el film del recipiente. Por ejemplo, el radio atómico de un átomo de helio es menor que 10^{-10} m (1 angstrom (Å)) mientras que el radio atómico de una molécula de oxígeno o nitrógeno es de aproximadamente $3 \cdot 10^{-10}$ m a aproximadamente $4 \cdot 10^{-10}$ m (aproximadamente 3 a aproximadamente 4 angstroms (Å)). Se espera, por lo tanto, en ausencia de todas las demás consideraciones que el helio presente un índice de difusión alrededor de 4 veces el del aire, de manera que el helio penetra a través del material del recipiente y es reemplazado por aire, con lo que el volumen final del espacio de cabeza, en situación de equilibrio, es de al menos sólo 1/4 del volumen inicial del espacio de cabeza. Esto se indica en la realización de la figura 13 con el área identificada por V_f .

Las permeabilidades relativas del helio y aire son, por supuesto, sensibles a varios otros factores aparte de únicamente sus diferencias en la sección transversal atómica y molecular. Por ejemplo, la disposición y la configuración de las cadenas moleculares que comprende el film del recipiente tendrán un impacto en la difusividad relativa de los dos gases. Es evidente que un material relativamente denso puede dejar pasar fácilmente el helio, pero ser relativamente impermeable a una molécula más grande, tal como el aire. En ese caso, la difusión por concentración expulsaría esencialmente todo el helio del compartimiento de componente, eliminando de ese modo el espacio de cabeza sustancialmente por completo. La comprensión de los principios de la difusión por gradiente de concentración y la permeabilidad de la membrana sugiere que tal vez pueda usarse una técnica secuencial con el fin de definir con mayor precisión el volumen final V_f del espacio de cabeza del compartimiento de componente. Por ejemplo, el espacio de cabeza podría ser creado inicialmente con helio y el recipiente podría entonces ser colocado en una cámara llena de nitrógeno puro (N_2). Un volumen de nitrógeno sería sustituido por el volumen de helio según la Ley de Ficks como se ha descrito anteriormente, pero el volumen final sería necesariamente considerablemente menor que el volumen inicial de helio, y muy posiblemente prácticamente nulo. El recipiente podría entonces ser retirado del entorno de nitrógeno y ser introducido en una atmósfera de habitación normal donde la difusión por gradiente de concentración haría que parte del nitrógeno que comprende el volumen final del espacio de cabeza se infiltre por el material del recipiente hacia el aire en competencia con la difusión del aire a través de la membrana hacia el volumen del espacio de cabeza. Dado que el aire comprende un 80% de nitrógeno, el gradiente de concentración a través del film del recipiente (la membrana) es relativamente pequeño y las consideraciones sobre el cambio de la tasa de equilibrio supondrían que el cambio en el volumen del espacio de cabeza sería mínimo.

A medida que el líquido se dispensa desde un recipiente de este tipo, a menudo es deseable evaluar el progreso de una inyección mediante la comparación del nivel de líquido del recipiente con respecto a las marcas de graduación previstas en el recipiente para tal fin. Para que esto suceda, debe haber un menisco presente en el líquido. Es por esta razón que la cámara de salida 114 del recipiente 110 de la figura 13 se llena con 0,2 micras de aire filtrado. El aire en el compartimiento de salida define un menisco en la superficie del líquido una vez que se manipula el recipiente y se rompe el sello desprendible 116. Por lo tanto, el líquido que está en el compartimiento de componente 112 está protegido contra la dispersión y/o turbulencia mediante la eliminación del espacio de cabeza del compartimiento, pero puede desarrollarse un menisco adecuado en el líquido para permitir que la progresión de la inyección sea evaluada visualmente.

Los expertos en la técnica admitirán que la primera discusión sobre realizaciones que comprenden diluyentes líquidos y medicamentos en combinación con las diversas realizaciones de sellos preferentemente desprendibles no limita el alcance de la invención. El uso de medicamentos en polvo en el compartimiento intermedio o una pluralidad de compartimientos para medicamentos en polvo y líquidos, para ser mezclados con varios diluyentes, se puede llevar a cabo usando la presente invención. Además, las formas y configuraciones específicas de los sellos preferentemente desprendibles descritos en relación con las diversas realizaciones ilustradas se pueden cambiar para adaptarse a aplicaciones específicas del recipiente. Se puede modificar el grosor de los sellos y su grado de superposición con el sellado periférico permanente del recipiente para ajustarse a determinadas prácticas de fabricación, mientras que la estrechez de los diversos puntos de iniciación se puede ajustar para adaptarse a las características de ruptura de un diseño particular de sello desprendible.

Además, la eliminación del espacio de cabeza no tiene que depender exclusivamente del uso de gas de helio para formar un volumen inicial del espacio de cabeza de protección. Cualquier otro gas con una permeabilidad y/o tasa de difusión preferencial a través del material del recipiente con respecto al aire es adecuado para su uso en el llenado inicial del recipiente. Gases alternativos podrían incluir el hidrógeno o el neón o incluso el argón, mientras el volumen inicial del espacio de cabeza se llene con un gas que tenga una fuerte difusividad por concentración y una tasa favorable de penetración en el material del film con respecto al aire.

Las descripciones anteriores de realizaciones ejemplares de recipientes estériles flexibles, son para fines ilustrativos. Debido a las variaciones que serán evidentes para los expertos en la técnica, no se pretende que la presente invención se limite a las realizaciones particulares descritas anteriormente. Dichas variaciones y otras modificaciones y alteraciones se incluyen dentro del alcance y la intención de la invención según se describe en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para llenar un recipiente flexible (110) para el almacenamiento y administración combinada de un medicamento líquido que es particularmente sensible a la turbulencia, comprendiendo el procedimiento las etapas de:
- 5 proporcionar una lámina delantera flexible (12);
proporcionar una lámina trasera flexible (14), las láminas delantera y trasera (12, 14) selladas entre sí a lo largo de un borde periférico común (16);
calentar las láminas delantera y trasera (12, 14) en una primera área localizada para fundir entre sí las porciones calentadas de las superficies contiguas, formando de este modo un sello desprendible (116) que se extiende entre dos lados del borde periférico común (16), uniendo el sello desprendible (116) de forma separable las láminas delantera y trasera (12, 14) para formar de este modo un compartimento contenedor de líquido (112) y un compartimento de salida (114);
10 llenar el compartimento contenedor de líquido (112) con un medicamento líquido;
después de la etapa de llenado, introducir un primer gas en el compartimento contenedor de líquido (112) para ajustar de este modo el espacio de cabeza del compartimento;
completar el sello a lo largo del borde periférico común del recipiente (16) para encerrar de este modo el medicamento líquido (112) y el primer gas; y
20 en el que dicho primer gas es permeable a través de las láminas delantera y trasera del recipiente (12, 14) en una ratio de por lo menos cuatro veces la del aire.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el primer gas se selecciona del grupo que consiste en helio, hidrógeno, argón, y neón.
3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que dicho sello desprendible (116) se forma manteniendo una temperatura de termo-sellado dentro del rango de aproximadamente 118° C (245° F) a 129° C (265° F) mientras se aplica una presión dentro del rango de aproximadamente 1,59 MPa (230 psi) a aproximadamente 2,34 MPa (340 psi) durante un tiempo dentro del intervalo de aproximadamente 1,5 segundos a aproximadamente 2,5 segundos.
4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el láminas delantera y trasera (12, 14) comprenden al menos una capa de film de un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero de estireno etileno-butileno estireno que se acoplan (*interface*) entre sí en la región de los sellos.
5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el copolímero de polipropileno-polietileno de las láminas delantera y trasera (12, 14) se mezcla con un elastómero de estireno etileno-butileno estireno en una ratio peso/peso de aproximadamente un 80%/20%.
6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que incluye además la etapa de introducir un volumen de un segundo gas en el compartimento de salida (114).
7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la diferencia de permeabilidad entre el primer gas y el aire hace que se elimine sustancialmente el espacio de cabeza por encima del medicamento líquido (112).
8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6 ó 7, en el que el segundo gas forma un menisco por encima del medicamento líquido (112) cuando el recipiente (110) es manipulado con el fin de romper el sello desprendible (116) haciendo que el medicamento líquido sea accesible al compartimento de salida (114) para su administración.
9. Un recipiente flexible (110) para el almacenamiento y administración combinada de medicamentos líquidos que comprende:
una lámina trasera flexible (14);
una lámina delantera flexible (12) sellada a la lámina trasera a lo largo de un borde periférico común (16);
un sello desprendible (116) que se extiende entre dos lados del borde periférico común (16) y que acopla de forma separable (*separably joining*) las láminas delantera y trasera (12, 14) para definir un compartimento de salida (114) y un compartimento que contiene un medicamento líquido (112), en el que el compartimento del medicamento (112) está sustancialmente completamente lleno del medicamento líquido de tal manera que no hay espacio de cabeza gaseoso en el compartimento; y
medios, integrales con el recipiente, para establecer un menisco por encima del medicamento líquido cuando el recipiente (110) es accedido para una administración IV.
10. Un recipiente flexible (110) tal como se define en la reivindicación 9, en el que el sello desprendible (116) está construido para proporcionar una característica de resistencia uniforme a la presión hidráulica contra el sello causada por la manipulación del recipiente, causando la característica de resistencia uniforme que el sello se despegue-abra a una presión aplicada predeterminada uniforme dentro de +- 1,38 kPa (0,2 psi).

11. Un recipiente flexible (110) tal como se define en la reivindicación 9 ó 10, en el que el compartimento de salida (114) contiene un volumen de aire, formando dicho volumen de aire un menisco por encima del medicamento líquido en caso de rotura del sello desprendible (116) causada por la manipulación del recipiente (110).
- 5 12. Un recipiente flexible (110) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en el que la lámina delantera flexible (12) está construida de un film de una sola capa de un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero de estireno etileno-butileno estireno.
- 10 13. Un recipiente flexible (110) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la lámina trasera flexible (14) está construida de un film de una sola capa de un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero de estireno etileno-butileno estireno.
- 15 14. Un recipiente flexible (110) tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que la lámina trasera flexible (14) está construida de un laminado de múltiples capas que incluye una capa interna (46) de un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero de estireno etileno-butileno estireno, estando dicha capa interior acoplada (*interfacing*) con la lámina delantera flexible (12).
- 20 15. Un recipiente flexible (110) tal como se define en la reivindicación 14, incluyendo la lámina trasera laminada de múltiples capas (14) además una capa opaca intermedia de alta barrera (55) y una capa externa de liberación del molde resistente a altas temperaturas (64, 71).
- 25 16. Un recipiente flexible (110) tal como se define en la reivindicación 14 ó 15, en el que el copolímero de polipropileno-polietileno de las láminas delantera y trasera (12, 14) está mezclado con un elastómero de estireno etileno-butileno estireno en una ratio peso/peso de aproximadamente un 80%/20%.

FIG. 1

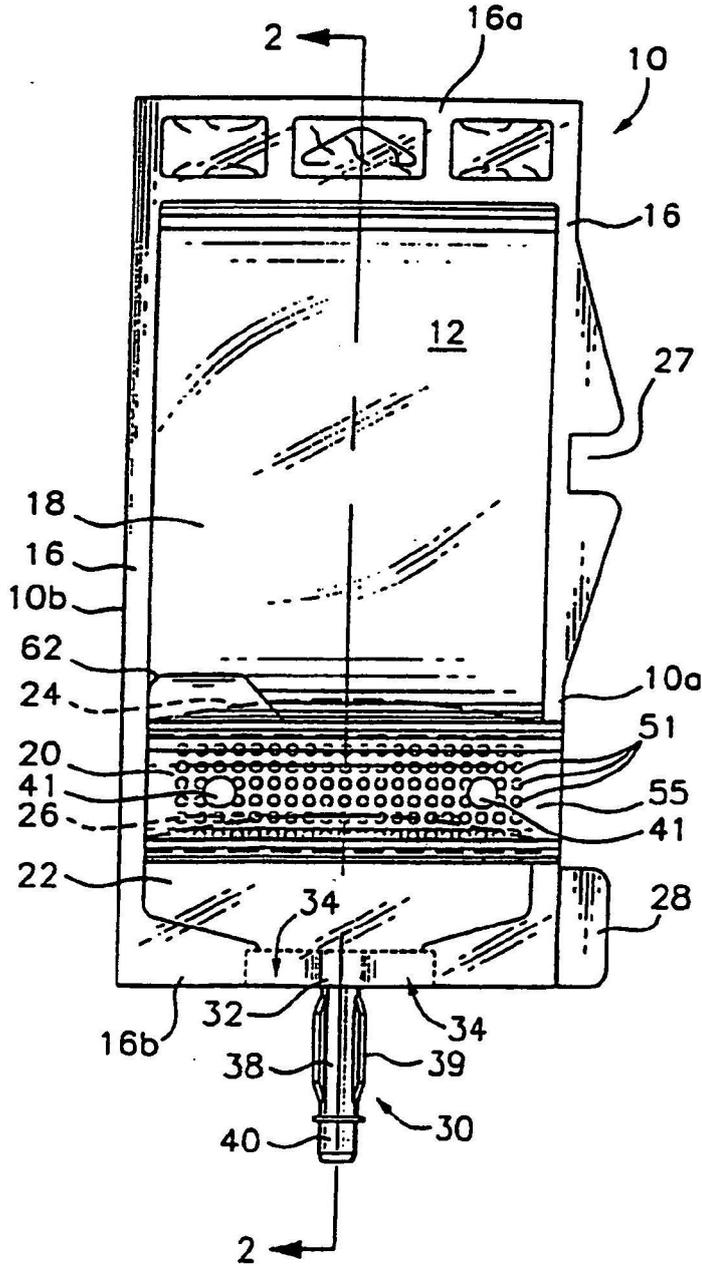
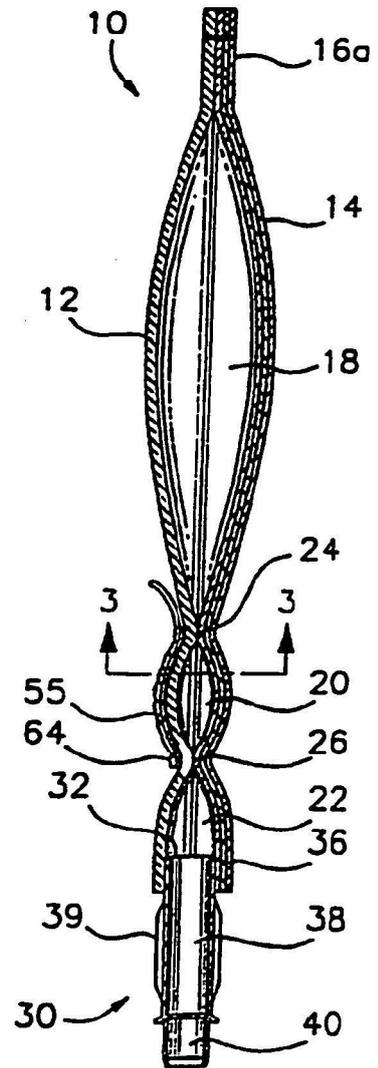


FIG. 2



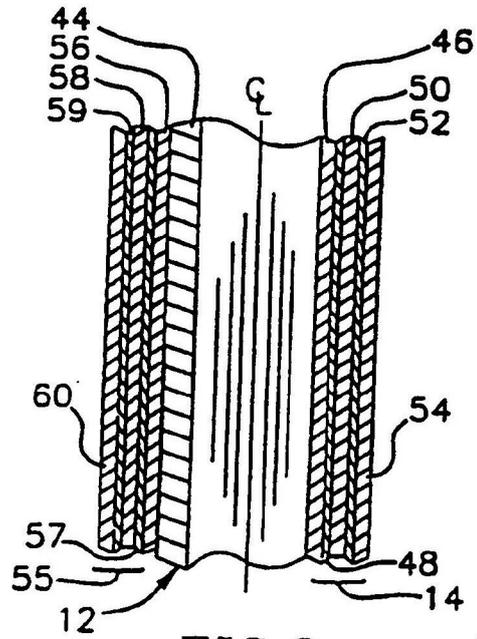


FIG. 3

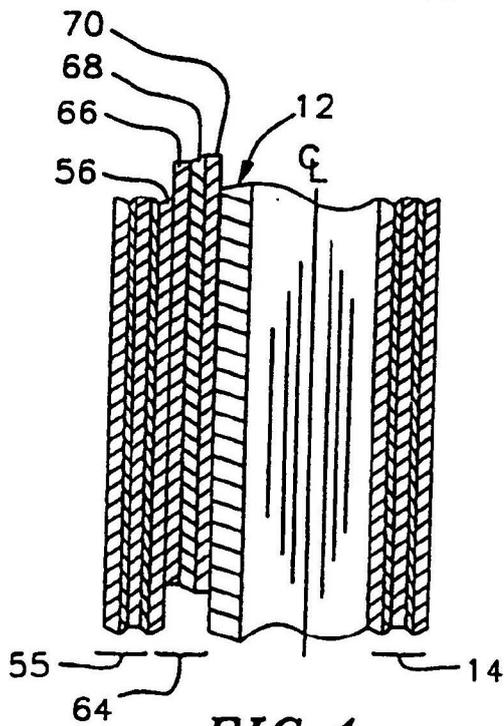


FIG. 4

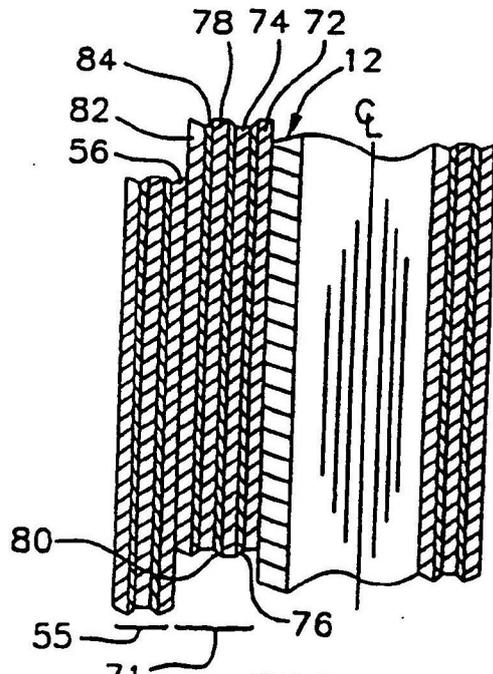


FIG. 5

FIG. 6

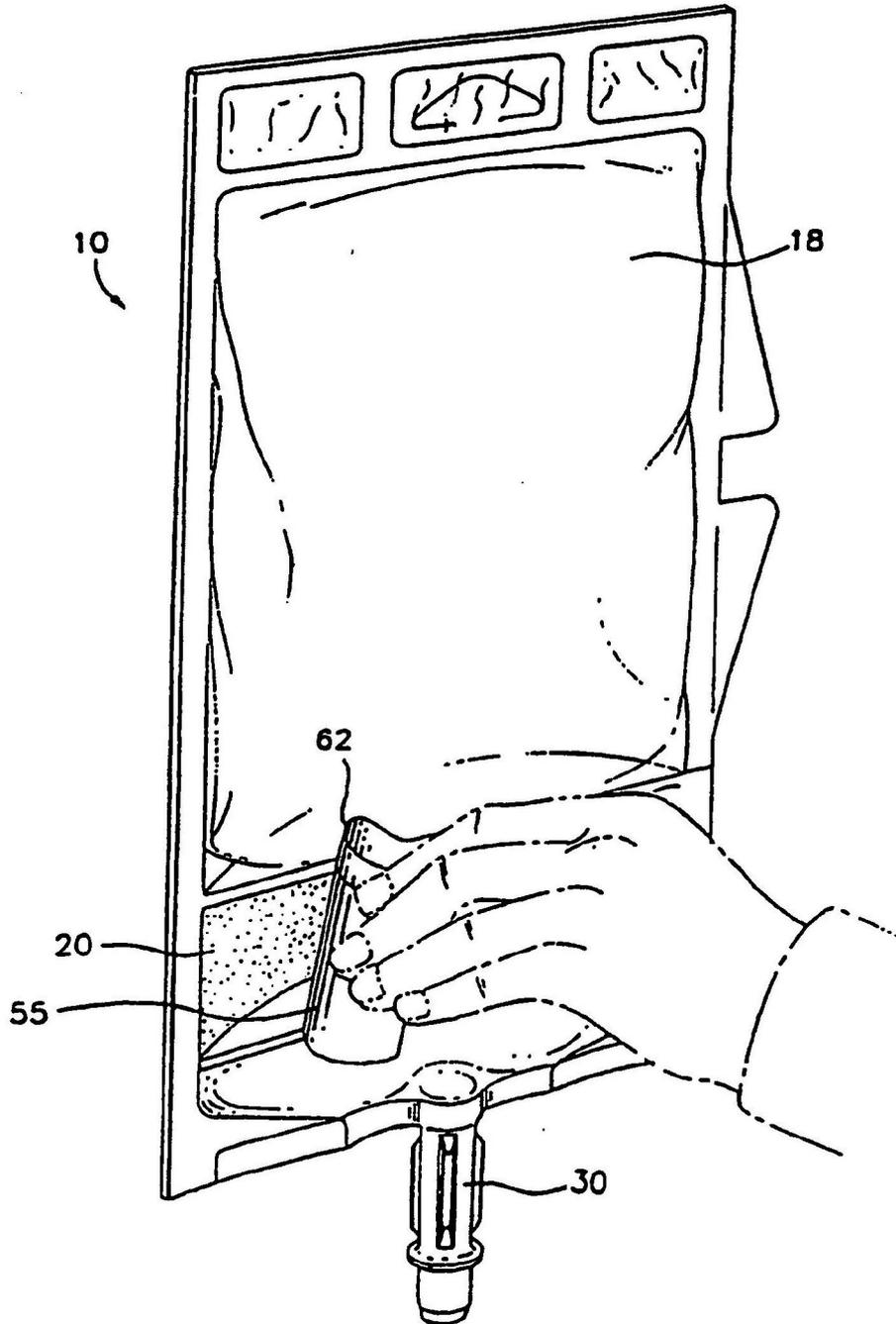


FIG. 7

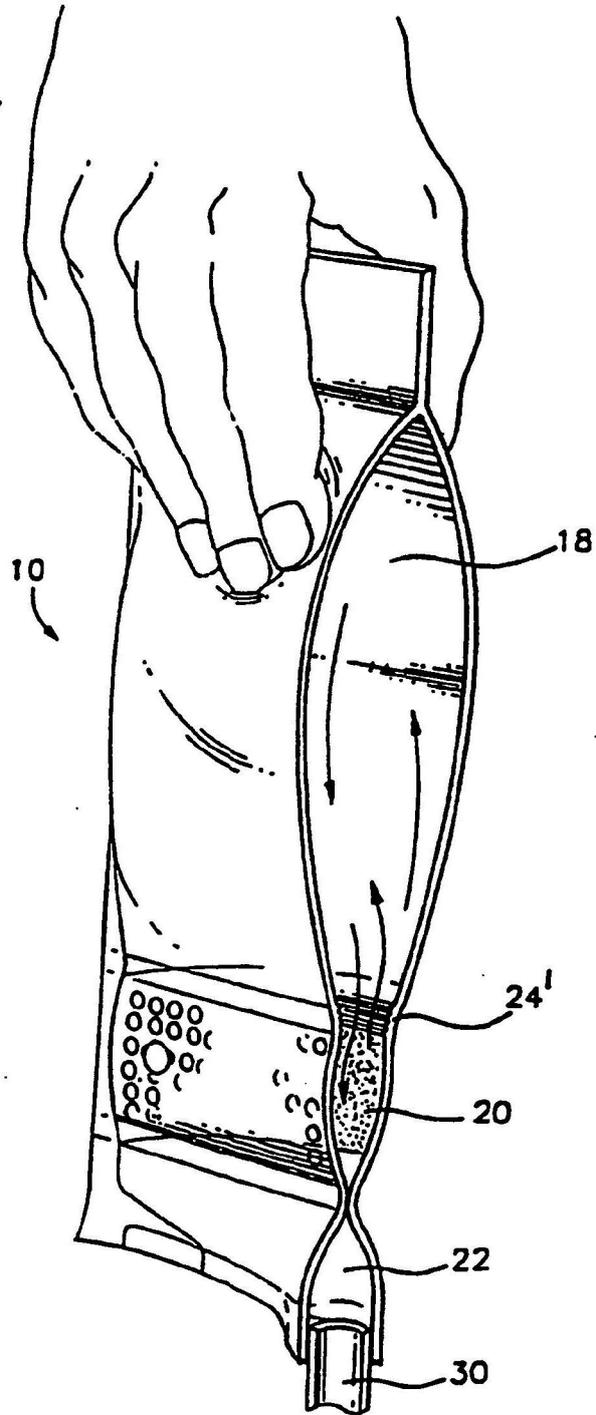
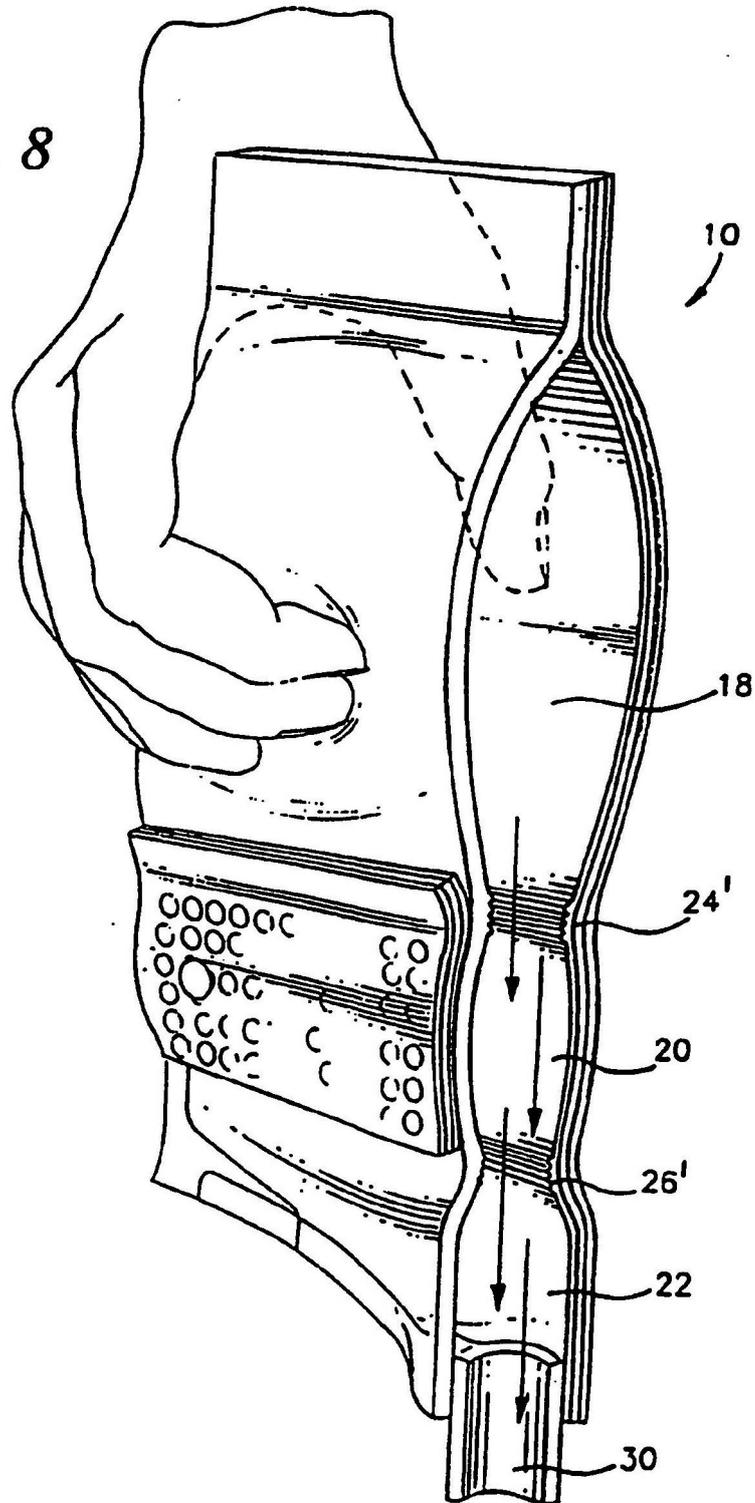


FIG. 8



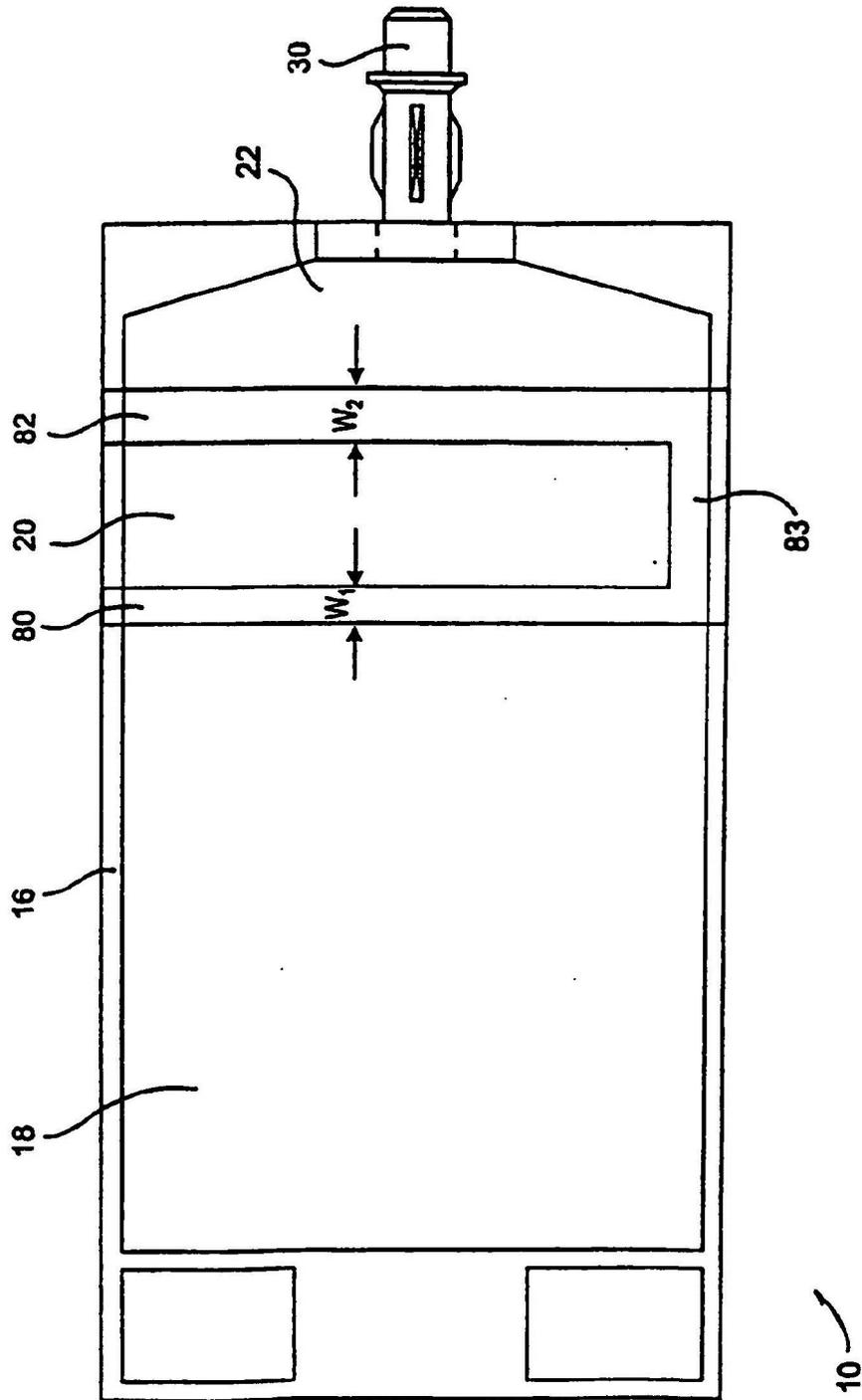


FIG. 9

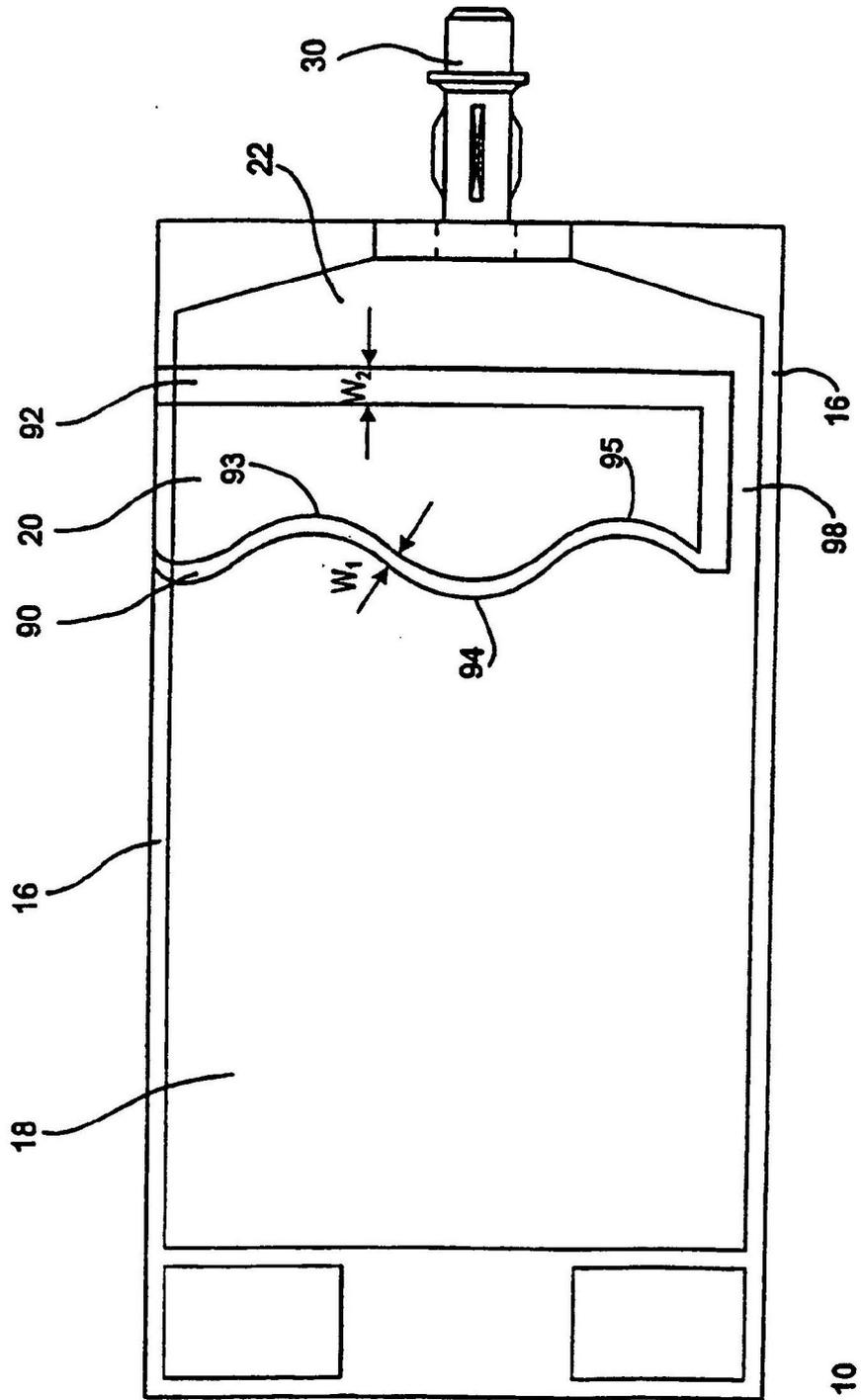


FIG. 11

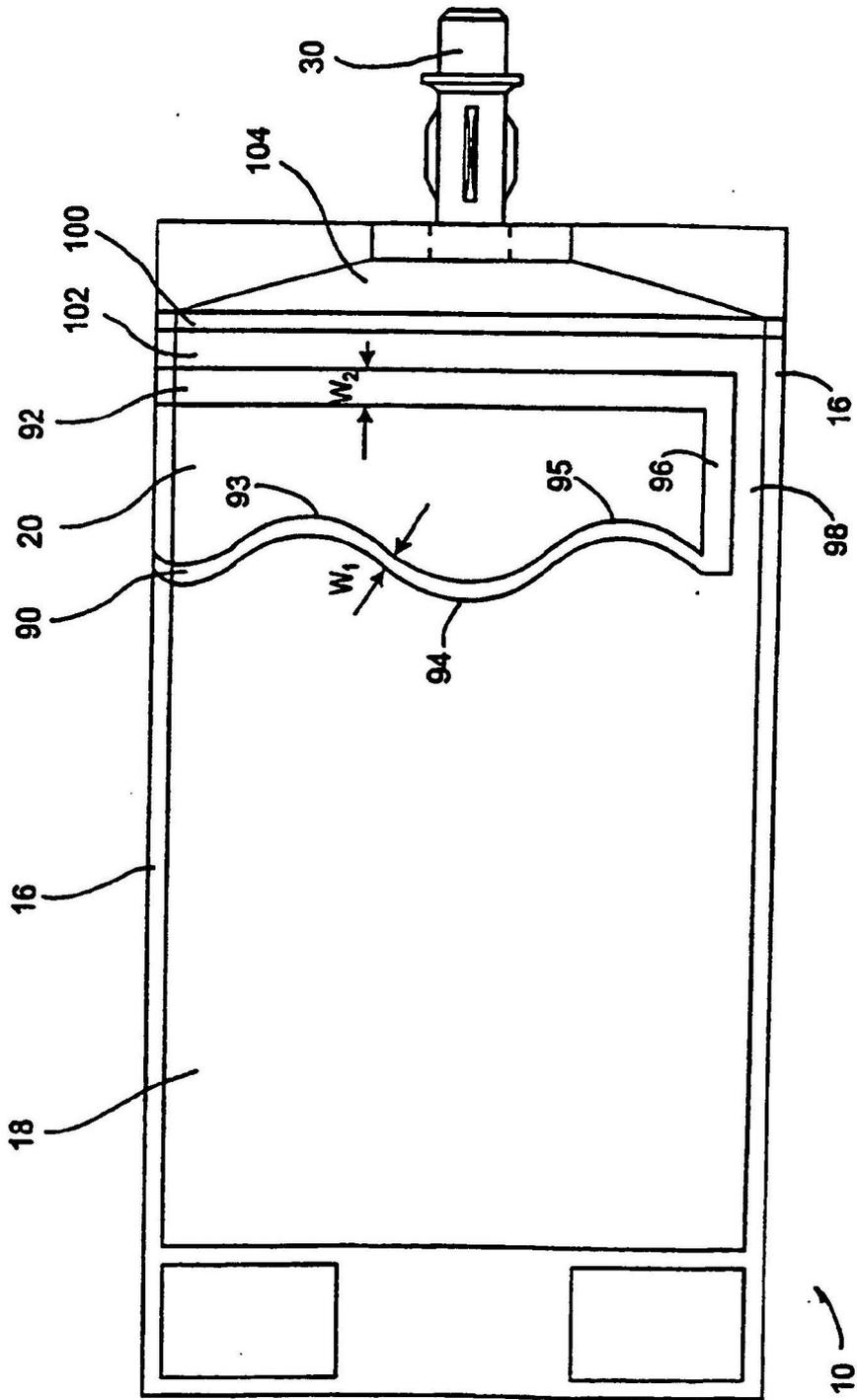


FIG.12

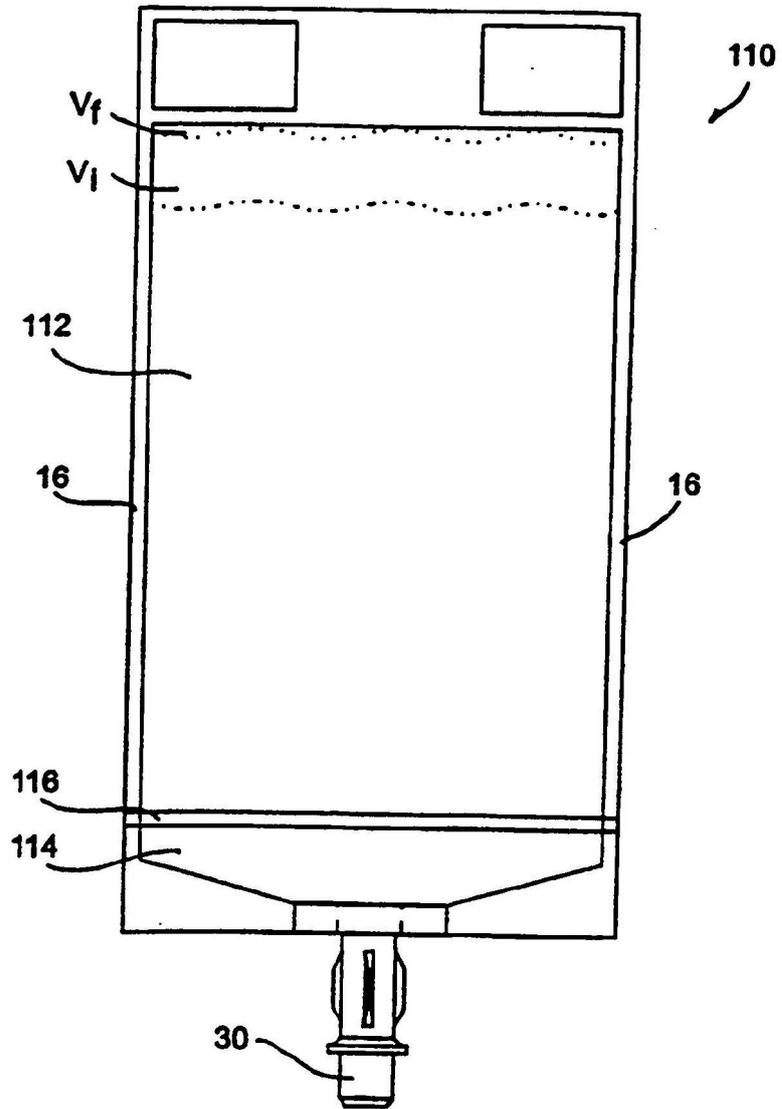


FIG. 13

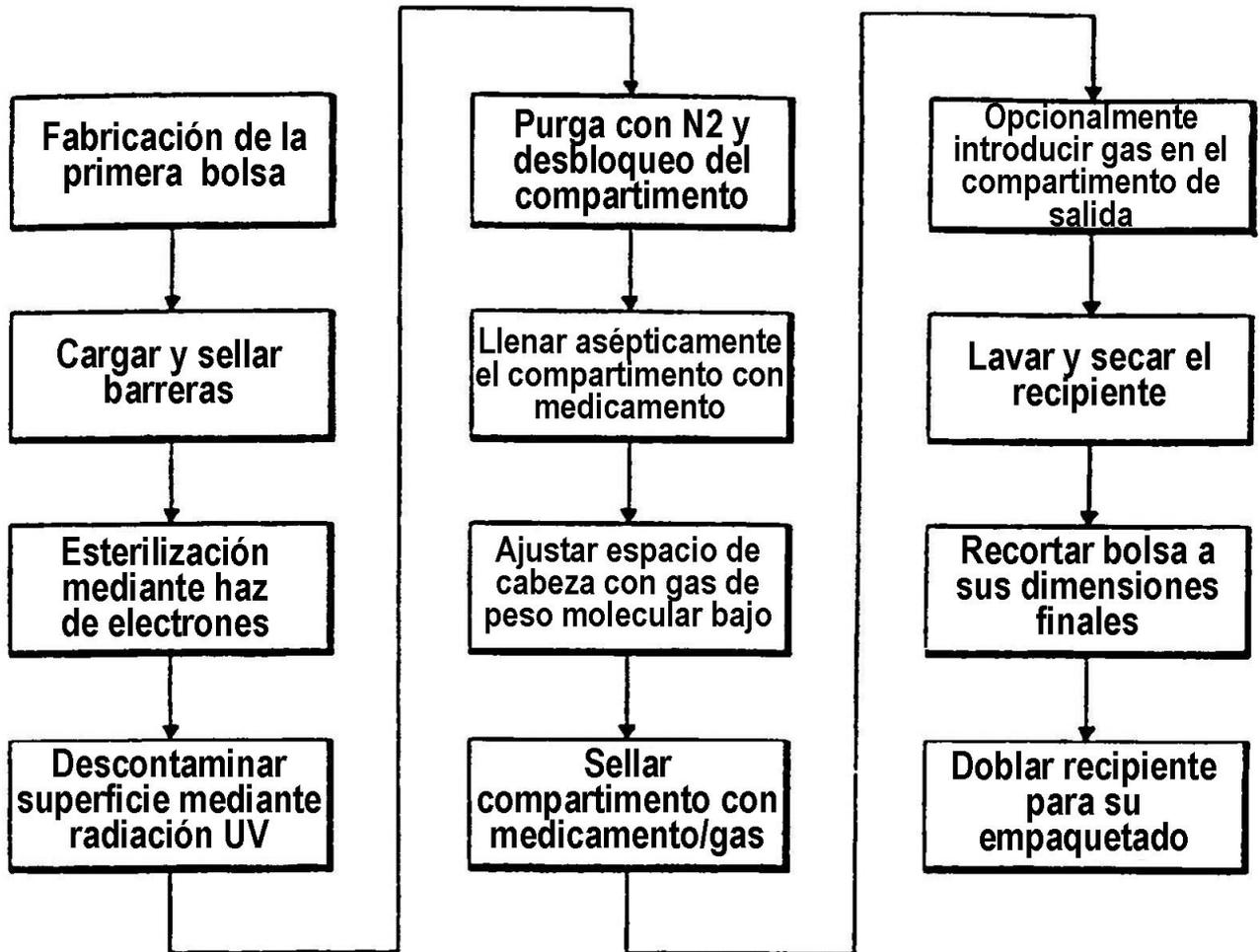


FIG. 14