

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 434 940**

51 Int. Cl.:

A61J 1/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.1997 E 05014220 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 1579839**

54 Título: **Envase flexible y método de fabricación**

30 Prioridad:

13.05.1996 US 647583

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

18.12.2013

73 Titular/es:

**B. BRAUN MEDICAL, INC. (100.0%)
824 Twelfth Avenue
Bethlehem Pennsylvania 18018-0027, US**

72 Inventor/es:

**BARNEY, WARD W.;
MCLONIS, MARK R.;
SACCA, GIUSEPPE;
SMITH, STEVEN L.;
YORK, WALTER A.;
GHARIBIAN, NOEL;
PEARSON, CHRISTOPHER D.;
SANDBERG, SHARILYN J.;
WALTER, WILLIAM V.;
YOUNG, H. THEODORE;
HAVEY, DOUGLAS G.;
POOL, SCOTT L.;
SAKAGUCHI, THOMAS R. y
WU, NICHOLAS CHUNG-HUI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 434 940 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

Envase flexible y método de fabricación

5 La presente invención se refiere a un método para formar y llenar un envase de almacenamiento flexible que comprende una lámina flexible trasera y una lámina flexible delantera de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 y a un envase flexible de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 26.

10 Varias soluciones de medicamento (fármaco) son administradas comúnmente de forma intravenosa (a través de IV) desde envases estériles a pacientes. A menudo, tales soluciones comprenden una combinación mezclada de un diluyente líquido, por ejemplo, una dextrosa acuosa o solución NaCl, y un medicamento. De forma deseable, el medicamento y el diluyente están almacenados de forma separada en el envase bajo condiciones asépticas y no se mezclan juntos hasta inmediatamente antes de usarlos para prevenir la degradación del producto final. El envasado común del diluyente y medicamento es con frecuencia complicado adicionalmente por el carácter del medicamento que puede ser un polvo sensible a contaminación de humedad o un polvo o líquido sensible a degradación bajo exposición a luz u oxígeno.

20 Por consiguiente, varios medicamentos, tales como antibióticos, que son inestables con el tiempo en solución se han almacenado de forma separada en viales impermeables a gas y humedad, en envases, o similares antes de usarlos. Antes de ser administrados a un paciente, los medicamentos almacenados de este modo deben mezclarse, o diluirse en, soluciones fisiológicas o diluyentes que son preservados también de forma separada. Aunque capaz de mantener la estabilidad y efectividad del medicamento, el almacenamiento del componente separado es un problema e implica el riesgo de contaminación bacteriológica durante la manipulación, mezcla, y posterior administración a un paciente. Por consiguiente, los envases médicos que se han desarrollado incluyen un compartimento para el almacenamiento de un medicamento inestable y un compartimento que contiene un líquido diluyente. Inmediatamente anterior a la administración IV a un paciente, los compartimentos son colocados en comunicación entre sí de manera que los contenidos pueden mezclarse juntos asépticamente.

30 Se conocen envases de múltiples compartimentos, que permiten el almacenamiento separado de diluyentes líquidos y medicamentos. Tales envases están descritos, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos N° 4.608.043 a nombre de Larkin y la Patente de los Estados Unidos N° 5.176.634 a nombre de Smith, y col. Los compartimentos de los envases descritos en las patentes precedentes están separados entre sí por juntas térmicas rompibles. Las juntas se rompen por manipulación del envase de manera que los contenidos de los compartimentos pueden mezclarse entre sí para formar, por lo tanto, una solución que se suministra al paciente a través de una disposición IV estándar.

40 Los envases de solución hoy en día en el mercado son fabricados generalmente de materiales que comprenden plástico de PVC. El material de PVC es generalmente bastante oscuro de aspecto, haciendo difícil de inspeccionar los contenidos de un envase fabricado de tal material. Como consecuencia, la inspección de tales envases para fugas y contaminación de humedad es bastante difícil, como es verificar si la mezcla completa del medicamento y diluyente ha tenido lugar antes de la administración a un paciente. Adicionalmente, se utilizan varios agentes químicos peligrosos en la fabricación de material de PVC que debe disponerse de una manera medioambientalmente segura. Los envases de PVC deben disponerse cuidadosamente siguiendo su uso, debido a que el PVC emite un gas tóxico cuando se incinera e incluye un plastificante tóxico que puede lixiviar dentro del medio ambiente circundante si el envase es enterrado en un basurero. Este plastificante tóxico es capaz también de lixiviar en soluciones IV, haciendo envases de PVC inadecuados para uso con varios tipos de fármacos.

50 El compartimento de medicamento de tales envases de múltiples compartimentos se protege deseablemente de la humedad y gases atmosféricos así como de la exposición a UV y radiación ambiente para evitar la degradación de la medicación contenida dentro. Un método conocido de proteger el compartimento de medicamento de, por ejemplo, contaminación de humedad y oxígeno se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 5.267.646 a nombre de Inouye y col., en el que el compartimento de medicamento se rodea por un compartimento secundario que contiene un secante y un absorbedor de oxígeno. El oxígeno libre y el vapor de humedad permiten penetrar en el material del compartimento secundario, y se absorbe por el secante y purificador de oxígeno antes de que sea capaz de afectar el material del compartimento de medicamento.

60 Aunque este método es capaz de proporcionar algún grado de protección para el compartimento de medicamento contra oxígeno libre y humedad, el método requiere una capa adicional de material (un compartimento secundario) que debe proporcionarse alrededor del medicamento, haciendo más difícil inspeccionar los contenidos del compartimento de medicamento antes de la reconstitución. Además, no se proporciona protección contra los efectos de UV o degradación de luz ambiente de los contenidos del compartimento del medicamento.

65 La patente de los Estados Unidos N° 5.176.634 a nombre de Smith y col., describe un envase médico que tiene compartimentos múltiples separados por juntas pelables que pueden romperse aplicando manualmente presión al exterior del envase. El envase está formado de dos láminas de materiales flexibles que están selladas juntas a lo largo de su perímetro. Los compartimentos de medicamento y diluyente separados están formados en el envase por

5 juntas térmicas rompibles. La lámina trasera es impermeable al vapor de agua y está construida de un material laminado que tiene una capa interior de polipropileno, una capa media de cinta metálica de aluminio y una capa exterior de película de poliéster. La impermeabilidad al vapor de la lámina trasera extiende el periodo de conservación del producto reduciendo, a la mitad, la permeación del vapor de diluyente desde el envase, y la permeación del vapor desde la atmósfera dentro del compartimento del medicamento. La reducción adicional en la permeabilidad de vapor se proporciona para el compartimento del medicamento fijando de forma pelable una tercera lámina de material laminado que es idéntica a la lámina trasera, sobre la lámina delantera del envase 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, proporciona un recinto impermeable al vapor.

15 Sin embargo, una vez que la tercera lámina impermeable a vapor es pelada fuera del compartimento del medicamento, el compartimento del medicamento ya no se encierra y por lo tanto es susceptible a permeación de vapor desde la atmósfera. Adicionalmente, el vapor de humedad es capaz de emigrar desde el compartimento del diluyente dentro del compartimento del medicamento a través del material de la junta pelable que los separa. Debido al recubrimiento impermeable al vapor se pela fuera de manera rutinaria desde el compartimento del medicamento durante un procedimiento de inspección de llegada al hospital, es problemático el almacenamiento de larga duración de tales envases. En casos donde el medicamento es un polvo, altamente susceptible a degradación por humedad, la vida de servicio de un envase que ha tenido su recubrimiento impermeable a vapor retirado es con frecuencia no superior a unos pocos días.

25 En vista de lo anterior, puede verse que existe una necesidad para una mejora sobre los envases de la técnica anterior en la que existe una necesidad para envases médicos que son medioambientalmente seguros de fabricarlos y disponerlos. Tales envases deberían ser capaces de proteger medicamentos en polvo y otros medicamentos sensibles de humedad y gases atmosféricos, mientras, al mismo tiempo, permite el acceso visual fácil a los contenidos de compartimento de medicamento. La protección de UV y radiación de espectro visible se desea también.

30 En varios envases de compartimento múltiple de la técnica anterior se utilizan juntas frangibles o pelables simples para dividir los compartimentos del medicamento y diluyente para excluir el suministro inadvertido de los componentes antes de la mezcla. Las juntas simples de este tipo están formadas a través del envase en su dirección de anchura, y tienen un espesor de sección transversal uniforme y longitud a lo largo de toda la junta. Cuando el envase es manipulado para romper las juntas, y, por lo tanto, mezcla del medicamento y diluyente juntos antes del suministro, la presión mecánica del diluyente líquido contra una junta es mitigada tan pronto como se rompe cualquier porción de la junta y permite que el diluyente entre en el compartimento del medicamento. Una ruptura parcial de este tipo de la junta lineal con frecuencia no permite el suministro completo de los contenidos de fluido del compartimento de diluyente al medicamento. Cantidades significativas del diluyente pueden permanecer en el compartimento del diluyente, atrapadas en las esquinas definidas por la pared lateral del compartimento y los extremos izquierdo y derecho de la junta. Tal ruptura parcial puede resultar también en la mezcla incompleta de medicamento con diluyentes y el suministro incompleto del producto mezclado al paciente.

45 Es deseable por lo tanto proporcionar un envase IV que tiene múltiples compartimentos para el almacenamiento de diluyentes y medicamentos en un paquete individual que tiene juntas pelables que dividen los compartimentos que están configurados para que se rompan sustancialmente de forma completa a lo largo de toda su longitud para la combinación completa y mezcla de los contenidos, y para asegurar el suministro de la cantidad total del producto mezclado final.

50 Es deseable adicionalmente que la disposición del envase excluya el suministro inadvertido de cualquiera de los componentes anteriores a la mezcla, pero permite la verificación visual de la condición de los componentes que siguen la recepción del envase por un servicio farmacéutico del hospital, pero antes del almacenamiento y posterior distribución. La capacidad para una protección mejorada de los contenidos de uno o más de los compartimentos del envase contra humedad, permeación a oxígeno o degradación de luz es deseable también.

55 **Sumario de la invención**

60 La presente invención, como se define en las reivindicaciones, proporciona un envase que tiene múltiples compartimentos separados por juntas pelables que pueden romperse aplicando manualmente presión al exterior del envase. El envase está formado de dos láminas de materiales laminados flexibles, que están selladas juntas a lo largo de sus perímetros. Los compartimentos separados en el envase están formados, de juntas térmicas pelables. En una primer realización de la invención, se forman tres compartimentos en el envase, el primer compartimento contiene un diluyente líquido, el segundo compartimento contiene un medicamento en polvo que puede mezclarse con un diluyente líquido separando la junta pelable que divide los dos compartimentos, y el tercer compartimento es un compartimento de salida desde el que se distribuye la solución de medicación mezclada.

65 En un aspecto de la invención, el envase es construido de una lámina trasera flexible y una lámina delantera flexible sellada a la lámina trasera a lo largo de un borde periférico común. Una primera junta pelable se extiende entre dos

5 lados del borde periférico común y une de forma separable las láminas delantera y trasera para formar un compartimento que contiene un diluyente. Una segunda junta pelable se extiende entre los dos lados del borde periférico común y une de forma separable las láminas delantera y trasera para formar por lo tanto un compartimento de salida y un compartimento que contiene un medicamento que es intermediario del compartimento de salida y del compartimento de diluyente. Una película de laminado de alta barrera, clara está dimensionada para cubrir el compartimento del medicamento y se sella a la lámina delantera. Una película protectora de alta barrera opaca está dimensionada para extenderse sobre la película de laminado de alta barrera clara y el compartimento del medicamento y se sella de forma separable a la película de laminado de barra alta clara. La película de alta barrera clara y la película de alta barrera opaca, en combinación, forman un recubrimiento protector de alta barrera sobre el compartimento del medicamento.

15 En una realización, la película protectora de alta barrera, opaca incluye una capa de polímero de acetato de etilenvinilo sobre su superficie que se dirige hacia dentro; una capa de polímero de poliéster, que tiene una temperatura de fusión más alta que la capa de polímero de acetato de etilenvinilo, sobre su superficie que se dirige hacia fuera; y una capa de cinta metálica de aluminio de barra alta opaca entremedias de las capas de acetato de etilenvinilo y poliéster. El recubrimiento protector de alta barrera opaca es fijado de forma pelable sobre el compartimento del medicamento para una retirada fácil y posterior inspección de los contenidos de compartimento del medicamento.

20 En otro aspecto de la presente invención, la película de laminado clara de alta barrera comprende películas de laminado clara, transparente de barrera a la humedad y al oxígeno, provistas entre la película protectora que contiene cinta metálica de aluminio, opaca sobre la lámina delantera del envase, en la región del compartimento del medicamento. Específicamente, la película de laminado clara de alta barrera comprende una capa interior de polipropileno adyacente a la lámina delantera del envase; una capa exterior de poliéster; y tanto una barrera de humedad alta transparente, clara, como una barrera de oxígeno alta transparente clara, o ambas, dispuestas entre las capas interior y exterior.

30 En todavía otro aspecto de la presente invención, las juntas pelables están construidas para presentar una resistencia curvilínea característica con respecto a la presión hidráulica sobre la junta provocada por manipulación del envase. La característica de resistencia curvilínea es más fuerte en el centro de la junta pelable y disminuye hacia cualquier lado. Separando la junta se consigue por manipulación del envase crear presión en el diluyente en el primer compartimento que separa entonces hidráulicamente la junta sustancialmente de forma completa a lo largo de su longitud entre los compartimentos que permiten que se mezcle el diluyente y el medicamento. Un tercer compartimento, adyacente al segundo compartimento y opuesto del compartimento de diluyente, contiene un orificio de salida para distribución del fluido mezclado. Una junta pelable entre el segundo y tercer compartimentos previene la administración de los contenidos antes de la mezcla de los contenidos de los primeros dos compartimentos. Después de la mezcla, la manipulación adicional del envase para ejercer presión en los contenidos rompe la segunda junta sustancialmente completamente a lo largo de su longitud permitiendo que se distribuya el fluido medicado a través del orificio.

40 En una realización adicional de la invención, un compartimento de barrera de vapor de humedad sacrificial, adicional está construida entre los compartimentos del diluyente y del medicamento, formando una junta térmica pelable adicional en avance de la junta pelable que separa el diluyente del compartimento del medicamento. Adicionalmente, el compartimento de barrera de vapor de humedad sacrificial proporciona protección adicional para el compartimento del medicamento contra ruptura inadvertida de la junta de compartimento de medicamento.

50 En un aspecto todavía adicional de la presente invención, el compartimento del medicamento es protegido de exposición prematura a diluyente líquido plegando el envase sobre la región de la junta pelable formada entre los compartimentos del medicamento y diluyente. El plegamiento del envase presiona el material de envase junto en una región delante de la primera junta pelable, reforzando así la junta contra presión hidráulica provocada por manipulación inadvertida del envase. Una vez que el envase es plegado, se proporcionan medios para mantener el envase en una condición plegada. En una realización, una lengüeta es insertada en una ranura de retención, donde tanto la lengüeta como la ranura de retención están formadas integralmente, a lo largo con el envase, desde los materiales de envase. El envase puede, por lo tanto desplegarse repetidamente para inspección periódica de los contenidos del envase, y plegarse de nuevo para almacenamiento.

60 En otro aspecto de la presente invención, la película protectora de alta barrera opaca se fija de forma pelable sobre la película de laminado clara de alta barrera para permitir la retirada e inspección fácil del compartimento del medicamento. Solamente una porción de la superficie de la película de laminado clara de alta barrera es contactada por la película protectora opaca de alta barrera, siendo la resistencia de la fijación directamente proporcional al área del contacto de superficie. La película protectora opaca de alta barrera se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera por una cabeza de junta térmica formada que define una serie de regular de áreas de no contacto generalmente circulares. La resistencia de la junta pelable formada de esta manera es fácilmente ajustable variando el número de áreas de no contacto.

65

En todavía un aspecto adicional de la presente invención, un método para formar un envase flexible para administración y almacenamiento combinado de medicamentos y diluyentes para soluciones IV comprende las etapas de sellar una lámina delantera flexible transparente a una lámina trasera flexible impermeable a vapor, a lo largo de un borde periférico común; calentando las láminas delantera y trasera en una primera área localizada para fundir juntas las porciones calentadas de las superficies adjuntas, formando por lo tanto una primera junta pelable que se extiende entre dos lados del borde periférico común; y calentando las láminas delantera y trasera en un segundo área localizado para fundir juntas las porciones calentadas de las superficies adjuntas, formando por lo tanto una segunda junta pelable. La primera junta pelable une de forma separada las láminas delantera y trasera para formar por lo tanto un primer compartimento que contiene un diluyente. La segunda junta pelable une de forma separable las láminas delantera y trasera para formar por lo tanto un compartimento de salida y un compartimento para contener un medicamento que está entre el compartimento de salida y el compartimento diluyente. El primero y segundo orificios sacrificiales están interpuestos entre las láminas delantera y trasera y se colocan en comunicación con los compartimentos de diluyente y medicamento, respectivamente. El compartimento del diluyente es llenado asépticamente con una solución de diluyente a través de su orificio sacrificial respectivo y se completa la junta a lo largo de la periferia de los envases, en la región del orificio. De igual modo, el compartimento del medicamento es llenado asépticamente con un medicamento a través de su orificio sacrificial respectivo y porque el orificio es sellado a lo largo de la periferia del envase, siguiendo que los orificios sacrificiales son retirados desde el envase. La formación y llenado del envase se consigue sin que se someta el envase a una etapa de esterilización después de la primera etapa de llenado del compartimento.

Específicamente, los compartimentos del diluyente y del medicamento están llenados asépticamente con diluyente pre-esterilizado y medicamento pre-esterilizado en un medio ambiente estéril. En una realización, el medio ambiente estéril se proporciona en un aislador dentro del cual la atmósfera ambiente se mantiene en una condición estéril.

En una realización adicional de la invención, los envases no llenados son colocados en un soporte de transporte que es sellado entonces contra contaminación medioambiental. El soporte de transporte, y los envases dentro, están sometidos a esterilización por haz-E. El soporte de transporte, y los envases dentro, son introducidos dentro del aislador a través de un túnel de descontaminación UV que asegura el mantenimiento de un medio ambiente estéril dentro del aislador.

Breve descripción de los dibujos

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán más completamente cuando se consideran con respecto a la siguiente descripción detallada, reivindicaciones adjuntas y dibujos que se acompañan donde:

La figura 1 es una vista delantera semi-esquemática de una realización ejemplar del envase provisto de acuerdo con la práctica de la presente invención que muestra la disposición de los compartimentos y las juntas curvilíneas que intervienen incluyendo un orificio de salida y lengüetas de bloqueo plegadas;

La figura 2 es una vista de sección transversal lateral semi-esquemática tomada a lo largo de la línea 2-2 de la figura 1 que representa las láminas flexibles que forman el envase, el espesor de las capas en las láminas es exagerado para mayor claridad;

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 envase de la presente invención sin la capa intermedia opcional, transparente de alta barrera;

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 representa una película intermedia opcional, transparente de alta barrera;

La figura 5 es una vista en sección transversal fragmentaria semi-esquemática que muestra la configuración de laminado de las láminas flexibles de una segunda realización del envase de la presente invención que representa una segunda realización de una película intermedia, opcional, transparente de alta barrera;

La figura 6 es una vista delantera semi-esquemática de la realización del envase de la figura 1, que muestra, el envase que es plegado para almacenamiento;

La figura 7 es una vista delantera semi-esquemática de una realización adicional del envase provista de acuerdo con la presente invención que muestra una junta pelable adicional y compartimento intermedio proporcionado para proteger el compartimento del medicamento contra permeación de vapor de humedad;

La figura 8 es una vista delantera semi-esquemática de una realización ejemplar de un envase provisto de acuerdo con la presente invención en una etapa intermedia de su fabricación que muestra la disposición de orificios sacrificiales para llenado del envase;

La figura 8a es una vista lateral semi-esquemática de una realización ejemplar de un envase, que detalla la disposición y construcción de los orificios sacrificiales llenos de polvo y líquido que incluyen una tapa de acuerdo con la presente invención;

La figura 8b es una vista superior semi-esquemática de los orificios sacrificiales de la figura 8a que detalla la configuración y disposición de las pestañas de orificio;

La figura 9 es una vista en planta semi-esquemática de una realización de un aparato de fabricación de envase modular de acuerdo con la presente invención;

La figura 10 es una vista en perspectiva semi-esquemática de un envase de manipulación provisto de acuerdo con la presente invención, que incluye una bandeja de envase para recibir un cartucho de carril y cubierto por una tapa de película sellable;

La figura 11a es una vista en perspectiva semi-esquemática de los componentes del cartucho de carril de la figura 10, representando el cartucho de carril en forma despiezada y fácil para el montaje;

La figura 11b es una vista en perspectiva semi-esquemática del cartucho de carril montado completamente de la figura 11a;

La figura 12a es una vista en planta semi-esquemática del cartucho de carril de las figuras 11a y 11b que representan envases cargados sobre los carriles de acuerdo con la presente invención;

La figura 12b es una vista delantera semi-esquemática del cartucho de carril cargado de la figura 12a que muestra cómo se mantienen los envases dentro de los carriles por los orificios sacrificiales;

La figura 13 es un gráfico de flujo del proceso de llenado aséptico y de esterilización para una realización de un envase de acuerdo con una realización de la presente invención;

La figura 14 es una vista en planta semi-esquemática de una realización de un aparato de llenado del envase modular que muestra las estaciones de proceso progresivas de acuerdo con la práctica de la presente invención;

La figura 15a es una vista en corte ilustrada semi-esquemática de una porción de una cinta de transporte del envase de acuerdo con la práctica de la presente invención;

La figura 15b es una vista en perspectiva parcial semi-esquemática de la disposición de una cinta de transporte y rueda de relleno de polvo que muestra la dirección de desplazamiento de los envases por debajo de la rueda de relleno;

La figura 16 es una vista ilustrada semi-esquemática que muestra una cubierta de compartimento de medicamento pelable que se retira para la inspección del medicamento antes de la mezcla y uso;

La figura 17 es una vista en corte ilustrada semi-esquemática que demuestra la manipulación del envase para separar la primera junta pelable para mezclar el diluyente y el medicamento;

La figura 18 es una vista en corte ilustrada semi-esquemática que demuestra la manipulación del envase para separar la segunda junta pelable para distribuir la solución del medicamento;

La figura 19 es una vista delantera parcial semi-esquemática de una realización ejemplar de un envase médico que muestra la construcción y disposición de las juntas curvilíneas;

La figura 20 es una vista delantera semi-esquemática de una junta pelable convencional que muestra, en imaginario, las fases progresivas de la ruptura incompleta de la junta;

La figura 21 es una vista delantera semi-esquemática de una realización ejemplar de una junta pelable curvilínea provista de acuerdo con la práctica de la presente invención que muestra, en imaginario, las fases progresivas de la ruptura completa de la junta.

35 Descripción detallada

Con referencia a las figuras 1 y 2, se muestran vistas laterales de sección transversal y delanteras esquemáticas, respectivamente, de una realización preferida de un envase estéril, flexible 10 provisto de acuerdo con la práctica de los principios de la presente invención. Aunque el envase 10 puede verse en cualquier orientación, para propósitos de explicación aquí, la posición de los compartimentos del envase unos con respecto a otros se describen como se colocan en las figuras 1 y 2. El envase 10 es formado desde la lámina delantera 12 y una lámina de refuerzo o trasera 14 (mostrada solamente en la figura 2). Las láminas delantera y trasera pueden construirse de una capa individual de material flexible o laminados de múltiples capas de material flexible que debe describirse en mayor detalle a continuación. Las láminas que forman el envase pueden proporcionarse de forma separada y a continuación sellarse juntas en su borde periférico común, formando una junta de borde 16 que se extiende alrededor de toda la periferia del envase. Tales juntas periféricas pueden variar en configuración y anchura. Una junta formada, tal como la representada sobre la porción de junta posterior 16a y la porción de junta inferior 16b en la figura 1 puede utilizarse para proporcionar áreas de agarre para que el usuario manipule el envase y para la fijación del envase a, por ejemplo, un apoyo de soporte IV. Alternativamente, las láminas delantera y trasera pueden formarse a partir de una lámina de película individual que esta plegada posteriormente y sellada por medio de una junta térmica que se extiende alrededor de la porción periférica del envase. Las láminas selladas juntas están referidas aquí como el "armazón" o "cuerpo" del envase.

En la presente realización, el envase 10 es dividido en tres compartimentos separados; un compartimento superior 18, un compartimento intermedio 20 y un compartimento inferior 22, cada uno de los cuales es estéril. Los compartimentos intermedio y superiores 18 y 20 están separados entre sí por una primera junta pelable 24, y los compartimentos inferiores e intermedios 20 y 22 están separados entre sí por una segunda junta pelable 26. Las juntas pelables 24 y 26 se extienden entre los dos lados del envase, es decir, entre el lado derecho 10a y el lado izquierdo 10b que unen las láminas delantera y trasera. Una junta "pelable" como se utiliza el término aquí es una junta que es suficientemente duradera para permitir la manipulación normal del envase que se pelará todavía, permitiendo la separación de la lámina delantera desde la lámina trasera en la región de la junta, bajo presión hidráulica aplicada por manipulación del envase, permitiendo así la mezcla y distribución de los contenidos del envase. Una junta pelable está formada por una fundición parcial junto al polímero presente en las capas adyacentes de las láminas delantera y trasera. La junta es obtenida por un proceso de sellado térmico que se realiza con tiempos, temperaturas y presiones variadas que se describe en mayor detalle a continuación. A la inversa, la junta de borde periférico 16 es más fuerte de manera significativa que las juntas "pelables" y no se romperán por

presiones generadas para separar las juntas pelables. La configuración de las juntas pelables con una resistencia no lineal a la presión de abertura hidráulica de un envase manipulado, como se contrasta a una junta en línea formada convencionalmente, promueve sustancialmente el pelado completo de toda la junta durante el uso del envase como se describirá en mayor detalle posteriormente.

5 En una aplicación típica para el envase 10 de la presente invención, el compartimento superior 18 es llenado con un diluyente líquido y el compartimento intermedio 20 es llenado con un medicamento, proporcionado típicamente en forma de polvo. El compartimento inferior 22 funciona como una interfaz de seguridad para un orificio de salida 30 y permanece vacío hasta que se utiliza el envase. El orificio de salida 30 se extiende hacia abajo desde un sillín adaptable 32 que, cuando se ve desde arriba, está configurado como una elipse con sus extremos focales aplanados, y está dispuesto aproximadamente en el centro del borde inferior del envase entre la lámina delantera 12 y la lámina trasera 14. Los extremos focales aplanados del sillín 32 forman pestañas 34, vistas mejor en la figura 1, que se estrechan cónicamente hacia los bordes aplanados del sillín 32. La configuración elíptica aplanada crea una superficie curvada uniformemente a la que se fijan firmemente las láminas delantera y trasera mediante, por ejemplo, una junta térmica permanente (denominada aquí la "junta de salida") 36 (mostrada en la figura 2). El orificio de salida 30 comprende una porción de cuerpo 38 y una tobera 40 que está configurada para fijación a un dispositivo de administración IV estándar. Una tapa (no mostrada) se proporciona para cubrir la tobera y mantener su esterilidad. La tapa se retira justo antes de la fijación de un conjunto IV al orificio de salida. Las nervaduras 39 se proporcionan en relación espaciada aparte alrededor de la porción de cuerpo 38 del orificio de salida 30 para dar una superficie que puede agarrarse fácilmente cuando se fija un conjunto IV al envase. En la realización ilustrada, están previstas cuatro nervaduras 39 que se extienden longitudinalmente desde la superficie de la porción de cuerpo 38 del envase 10. Aunque se representan cuatro nervaduras longitudinales, un técnico en la materia reconocerá que pueden proporcionarse otros varios tipos de articulación de superficie que permitirán que el orificio se agarre fácilmente, tal como nervaduras circunferenciales, nervaduras transversales, anudamiento o sombreado de la superficie de porción de cuerpo, y similares.

Los materiales empleados en las láminas delantera y trasera del envase 10 están seleccionados basándose en el material que debe almacenarse dentro. Preferiblemente, al menos una de las láminas es transparente para permitir que los contenidos del envase se inspeccionen visualmente y para permitir que el nivel de la solución en el envase se observe durante la distribución. Los materiales adecuados para la fabricación de la lámina transparente son típicamente películas de polímero, laminadas en múltiples capas o en capa individual.

En particular, si se construye de una película de polímero laminada en capa individual o en múltiples capas, los materiales que comprenden las láminas delantera 12 y trasera 14 del envase 10 se eligen para su claridad y transparencia. Los materiales del envase de polivinilcloruro (PVC) convencionales son generalmente oscuros en apariencia, haciendo difícil observar adecuadamente el interior del envase y determinar los niveles de cualquiera de los fluidos contenidos dentro o la presencia de materia en partículas. Esta es una situación particularmente peligrosa cuando se administra medicación de forma intravenosa. Es esencial que una enfermera o trabajador clínico sea capaz de informar, en un vistazo, que el fluido de cualquier medicación que se está administrando desde un envase médico está libre de materia en partículas.

LA PRIMERA REALIZACIÓN

En una primera realización del envase de la presente invención, que se representa en sección transversal esquemática fragmentaria en la figura 3, la lámina delantera 12 está construida de una película de polímero termoplástica, transparente de capa individual 44. En esta realización la película transparente 44 comprende una mezcla de aproximadamente 80 % en peso de copolímero de polipropileno-polietileno disponible a partir de Fina Oil and Chemical Company, de Deerpark, Texas, que tiene una designación comercial de Z9450, y aproximadamente 20 % en peso de elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno (SEBS), disponible de Shell Chemical Corporation bajo el nombre comercial Kradon® y que tiene una designación comercial G1652. El elastómero termoplástico Kraton® G1652 es un copolímero de tres bloques con bloques extremo de poliestireno y un bloque central de caucho poli (etileno-butileno). Posteriormente, la película transparente 44 está formada de los gránulos mezclados en un aparato de extrusión comercial. La película de polímero transparente 44 que comprende la lámina delantera 12 puede construirse con espesores de variación, que dependen del uso al que se pone el envase, y la durabilidad requerida para esa aplicación. Los espesores adecuados para el material que comprende la lámina delantera 12 puede oscilar desde aproximadamente 76,2 hasta aproximadamente 381 μm (aproximadamente 3 hasta aproximadamente 15 milésimas). En una realización preferida, la película de polímero transparente 44 que comprende la lámina delantera 12 tiene un espesor de 304,8 μm (12 milésimas).

Además de su claridad y transparencia, la película de polímero transparente 44 (que puede referirse alternativamente como la "película 80:20") es particularmente adecuada para la formación tanto de juntas "pelables" como juntas de borde permanente a lo largo de la periferia del envase 10. Como se describirá en mayor detalle a continuación, la película 80:20, de acuerdo con la invención, es capaz de alojar tanto procesos de formación de junta pelable de temperatura más baja, como junta permanente de temperatura más alta, sin afectar la integridad del material o su capacidad para proporcionar una junta pelable efectiva.

Para ciertas combinaciones de diluyentes y medicamentos, la lámina trasera 14 puede tener la misma composición de capa individual y configuración como la lámina delantera 12. Alternativamente, las películas de múltiples capas que incluyen capas que son impermeables a la humedad y a la luz, por ejemplo, pueden preferirse para que la lámina trasera extienda el periodo de conservación de un envase llenado. En la realización del envase representado en la Figura 3, se emplea una lámina trasera de laminado, de tres capas 14 que es impermeable al vapor de agua y a la luz con el fin de preservar la efectividad y la actividad de los componentes binarios (el medicamento y diluyente no mezclados, aumentando así el periodo de conservación del envase llenado).

En la realización ejemplar, la lámina trasera 14 incluye una capa de junta interior 46 sobre su superficie que se dirige hacia dentro, construida de una mezcla de 80%/20% peso/peso de copolímero de polipropileno-polietileno y elastómero termoplástico de estireno etileno-butileno estireno que tiene un espesor de aproximadamente tres a seis milésimas (la película 80:20). En una realización preferida, la capa de película 80:20 de junta interior 46 es una composición de espesor 152,4 μm (seis milésimas) que se une por medio de un adhesivo transparente adecuado 48 hasta una capa de cinta metálica de aluminio de alta barrera 50 aproximadamente 17,78 a 33,02 μm (0,7 milésimas a 1,3 milésimas) (preferiblemente 25,4 μm o 1,0 milésimas). Una capa exterior de temperatura de fusión alta, 54 está prevista en la superficie que se dirige hacia la lámina trasera, y se une a la capa de cinta metálica de aluminio de alta barrera 50 por medio de un adhesivo transparente adecuado 52. En la realización de la figura 3, las capas adhesivas 48 y 52 comprenden un adhesivo de poliuretano de poliéster alifático modificado, disponible de Liofol Co. de Cary, Carolina del Norte, bajo la designación comercial Tycel 7909. La capa de cinta metálica de aluminio 50 está construida de forma adecuada de una cinta metálica de aluminio de 25,4 μm (1 milésima) disponible comercialmente, tal como Alcan 1145, disponible de Alcan Rolled Products Company de Louisville, Kentucky.

Debido a que el proceso de sellado térmico utilizado para formar las juntas de borde periférico y las juntas pelables transversales es capaz de dañar la capa de cinta metálica de aluminio de alta barrera, puesto que la capa permanece expuesta, la capa de temperatura alta exterior 54 está construida de un polímero de punto de fusión relativamente alto y funciona como una capa protectora para prevenir el contacto entre la capa de cinta metálica y los patrones calientes de un aparato de junta térmica. Adicionalmente, la capa de alta temperatura 54 sirve como una liberación de junta térmica (también denominada liberación del molde) debido a que no se funde ni se adhiere a las platinas de junta térmica a las temperaturas utilizadas para formar las juntas.

La capa de temperatura alta exterior 54 es preferiblemente un tereftalato de polietileno (designado aquí como PET o poliéster) disponible de Rhone-Poulanc bajo la designación comercial Terphane 10.21, que tiene un espesor en el intervalo de aproximadamente 10,2 hasta aproximadamente 15,24 μm (0,4 hasta aproximadamente 0,6 milésimas). En una realización preferida, las dimensiones de espesor de la película de laminado de múltiples capas 14 son 12,19 μm (0,48 milésimas) para la capa de poliéster, de temperatura más alta, exterior 54, 25,4 μm (1,0 milésima) para la capa de cinta metálica de aluminio de alta barrera 50, y 152,4 μm (6,0 milésimas) para la capa de junta interior 46 de la película de 80:20.

Se ha encontrado que el material preferible elige para las láminas traseras y delantera, que resultan en actuación óptima de las juntas pelables, incorporar una capa de junta interfacial sobre ambas láminas que comprenden la película 80:20. Sin embargo, las capas de junta interfacial de las láminas delantera y trasera pueden, alternativamente, comprender copolímero polipropileno-polietileno y mezclas elastoméricas termoplásticas estireno etileno-butileno estireno que tienen porcentajes relativos diferentes. Los porcentajes relativos utilizados dependerán de las características de las diversas juntas contempladas para uso en conexión con un envase médico particular, y los parámetros de temperatura y presión del proceso de sellado. Otros tipos de películas flexibles, que pueden ser útiles en el diseño de las láminas delantera y trasera del armazón del envase 10 de la presente invención, así como las capas de junta interfacial sobre ambas láminas, se describen en las Patentes de los Estados Unidos N° 4.803.102, 4.910.085, 5.176.634, y 5.462.526.

En ciertas aplicaciones, particularmente donde el medicamento está en la forma de polvo, se prefiere la protección adicional para el compartimento segundo o intermedio 20 del envase 10. Tal protección adicional se proporciona para excluir la transmisión de humedad, oxígeno y/o luz a través de la película que comprende la parte delantera del compartimento intermedio para proteger el polvo de medicamento de la degradación. Protección adicional de este tipo permite que se almacene el envase 10, durante periodos de tiempo sustanciales, sin pérdida de la eficacia medicinal.

Con referencia en particular a las figuras 2 y 3, una película protectora, opaca de alta barrera 55 se emplea, en la realización ilustrada, para cubrir el compartimento intermedio 20. La película 55 interpone una barrera a permeación de vapor de humedad y oxígeno libre dentro del compartimento del medicamento. En la realización ejemplar, la película protectora de alta barrera 55 comprende una estructura de laminado de múltiples capas que incluyen una capa de cinta metálica de aluminio de alta barrera. El uso de un laminado de cinta metálica de aluminio opaca ayuda adicionalmente a prevenir que el medicamento contenido en el compartimento intermedio 20 se degrade debido a la exposición a luz visible y radiación UV. Por lo tanto, en la presente realización, la cinta metálica de aluminio opaca que comprende tanto la película protectora 55 como la lámina trasera 14 previene la penetración de UV y la luz de espectro visible dentro del compartimento intermedio 20 del envase.

La película protectora de alta barrera 55 es un laminado de múltiples capas, construido de una capa de junta interior 56, sobre su superficie que se dirige hacia dentro. En una realización ejemplar, la capa de junta 56 es una resina revestida por co-extrusión que comprende un polímero de acetato de etilenvinilo modificado disponible de Dupont Chemical Company bajo la designación comercial Appeel 1181, provisto de un espesor desde aproximadamente 5,08 hasta aproximadamente 10,16 μm (0,2 hasta aproximadamente 0,4 milésimas). Una capa de cinta metálica de aluminio 58, tal como Alcan 1145, de espesor desde aproximadamente 17,78 hasta aproximadamente 33,02 μm (0,7 hasta aproximadamente 1,3 milésimas), (preferiblemente aproximadamente 25,4 μm o 1,0 milésima) se adhiere a la capa de junta interior 56 por medio de un adhesivo transparente adecuado 57. Una capa de liberación de junta térmica, exterior 60 que comprende una película de polietileno tereftalato (PET), tal como Terphane 10.21, de espesor aproximadamente 12,19 μm (0,48 milésimas), forma la superficie que se dirige hacia fuera de la película protectora de alta barrera 55 y se adhiere sobre la capa de cinta metálica de aluminio 58 por medio de un adhesivo transparente adecuado 59. Las capas adhesivas 57 y 59, de la presente realización, comprenden un adhesivo de poliuretano de poliéster alifático modificado disponible de Liofol Co. bajo la designación comercial Tycel 7909.

Debido a que la capa de junta interior 56 de la película protectora de alta barrera 55 es una resina revestida por co-extrusión, es capaz de proporcionar una junta pelable, sobre un amplio intervalo de temperatura, cuando se aplica a un número de diferentes materiales. Los materiales a los que una resina revestida por co-extrusión de este tipo forma una junta pelable incluyen acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), polietileno de alta densidad (HDPE), poliestireno de alto impacto (HIPS), polipropileno (PP), poliestireno (PS), polivinilcloruro (PVC), y la película 80:20 que comprende la lámina delantera 12. La película protectora de alta barrera 55 puede, por lo tanto, fijarse de forma separable (de forma pelable) a la superficie exterior de la lámina delantera 12, que cubre el compartimento intermedio 20.

Preferiblemente, la película protectora de alta barrera 55 es separable (pelable) desde el envase 10 antes de su uso, para permitir la examinación del estado del polvo de medicamento en el interior del compartimento intermedio 20. En la realización ejemplar, visto mejor en conexión con la figura 1, la película protectora 55 incluye una lengüeta de extensión 62 que puede agarrarse para pelar la película protectora 55 fuera de la lámina delantera transparente 12. Los contenidos del compartimento intermedio 20 son expuestos por lo tanto y pueden inspeccionarse visualmente.

Como puede entenderse por referencia a la figura 1, la película protectora de alta barrera 55 no es fijada al envase por una junta sobre su área de superficie entera; además, la película 55 está sellada solamente parcialmente al material subyacente. Estas porciones de la película protectora de alta barrera 55 que no están selladas definen una serie regular de depresiones elevadas generalmente circulares 51, que son el residuo táctil de una barra de junta térmica dentro de la cual se han cortado una serie rectangular de agujeros. Cuando la barra de junta térmica es presionada sobre la superficie de la película protectora de alta barrera 55, se proporciona una junta térmica solamente sobre las regiones de contacto de superficie de la barra de junta térmica y no en las regiones donde el material de barra se ha retirado (los agujeros). Puesto que la presión se aplica también con calentamiento, durante el proceso, la película protectora de alta barrera 55 toma una impresión desde la cabeza de junta térmica, dando lugar por lo tanto a la superficie con textura ondulada elevada.

Las depresiones 51 permiten que la película protectora de alta barrera 55 se selle de forma adecuada sobre el material subyacente del envase médico pero, al mismo tiempo, proporciona fácil retirada de la película 55 sin la aplicación de fuerza indebida. Donde toda la capa protectora 55 es sellada con calor sobre la superficie del envase, debería requerirse una cantidad más grande que la cantidad deseada de la fuerza para pelarla completamente. Reduciendo el área de superficie de la junta, una fuerza menor (proporcional al área de junta) se requiere para retirar la tira de aluminio pelable. Es aparente a partir de la descripción anterior, que la cantidad de fuerza requerida para retirar la tira de aluminio pelable es inversamente proporcional al número de depresiones (51 de la figura 1) formadas en la película 55. Dependiendo del uso al que se pone el envase médico, puede diseñarse fácilmente una capa protectora de alta barrera más o menos separable fácilmente aumentando o disminuyendo simplemente el número de depresiones 51 formadas en la capa durante el proceso de junta térmica.

En uso práctico, el envase llenado es recibido por un servicio de farmacia de hospital, y es almacenado entonces durante un periodo de tiempo contra necesidad. Típicamente, antes de la distribución, el farmacéutico retira la capa de cinta metálica de alta barrera 55 desde la superficie del envase, exponiendo así el compartimento del medicamento 20 de manera que la integridad de los contenidos pueden verificarse visualmente. Si el envase no se pone en uso al mismo tiempo, es retornado a la farmacia y distribuido de nuevo, en el siguiente pedido. La retirada de la película pelable de alta barrera 55 desde el compartimento del medicamento 20 deja los contenidos del compartimento del medicamento susceptible a degradación por humedad, luz y oxígeno permeable. Es deseable que los envases llenados, de la presente invención, sean capaces de almacenarse en servicios de farmacia durante periodos de tiempo superiores a 30 días, antes del uso, sin que se degrade severamente el medicamento por exposición a la humedad y al oxígeno libre después que se ha retirado la película protectora de alta barrera sobre el compartimento del medicamento. Por consiguiente, como se muestra en la figura 4, en una realización de la presente invención, se interpone opcionalmente una película de laminado, transparente, intermedia, de alta barrera 64 entre la película protectora que contiene una cinta metálica de aluminio de alta barrera 55 y el compartimento del medicamento 20. La película intermedia transparente de alta barrera 64 cubre y protege los contenidos del compartimento del medicamento 20, después que la película protectora pelable 55 se retira del envase, desde al

menos permeación de vapor de humedad y de oxígeno libre durante un periodo sustancial que, dependiendo de la actividad de los contenidos del compartimento del medicamento, puede durar hasta 30 días. En otras palabras, la película protectora opaca de alta barrera 55 en combinación con la película intermedia, transparente, de alta barrera 64 forma un recubrimiento protector de alta barrera sobre el compartimento del medicamento.

5 Los polímeros son clasificados por el grado al que limitan el paso de gases penetrantes, por ejemplo, oxígeno o vapor de humedad. Las categorías oscilan desde alta barrera (permeabilidad baja) a baja barrera (permeabilidad alta). La categoría en la que se clasifica el polímero puede variar de acuerdo con el gas penetrante. Como se utiliza aquí, el término "alta barrera", cuando se refiere a la permeabilidad de vapor de humedad, significa una película con
10 una permeabilidad de menos de aproximadamente $1,5 \text{ g}/25,4 \mu\text{m}/\text{m}^2/24 \text{ h}/10^5 \text{ Pa}$ ($\text{g}/\text{mil}/\text{m}^2/24\text{hr}/\text{atm.}$) a 38°C , 100 % R.H. Como se utiliza aquí, el término "alta barrera" cuando se refiere a permeabilidad a oxígeno significa una película con una permeabilidad de menos de aproximadamente $50 \text{ cm}^3/25,4\mu\text{m} /\text{m}^2/24 \text{ h}/10^5\text{Pa}$ ($50\text{cc}/\text{mil}/\text{m}^2/24 \text{ hr}/\text{atm.}$), a 25°C , 100 % R.H.

15 En una realización ejemplar, la película intermedia, transparente de alta barrera 64 comprende una estructura de laminado de alta barrera de tres capas que es resistente de manera significativa a permeabilidad al oxígeno libre y vapor de agua para proteger los contenidos del compartimento del medicamento y aumenta el periodo de conservación del envase binario. En una realización, la película intermedia 64 incluye una capa exterior 66 de tereftalato de polietileno depositado con sílice (también denominado poliéster revestido con SiO_x o PET revestido
20 con SiO_x), disponible de Mitsubishi Kasei bajo la designación comercial Tech Barrier™ H, en contacto con la capa sellante 56 de la película protectora de alta barrera 55. La capa exterior 66 es adherida a una capa intermedia 68 que comprende una película de alcohol polivinílico (PVA) (revestido con SiO_x) depositado con sílice disponible de Mitsubishi Kasei bajo la designación comercial Tech Barrier™ S. Sobre su superficie que se dirige hacia dentro, la película intermedia, transparente de alta barrera 64 incluye una capa de junta interior 70 que comprende un copolímero polipropileno-polietileno, que puede mezclarse con elastómero termoplástico de estireno etileno-butileno estireno en varias relaciones. Sin embargo, se prefiere una capa de co-polímero polipropileno-polietileno 100 %. Las capas individuales de la película de laminado intermedia 64 son unidas adhesivamente entre sí. Para mayor claridad, sin embargo, estas capas adhesivas no son mostradas, pero comprenden un laminado de poliéster poliuretano alifático modificado disponible de Liofol Co. bajo la designación comercial Tycel 7909. La capa de junta
25 interior 70 está fijada de forma segura a la superficie exterior de la lámina delantera del envase 12 por una junta ultrasónica o térmica permanente apropiada, una junta de presión adhesiva, o similar. La película de laminado transparente, intermedia de alta barrera 64 es dimensionada, horizontal y verticalmente, para cubrir toda el área de superficie del compartimento del medicamento y también se extiende para cubrir las juntas pelables y permanentes formadas adyacentes al compartimento del medicamento.

30 Como es el caso con los materiales de plástico, flexibles que comprenden la lámina delantera 12 del cuerpo del envase, la estructura de laminado de tres capas de la capa intermedia 64 es sustancialmente transparente para permitir la inspección de los contenidos del compartimento del medicamento 20. Por lo tanto, a diferencia del polivinilcloruro (PVC), y otros materiales similares, que son realmente nebulosos (translúcidos), la capa intermedia
35 64 de la presente invención es sustancialmente clara y transparente, que permite que se inspeccionen fácilmente los contenidos del compartimento del medicamento, impartiendo mientras una protección considerable contra la degradación de humedad y oxígeno libre.

40 En particular, las propiedades de barrera de la película de laminado intermedio, transparente de alta barrera 64 son sustancialmente mayores que aquellas de las películas convencionales, tales como polietileno de baja densidad (LDPE), polietileno de media densidad (MDPE), polietileno de baja densidad lineal (LLDPE), copolímeros etileno-acetato de vinilo (EVA), o mezclas de estos polímeros, en áreas importantes para la función del envase, por ejemplo, permeabilidad a la humedad y al oxígeno. La permeabilidad al oxígeno de la capa intermedia 64 es aproximadamente $10 \text{ cm}^3/25,4 \mu\text{m}/\text{m}^2/24 \text{ h}/10^5$ ($10\text{cc}/\text{mil}/\text{m}^2\text{-}24\text{hr}/\text{atm.}$). A la inversa, la permeabilidad al oxígeno de copolímero EVA, LDPE y MDPE, respectivamente, son aproximadamente 2500 (EVA 5 %), 8300 (LDPE), y 8500 (MDPE) $\text{cm}^2/25,4 \mu\text{m}/\text{m}^2\text{-}24 \text{ h}/10$ ($\text{cc}/\text{mil}/\text{m}^2\text{-}24\text{hr}/\text{atm.}$). La permeabilidad al oxígeno de LLDPE es aproximadamente la misma o ligeramente más alta que LDPE. Por lo tanto, la permeabilidad al oxígeno de la capa intermedia, transparente de alta barrera 64 es de varios órdenes de magnitud inferior a la permeabilidad al oxígeno de polímeros típicamente utilizados para diseñar envases médicos binarios.

45 Debido a las propiedades de barrera de película de laminado intermedio, la película protectora que contiene cinta metálica de aluminio pelable 55 puede retirarse por un farmacéutico para realizar una inspección sobre los contenidos del envase antes de la distribución, y el envase puede ser almacenado entonces durante un periodo de tiempo adicional sin el peligro de degradación del medicamento inducida por oxígeno y humedad. Una vez que la
50 capa de cinta metálica protectora es retirada, es deseable que el envase tenga un periodo de conservación de almacenamiento de aproximadamente 30 días. Después de la retirada de la capa de cinta metálica de aluminio, el periodo de conservación preciso de un envase que incluye una película de laminado, clara de alta barrera 64 depende necesariamente de la sensibilidad a la humedad del fármaco contenido en el compartimento del medicamento. Los fármacos con una sensibilidad a la humedad relativamente baja son capaces de retener la
55 eficacia durante periodos sustancialmente más largos de 30 días en virtud de que se protegen por la película de

laminado, clara de alta barrera 64. Adicionalmente, los fármacos con una sensibilidad a la humedad extrema, es decir, aquellos que comenzarían normalmente a perder efectividad casi inmediatamente después de la retirada de la capa de cinta metálica de aluminio, pueden almacenarse durante periodos superiores a dos semanas sin perder efectividad debido a las propiedades de barrera a la humedad de la película de alta barrera clara que cubre el compartimento del medicamento.

Aunque la película de barrera intermedia 64 se ha descrito en la realización ejemplar como que se fija a la superficie exterior del compartimento del medicamento, será aparente para un técnico en la materia que la capa intermedia puede dimensionarse para cubrir tanto el medicamento como los compartimentos del diluyente si se desea. La manera de fijación de la capa intermedia a la superficie exterior del envase puede variarse también sin apartarse del alcance de la invención. La capa intermedia 64 puede asegurarse permanentemente a la superficie exterior del envase por un adhesivo adecuado, así como por sellado ultrasónico o térmico permanente. Alternativamente, la película intermedia 64 puede proporcionarse de forma separable sobre la superficie del envase ajustando las características de presión y temperatura de una junta térmica, para hacer la junta pelable. En este caso, la película 64 podría pelarse desde el envase 10 como fue el caso de la película 55.

Debería indicarse que en la realización ejemplar, el medicamento se describe como que está en la forma de un polvo seco. Polvos secos de este tipo pueden ser por ejemplo, composiciones antibióticas o composiciones antieméticas, con ejemplos no limitativos de este tipo que son: cefazolina, cefuroxima, cefotaxima, cefoxitina, ampicilina, nafcilina, eritromicina, ceftriaxona, metocloropramina y ticar/clav. Sin embargo, un medicamento líquido puede emplearse también en este sistema. Una condición de este tipo puede surgir cuando un medicamento líquido y un diluyente líquido no son compatibles durante largos periodos de tiempo y deben mezclarse justo antes de ser distribuidos a un paciente. Además, el medicamento puede estar en la forma de un coloide, cristaloiide, concentrado líquido, emulsión, o similar. Adicionalmente, el compartimento del medicamento no necesita llenarse con un fármaco, por sí. Otras composiciones médicas, tales como fracciones sanguíneas liofilizadas, factor sanguíneo 8, factor 9, complejo protrómbina, y similares, son igualmente adecuados. Mientras un medicamento individual, y un compartimento de diluyente individual se describe en el envase de la presente invención, los envases que tienen múltiples compartimentos llenados con diluyentes diferentes y/o medicamentos diferentes, pueden proporcionarse de acuerdo con la presente invención.

LA SEGUNDA REALIZACIÓN

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

Como fue el caso con la primera realización, representada en las figuras 2, 3, y 4, la película de laminado intermedia, clara de alta barrera 71 de la figura 5, puede proporcionarse en combinación con una película protectora, opaca, que contiene cinta metálica de aluminio, de alta barrera (55 de las figuras 2 y 3) dispuesta sobre la película intermedia 71 y, por lo tanto, también sobre el compartimento del medicamento del envase. Por consiguiente, la película intermedia, clara de alta barrera 71 en combinación con una película protectora, opaca de alta barrera, comprende un recubrimiento protector de alta barrera dispuesto sobre el compartimento del medicamento. Como se describirá en mayor detalle a continuación, el recubrimiento protector de alta barrera puede incluir tanto una capa de barrera de alta humedad, una capa de barrera de oxígeno alto, o ambos. La película protectora opaca, que contiene cinta metálica de aluminio 55 se proporciona para prevenir la penetración de UV y luz de espectro visible dentro del compartimento del medicamento del envase, si se desea una protección de este tipo.

La película de laminado intermedia de alta barrera alternativa está construida de un laminado de polímero transparente, termoplástico de múltiples capas, indicado generalmente en 71, con propiedades de barrera a la humedad y al oxígeno. En la realización ejemplar de la figura 5, la película de alta barrera, de múltiples capas, transparente 71 comprende una capa sellante 72 sobre su superficie que se dirige hacia dentro, construida de polipropileno 100 % que tiene un espesor de aproximadamente 76,2 μm (3,0 milésimas). Una capa de barrera de oxígeno 74 es laminada a la capa sellante 72 por una primera capa de unión 76 que comprende un extrudato (LDPE) de polietileno de baja densidad disponible comercialmente en combinación con un iniciador, y que se interpone entre la capa de barrera de oxígeno 74 y la capa de sellante 72. Se han determinado varias películas de polímero, flexibles para ser capaces de proporcionar barreras adecuadas a permeabilidad al oxígeno, como se describirá adicionalmente a continuación, pero preferiblemente, la capa de barrera de oxígeno 74 de la película de alta barrera de múltiples capas 71 se construye desde un alcohol etilenvinílico disponible comercialmente (EVOH) que tiene un espesor de aproximadamente 13,97 μm (0,55 milésimas).

Alcohol etilenvinílico está indicado principalmente para sus propiedades de barrera contra permeabilidad al oxígeno. En particular, sus valores de barrera de permeabilidad al oxígeno son típicamente en exceso de cuatro órdenes de magnitud mayor que películas de bolsa primaria convencional tales como acetato de etilenvinilo (EVA), Surlyn®, polietileno de media y alta densidad (MDPE, HDPE). Sin embargo, mientras se proporciona una barrera considerable a permeabilidad al oxígeno, el alcohol etilenvinílico, solo, puede no proporcionar suficiente protección desde vapor de agua. Por consiguiente, una capa de barrera a la humedad 78 se lamina a la capa de barrera de

oxígeno del alcohol etilenvínicico 74 por una segunda capa de unión de polietileno de baja densidad (LDPE) 80. La barrera de humedad 78 es una película flexible transparente que comprende un polímero (o HDPE) de polietileno de alta densidad orientado disponible de Tredegar Co. de Richmond, Virginia bajo la designación comercial de Monax™, grado HD. La estructura de barrera de compuesto resultante incluye una capa de liberación de junta térmica (PET) de poliéster 82 (tal como Terphane 10.21) sobre su superficie que se dirige hacia fuera, y que se lamina, a su vez, a la barrera de humedad 78 por una tercera capa de adhesión de extrudato de polietileno de baja densidad 84.

La película de laminado polimérica de alta barrera, de múltiples capas 71 de la realización ejemplar descrita en conexión con la figura 5 es una película flexible impermeable a la humedad y de barrera de oxígeno alta que es adecuada para diseñar la capa intermedia (64 de la figura 1) que cubre el compartimento del medicamento (20 de la figura 1) de un envase médico. Todos los materiales que comprenden el laminado son sustancialmente claros y transparentes, y no muestran ninguna coloración sustancial. Por lo tanto, la película compuesta de la realización ilustrada de la figura 5 es particularmente adecuada para cubrir el compartimento del medicamento de un envase médico de manera que sus contenidos pueden inspeccionarse fácilmente de un vistazo.

Una transparencia más alta se puede obtener para la película de laminado de múltiples capas 71 de la figura 5 como se opone a la película de laminado que contiene SiO_x 64 de la figura 4. En particular, aunque transparente, la película que contiene SiO_x muestra un color amarillento ligero, cuya ausencia en la película de laminado de múltiples capas 71 se pensó que era la razón principal para la transparencia más alta de la película de laminado.

Adicionalmente, el material que contiene SiO_x es relativamente rígido y frágil, y puede agrietarse durante la fabricación del envase primario, proceso de llenado y/o de manipulación. Debido a su rigidez inherente, las propiedades de barrera de una película que contiene SiO_x disminuyen si la película de SiO_x es estirada más allá de 1 % debido a la destrucción del sustrato de película de SiO_x. Adicionalmente, el estado de la tecnología de recubrimiento de SiO_x es tal que las propiedades de barrera de película de SiO_x variarán de punto a punto sobre la superficie de la película. Esto es debido a que los procesos de pulverización de SiO_x disponibles actualmente no son capaces de formar una película uniforme de espesor consistente. Esta variabilidad de las propiedades de barrera es típicamente mayor que la mostrada por materiales poliméricos extruidos, que tienen una variación más baja debido a su carácter homogéneo inherente. Las propiedades de barrera de una película de barrera polimérica homogénea son principalmente una función de espesores de película, que pueden controlarse de manera muy precisa durante el proceso de fabricación.

Mientras materiales preferidos para la película intermedia, clara de alta barrera incluirían tanto una capa de barrera al oxígeno como una capa de barrera a la humedad, materiales alternativos pueden utilizarse para proporcionar un recubrimiento de compartimento del medicamento que se adapta para usos particulares. Por ejemplo, una de las capas de alta barrera puede omitirse dando una película intermedia de alta barrera que incluye solamente una capa de barrera a la humedad, o solamente una capa de barrera al oxígeno. Además, la película intermedia de alta barrera puede incluir una capa de barrera a la humedad, como se describe anteriormente, en combinación con una capa de liberación de junta térmica que es construida de un material de temperatura de fusión alta que tiene también propiedades de barrera al oxígeno.

La Tabla 1 es una lista no limitativa que muestra la película ejemplar 71 de la figura 5 y cuatro ejemplos adicionales de películas o laminados de múltiples capas útiles en la fabricación de varias formas de realización de una capa intermedia, clara de alta barrera de acuerdo con la invención. En la lista oHDPE se refiere a un polietileno de alta densidad orientado tal como Monax de grado HD, PET revestido con cloruro de polivinilideno se refiere a un producto disponible de DuPont Chemical Co. bajo la designación comercial 50M44, y Aclar™ se refiere a película de policlorotrifluoroetileno disponible de Allied Signal Corporation y que se conoce también bajo la designación comercial ULTRX 2000.

TABLA 1

Material de Capa de laminado 71	Espesor, mil. X 25,4 μm	Descripción de Capa
1.		
PET (capa exterior)	0,48	Liberación de junta térmica
Extrudato LDPE	0,5-1	Capa de adhesión
oHDPE	2	Barrera a la humedad
LDPE	0,5-1	Capa de adhesión
EVOH	0,55	Barrera de oxígeno
Extrudato/Primario LDPE	0,5-1	Capa de adhesión
Polipropileno(100 %) (capa interior)	3	Capa sellante

Material de Capa de laminado 71	Espesor, mil. X 25,4 μm	Descripción de Capa
2.		
PET	0,50	Liberación de junta térmica
Adhesivo		Capa de adhesión
oHDPE	2	Barrera a la humedad
Adhesivo		Capa de adhesión
Polipropileno (100 %)	3	Capa sellante
3.		
PET revestido con cloruro de Polivinilideno	0,50	Liberación de junta térmica y barrera de oxígeno
Adhesivo		Capa de adhesión
oHDPE	2	Barrera a la humedad
Adhesivo		Capa de adhesión
Polipropileno (100 %)	3	Capa sellante
4.		
PET	0,48	Liberación de junta térmica
Adhesivo		Capa de adhesión
Aclar™	2	Barrera a la humedad
Adhesivo		Capa de adhesión
EVOH	0,55	Barrera de oxígeno
Adhesivo		Capa de adhesión
Polipropileno(100 %)	3	Capa sellante
5.		
PET revestido con cloruro de Polivinilideno	0,50	Liberación de junta térmica y barrera de oxígeno
Adhesivo		Capa de adhesión
AClar™	2	Barrera a la humedad
Adhesivo		Capa de adhesión
Polipropileno (100 %)	3	Capa sellante

De acuerdo con la práctica de la presente invención, cada una de las películas de laminado de múltiples capas descritas anteriormente, se contemplan como que forman un recubrimiento claro de alta barrera sobre el compartimento de medicación 20 del envase médico 10. Preferiblemente, la lámina trasera 14 de cada envase de este tipo es construida de una estructura de laminado de múltiples capas que incluye una película que contiene cinta metálica de aluminio de alta barrera a la humedad, que comprende el 80 %/20 % peso/peso de película sobre su superficie que se dirige hacia dentro, como se describe en conexión con la realización de la figura 3.

5

Diseñando la lámina trasera 14 del envase desde una película de laminado opaca de alta barrera que contiene cinta metálica de aluminio permite que los contenidos del envase se protejan de exposición de UV y luz de espectro visible que pueden degradar sus contenidos. En uso práctico, la película que contiene cinta metálica de aluminio pelable, que cubre el compartimento del medicamento, se retira típicamente antes de la distribución por una farmacia de hospital. Puesto que las películas intermedias de alta barrera son claras, no proporcionan protección contra la exposición a la luz y se debe tener cuidado para prevenir que los contenidos del compartimento de medicamento se expongan de forma inadvertida a UV o luz de espectro visible intenso durante el almacenamiento del envase posterior. Por consiguiente, el envase es plegado sobre sí mismo en la región de una de las juntas pelables, de manera que la película que contiene cinta metálica de aluminio (o lámina trasera) forma la superficie que se dirige hacia fuera del envase plegado y ayuda a proteger los contenidos del compartimento del medicamento de la exposición a UV o luz de espectro visible intensa.

10

15

20

Volviendo a la figura 6, el envase 10 se muestra plegado a lo largo de la línea de una de las juntas pelables o delante de una de las juntas pelables. Cuando se pliega de esta manera, el material de las láminas delantera y trasera de la bolsa se presiona conjuntamente por el pliegue impartiendo protección adicional a la junta. El pliegue proporciona resistencia adicional a presión hidráulica provocada, por ejemplo, comprimiendo de forma inadvertida el compartimento del diluyente de la bolsa.

25

De acuerdo con las formas de realización preferidas de la presente invención, se proporcionan medios para asegurar el envase en una condición plegada para guardar contra activación accidental y para ayudar a proteger los contenidos del envase de exposición a radiación permitiendo que se exponga solamente a luz ambiente la lámina trasera que contiene cinta metálica de aluminio.

5 Con referencia ahora a las figuras 1 y 6, los medios para mantener la bolsa en una condición plegada comprenden de forma adecuada una lengüeta de bloqueo 28 formada del material de bolsa primario y que se extiende desde un lado del envase, y una ranura de acoplamiento de unión 27, configurada para recibir la lengüeta 28 cuando la bolsa es plegada a lo largo de una línea en la región de la primera junta pelable 24 entre los compartimentos del diluyente y el medicamento. Una vez que el envase es plegado, y la lengüeta de bloqueo 28 es acoplada con ranura de unión 27, los contenidos del compartimento de medicamento son protegidos sobre ambos lados de radiación incidente, por la lámina trasera que contiene cinta metálica de aluminio.

15 Por consiguiente, se entenderá que la configuración de la bolsa en una condición plegada ayuda a proporcionar protección para los contenidos del compartimento del medicamento de degradación de radiación mientras que protege también contra la activación de bolsa inadvertida aumentando la resistencia de la junta pelable a lo largo de la cual se pliega la bolsa. Adicionalmente, los medios para mantener la bolsa en una condición plegada son adaptables para acoplamiento y desacoplamiento fácil, permitiendo por lo tanto que la cara interior clara del envase médico se exponga periódicamente y que permita que se acceda a los contenidos del envase médico

20 periódicamente para la inspección visual de la integridad del compartimento.

Con referencia a la figura 7, en una realización ejemplar, la protección adicional se proporciona al compartimento del medicamento proporcionando una trayectoria a permeación de vapor de humedad sacrificial para vapor de humedad que puede desarrollarse en el compartimento diluyente que contiene líquido. La trayectoria de permeación de vapor de humedad sacrificial se proporciona formando una junta pelable adicional 25 a través del envase médico a una distancia corta delante de, o por encima de, la junta pelable 24 que separa el compartimento de medicamento desde el compartimento de diluyente. La junta pelable adicional 25 está dispuesta preferiblemente aproximadamente de 3,17 a 12,7 mm (1/8 a 1/2 pulgadas) por encima de la junta pelable 24, es decir, en la dirección del compartimento diluyente 18. La primera junta pelable 24 y la junta pelable adicional 25, juntas definen un compartimento intermedio 29, dispuesto entre el compartimento de diluyente 18 y el compartimento del medicamento 20. El compartimento intermedio 29 está preferiblemente vacío.

35 Cuando el envase médico es diseñado con la junta pelable adicional 25 y el compartimento intermedio 29, se proporciona una trayectoria de permeación a vapor de humedad sacrificial que protege fármacos en polvo en el compartimento del medicamento 20 desde permeación de humedad a través del material de envase desde el compartimento del diluyente. Aunque el compartimento del medicamento 20 está cubierto por una variedad de recubrimientos protectores de alta barrera, como se describe anteriormente, existe una trayectoria, para humedad para emigrar desde el compartimento de diluyente al compartimento del medicamento, a través de los materiales del envase primarios que comprenden la primera junta pelable 24. En la realización de la invención representada en la

40 figura 7, el vapor de humedad que puede permear a través de los materiales del envase primario en la región de la junta pelable adicional 25, desde que el compartimento del diluyente es atrapado dentro del compartimento intermedio 29. Puesto que el área de superficie del compartimento intermedio 29 disponible para permeación de vapor es mucho más grande que la superficie de permeación proporcionada por la junta pelable 24, el vapor de humedad en el compartimento intermedio escapará preferentemente dentro de la atmósfera, en lugar de emigrar a través del material de la primera junta pelable 24 y dentro del compartimento del medicamento.

Por lo tanto, puede verse que la junta pelable adicional 25 y el compartimento intermedio 29 proporcionan medios para proteger el medicamento seco en el compartimento del medicamento de la degradación por humedad.

50 FABRICACIÓN Y MONTAJE DEL ENVASE

De acuerdo con la práctica de los principios de la invención, las láminas delantera 12 y trasera 14 de una realización ejemplar del envase 10 se enfrentan entre sí por una capa de película 80:20. Aunque otras películas interfaciales están dentro del alcance y contemplación de la invención, en cada una de las formas de realización descritas

55 anteriormente, la capa que se dirige hacia dentro de la lámina delantera 12 comprende una película 80:20, que está colocada en contacto con la capa de película 80:20 que se dirige hacia dentro de la lámina trasera 14.

La composición de las láminas delantera y trasera 12 y 14 del envase 10, permiten para la creación de las juntas periféricas y juntas pelables usando técnicas de sellado térmicas. Troqueles o barras calientes se utilizan a temperaturas, presiones y tiempos de aplicación diferentes para llevar porciones interfaciales de los materiales y laminados empleados a temperaturas próximas o por encima de su punto de fusión para permitir la migración de material a través de la interfaz para formar por lo tanto una unión de la resistencia y características deseadas.

Tanto para una película de capa individual, como una película de laminado de múltiples capas, comprendiendo la lámina delantera 12 y el laminado de cinta metálica de aluminio que comprende la lámina trasera 14, se describe un procedimiento para la fabricación del envase 10 de la realización ilustrativa, en conexión con la figura 8. El

procedimiento comprende cortar las láminas delantera y trasera del envase a las dimensiones del envase vertical deseadas, pero sobredimensionado en la dimensión horizontal.

5 Si el envase 10 se está construyendo con una lámina delantera de capa individual 12, la capa protectora que contiene cinta metálica de aluminio de alta barrera 55 (de la figura 3) y la capa intermedia transparente de alta barrera (64 de la figura 4 o 71 de la figura 5), que comprende los recubrimientos de alta barrera para el compartimento de medicamento 20 se cortan para dimensionarse, colocados sobre el área que será el compartimento del medicamento, y se fijan secuencialmente a la lámina delantera del envase 12. De acuerdo con la invención, la capa intermedia transparente de alta barrera es laminada primero sobre la superficie de la lámina delantera y la capa protectora que contiene cinta metálica de aluminio 55 sobrepuesta a la misma.

15 Específicamente, la capa intermedia transparente de alta barrera 64 o 71 está colocada sobre el compartimento del medicamento y se mantiene en su sitio por una pareja de barras mientras que se lamina sobre la superficie de la lámina delantera 12. La porción de la capa en contacto con las barras es, por lo tanto, no accesible a, por ejemplo, la cabeza de junta térmica, que resulta en una porción pequeña de la película que no es sellada sobre la superficie de la lámina delantera. El residuo del uso de barras para asegurar la capa intermedia transparente de alta barrera en la posición teniendo un área no sellado la huella de contacto de la barra. En la realización ilustrada en la figura 1, la superficie de contacto de la barra es generalmente circular y resulta en dos regiones no selladas circulares 41 que permanecen visibles debido a la impresión inversa provocada por la presión aplicada durante el proceso de sellado.

20 Siguiendo la laminación de la capa intermedia 64 o 71, la capa de cinta metálica de aluminio 55 se aplica sobre la superficie de la misma, utilizando un troquel de sellado térmico formado como se describe anteriormente.

25 Siguiendo la fijación de la capa de cinta metálica de aluminio 55 y la capa transparente de alta barrera 64 o 71, las láminas delantera y trasera son unidas juntas y el orificio de salida 30 se inserta en su posición final deseada entre las láminas delantera y trasera. El orificio de salida 30 de la realización ilustrada, es moldeado por inyección y tiene una composición de 40 % FINA Z9450 de copolímero polietileno-polipropileno y 60 % Shell Kraton™ G1652 de elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno. Siguiendo la inserción del orificio de salida, se emplea un troquel calentado para crear una junta entre las pestañas de orificio de salida 34 y el borde inferior de las láminas delantera y trasera adyacentes a la pestaña.

35 Las juntas pelables 24 y 26 (y opcionalmente la junta pelable adicional 25) que divide los compartimentos y el envase 10 son creadas entonces utilizando, por ejemplo, barras calientes dobles que comprenden una barra delantera en alineación con una barra trasera que limita los elementos del envase entre ella para formar de este modo la junta. En una realización ejemplar, la barra delantera que contacta la película protectora de alta barrera previamente combinada 55, las películas intermedias 64 o 71, y la lámina delantera 12, se mantiene a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 118 °C (245 °F) hasta aproximadamente 129 °C (265 °F). La barra trasera que contacta la lámina trasera 14 se mantiene sustancialmente a la misma temperatura que la barra delantera (en el intervalo de aproximadamente 118 °C o 245 °F a aproximadamente 129 °C o 265 °F) y puede incluir opcionalmente un revestimiento de caucho fino para asegurar la aplicación uniforme de presión. Las barras dobles se presionan en contacto con las láminas delantera y trasera con una presión en el intervalo desde aproximadamente 1,59 MPa (230 psi) hasta aproximadamente 2,35 MPa (340 psi) y se mantienen a esa temperatura y presión durante un periodo de tiempo entre aproximadamente 1,5 hasta aproximadamente 2,5 segundos. Las juntas pelables 24 y 26 como se muestra en la figura 2 pueden realizarse individualmente con un conjunto de barra doble individual, o simultáneamente con un conjunto de barra doble gemelo. La junta pelable adicional 25 puede alojarse fácilmente por un conjunto de barra doble triple.

45 Un refinamiento adicional a la realización descrita anteriormente de formación de junta pelable, implica configurar una cabeza de junta térmica con una configuración de barra de junta doble en la que un extremo de las barras dobles se conectan juntas por una barra de junta transversal para describir una configuración en U alargada, de esquinas cuadradas. Cuando una cabeza de junta de este tipo se presiona en contacto con las láminas delantera y trasera y se mantiene en el régimen de temperatura y presión descrito anteriormente, se proporciona una junta pelable adicional 25 que extiende las juntas pelables transversales 24 y 26 y se dispone adyacente y paralela a la junta periférica permanente 16 que se forma a lo largo del borde del envase opuesto a los orificios sacrificiales. Esta junta adicional 25 está formada preferiblemente cuando el envase es fabricado para incluir una película protectora de alta barrera dispuesta sobre la superficie del compartimento del medicamento.

50 En un caso de este tipo, los espesores del material experimentados por la cabeza de junta térmica serán diferentes (más espesos) en la región definida por el compartimento del medicamento 20 que en la región definida por el material que comprende la junta periférica permanente 16. La diferencia en espesor de material entre estas dos regiones requiere que la cabeza de junta térmica ejerza presión contra un refuerzo adaptable, tal como caucho, para asegurar presión de junta uniforme a través de la interfaz. Formando la junta pelable adicional 25 dentro de la periferia del compartimento del medicamento, se evita el requerimiento para un refuerzo adaptable para la cabeza de junta. Los espesores de material experimentados por el sellador térmico serán por lo tanto constantes, asegurando una junta pelable uniforme, resistente a fugas.

65

Siguiendo la formación de la junta pelable, las láminas delantera y trasera se unen juntas por una junta térmica permanente periférica 16 que se extiende a través de la parte superior, parte inferior, y a lo largo de un lado continuo del envase, de tal manera que recubre una porción de la junta pelable 25 que extiende las juntas transversales 24 y 26, asegurando por lo tanto juntas a prueba de fugas entre el diluyente, medicamento y compartimentos inferiores.

5 Como se ve mejor en la figura 8, sobre el lado opuesto del envase, la junta permanente 16 está espaciada fuera del borde sobredimensionado de las láminas delantera y trasera y está provista de forma intermitente a lo largo del borde deseado de la bolsa final, es decir, la junta está formada a lo largo de la porción vertical superior 110a, una porción vertical inferior 110b, y una porción vertical central 110c, definiendo de esta manera espacios que intervienen entre las tres porciones verticales.

10 Los orificios sacrificiales 102 y 104 están insertados entre las láminas delantera y trasera en posiciones a lo largo del borde de la porción sobredimensionada del mismo adyacente a los intersticios en la junta térmica permanente. De una manera similar al orificio de salida 30, las láminas delantera y trasera están selladas a los orificios sacrificiales 102 y 104 a lo largo de pestañas estrechadas cónicamente 106 y 108, respectivamente, proporcionadas para tal propósito. Los orificios sacrificiales 102 y 104 son también moldeados por inyección y puesto que serán retirados y dispuestos en un estado posterior en el proceso, están diseñados de cualquier material termoplástico económico disponible. En particular, los orificios sacrificiales pueden construirse de material "rectificado" de película 80:20, propileno simple, o similar.

15 Los orificios sacrificiales 102 y 104 representados en mayor detalle en las figuras 8a y 8b, con la figura 8a que representa el orificio de llenado del diluyente 102 y el orificio de llenado de polvo 104, respectivamente, en vista lateral y con la figura 8b que representa los orificios en vista en planta semi-esquemática. Los orificios sacrificiales 102 y 104, respectivamente, incluyen una tapa 109 que se ha insertado dentro del orificio de llenado del diluyente 102 y está representada como suspendida por encima del orificio de llenado de polvo 104.

20 Los orificios sacrificiales 102 y 104 son una característica importante de la presente invención y, como se describirá adicionalmente a continuación, proporciona un medio para llenar asépticamente un envase de compartimento individual o de múltiples compartimentos con medicamentos en polvo, diluyentes líquidos, y similares. Adicionalmente, los orificios sacrificiales están provistos con estructura para permitir que los orificios y, por lo tanto, el envase médico se soporte y manipule por maquinaria robótica automática.

25 Como se representa en la figura 8a, los orificios sacrificiales 102 y 104, incluyen cada uno dos pestañas espaciadas aparte verticalmente, una pestaña inferior 103 y una pestaña superior 105. Cada una de las pestañas son generalmente rectangulares en configuración (visto mejor en la figura 8b), con sus bordes largos que se extienden aproximadamente 3 mm, a cualquier lado, más allá del tambor giratorio generalmente tubular 107 de cada orificio sacrificial respectivo. Como puede verse en la figura 8b, cada lado corto de la pestaña (o anchura) tiene la misma dimensión que el diámetro exterior del tambor giratorio de llenado generalmente tubular del orificio (12 mm). Cada una de las pestañas 103 y 105 está construida con un espesor de aproximadamente 1,5 mm, y están colocadas en relación vertical, espaciadas aparte entre sí y con la intersección de cada tambor giratorio del orificio con su pestaña estrechada cónicamente respectiva (106 y 108). La pestaña más inferior 103, en cada orificio, se coloca aproximadamente de 4 a 5 mm por encima de la intersección del tambor giratorio del orificio y la pestaña estrechada cónicamente del orificio, mientras la pestaña más superior 105 está colocada de manera que su superficie inferior está aproximadamente 4 mm por encima de la superficie superior de la pestaña inferior 103, definiendo por lo tanto un espacio de 4 mm entre las pestañas y entre la pestaña inferior y el borde del envase.

30 De acuerdo con la práctica de principios de la invención, el tambor giratorio generalmente tubular 107 de cada orificio sacrificial 102 y 104 tiene un diámetro exterior de aproximadamente 12 mm y una longitud, o altura que dependen de si es un orificio de llenado de diluyente 102 o un orificio de llenado de polvo 104. En el caso del orificio de diluyente 102, en una realización ejemplar, el tambor giratorio tiene una altura de aproximadamente 13 mm, y en el caso del orificio de llenado de polvo 104, el tambor giratorio tiene una altura de aproximadamente 18 mm. Se entenderá por aquellos técnicos en la materia, que los diámetros interior y exterior del tambor giratorio de llenado son generalmente los mismos que aquellos de un vial de fármaco de plástico o cristal convencional. Esta configuración permite acceder a los tambores giratorios de llenado de los orificios sacrificiales por aparatos de llenado de vial de fármaco convencional.

35 Cada uno de los tambores giratorios generalmente tubulares está provisto con un taladro pasante, que define por lo tanto una configuración cilíndrica. En una realización ejemplar, el diámetro de cada taladro pasante es aproximadamente 10,4 mm, dando por lo tanto un espesor de pared lateral cilíndrico de aproximadamente 0,8 mm. El borde superior de cada tambor giratorio tiene un chaflán provisto en aproximadamente un ángulo de 45° hacia el interior del tambor giratorio.

40 Una tapa generalmente cilíndrica (o tapón) 109 está provista para cada uno de los orificios y está construida con un diámetro exterior (10,5 mm) que es ligeramente más grande que el diámetro interior de cada tambor de llenado del orificio (10,4 mm), de manera que cuando la tapa 109 es insertada dentro de un orificio, la interfaz entre el diámetro exterior de la tapa y el diámetro interior del orificio proporciona una junta hermética. Esta junta se requiere para prevenir que entren partículas en el envase antes del llenado y de prevenir que los medicamentos en polvo o

diluyentes líquidos escapen después que el envase se ha llenado asépticamente. Como puede verse en la figura 8a, el borde inferior 109a de la tapa 109 es biselado en aproximadamente un ángulo de 45°, para acoplar el chaflán de 45° de cada tambor giratorio del orificio y ayudar en la inserción.

5 Además de las pestañas 103 y 105 en los orificios, se proporciona también una pareja de pestañas espaciadas aparte verticalmente sobre la tapa. En la realización ejemplar de la figura 8a, una pestaña superior generalmente circunferencial 110 define la parte superior de la tapa y tiene un espesor de aproximadamente 1,0 mm y un diámetro de aproximadamente 12,0 mm para extenderse más allá del cuerpo de tapa aproximadamente 0,75 mm. El saliente de la pestaña superior permite de esta manera un mecanismo de “elevación” para acoplar la parte inferior de la
10 pestaña superior 110 y proporcionar un medio para elevar la tapa verticalmente fuera de su tambor giratorio de orificio respectivo. Una pestaña inferior 111 está provista para controlar la profundidad de la inserción de la tapa cuando la tapa es insertada dentro del tambor giratorio del orificio o reasentada después de una operación de llenado, por ejemplo. La pestaña inferior 111 puede ser completamente circunferencial o, alternativamente puede implementarse como una pestaña parcial que define una extensión lateral simple desde el cuerpo de la tapa. Como
15 fue el caso con la pestaña superior 110, la pestaña inferior 111 tiene un espesor de aproximadamente 1 mm y es construida para extenderse hacia fuera desde el cuerpo de la tapa aproximadamente 0,75 mm. Las pestañas superior e inferior 110 y 111 están espaciadas aparte verticalmente entre sí, a lo largo del cuerpo de la tapa, para definir un espacio entre ellas de aproximadamente 3 mm.

20 Por consiguiente, se verá que siguiendo la inserción, cada tapa 109 añade aproximadamente 5 milímetros a la altura total de su orificio sacrificial respectivo. Se indicará que el orificio de diluyente 102 y la combinación de tapa tienen una altura de 18 milímetros, que es la misma que la altura del orificio de medicamento 104 sin que se haya insertado la tapa. Esta característica particular permite que la tapa se retire del orificio sacrificial del medicamento 104 y el envase que debe dividirse por debajo de un mecanismo de llenado de polvo giratorio, convencional, permitiendo así
25 que el orificio del compartimento del diluyente permanezca sellado. Manteniendo el orificio del compartimento de diluyente sellado en una altura igual a o menor que la altura de un orificio de compartimento del medicamento en la condición no sellada permite que ambos orificios pasen por debajo y limpien una rueda de polvo mientras que se divide de una forma en línea, eficiente.

30 Volviendo ahora a la figura 8, las juntas permanentes 110a, 110b, y 110c, se extienden a continuación hacia el borde sobredimensionado del envase por extensiones de junta 110d, 110e, y 110f respectivamente. Estas extensiones de junta están formadas con una anchura adecuada para permitir la porción del envase sobredimensionada, incluyendo los orificios sacrificiales, para cortarse fuera del envase llenado después que se ha completado el proceso de
35 fabricación sin el peligro de debilitar sustancialmente la junta periférica del envase a lo largo del borde cortado.

En particular, las porciones sobredimensionadas 110e y 110f tienen una anchura suficiente para permitir que la ranura de retención (27 de la figura 1) y la lengüeta de retención (28 de la figura 1) se corten desde el material relativamente rígido de las extensiones de junta 110e y 110f respectivamente.

40 Las juntas, y las extensiones de junta, formadas en la porción sobredimensionada del envase, definen huecos o canales 112a y 112b, en el material del envase que interviene entre las juntas. El canal 112a permite la comunicación entre el orificio sacrificial 102 y el interior del compartimento del diluyente 18, mientras el canal 112b permite la comunicación entre el orificio sacrificial 104 y el compartimento del medicamento abierto 20. Como se describirá adicionalmente a continuación, los canales 112a y 112b se cierran por una junta térmica permanente
45 posterior que une las diversas porciones de junta vertical espaciadas aparte (110a-f) sobre la porción sobredimensionada del envase.

APARATO DE FABRICACIÓN DEL ENVASE

50 De acuerdo con la práctica de principios de la presente invención, un procedimiento y un aparato para fabricar el envase 10 de la figura 8, se describirá ahora en conexión con la figura 9. Como será evidente a partir de la descripción siguiente de un aparato de fabricación de envases, tanto el aparato como el procedimiento están adaptados para ser adecuados para la fabricación de envases médicos con láminas delantera y trasera que comprenden tanto películas de laminado de capa individual como de múltiples capas. Adicionalmente, será evidente
55 a partir de la siguiente descripción que el número, forma, configuración y localización de las diversas juntas del envase 10 de la figura 8, pueden cambiarse fácilmente, o en efecto incluso omitirse, debido a la disposición modular de los componentes del aparato.

60 La figura 9 es una vista en planta semi-esquemática de una realización ejemplar de una máquina de fabricación de envases 120 provista de acuerdo con la presente invención, que muestra la disposición y colocación de varias estaciones de formación de junta y la disposición y configuración del envase principalmente rollos de suministro de cinta de película.

65 El material de masa para las láminas delantera y trasera del envase (12 y 14 de la figura 2, por ejemplo) se proporciona a la máquina de fabricación del envase 120 en la forma de rollos de suministro de cinta de película de masa respectiva, 122 y 124, que están montados en estaciones de rollo de suministro de cinta en el extremo de

5 entrada de la máquina de fabricación del envase 120. Desde el material de cinta, por ejemplo, el rollo de suministro de lámina delantera 122 es roscado a través de una estación oscilante 123, que funciona para mantener el material de cinta en una tensión adecuada a medida que la cinta es retirada a través de las estaciones restantes de la máquina de fabricación 120. Siguiendo la estación oscilante 123, el material de cinta es transportado por ruedas de alimentación a vacío más allá de una primera estación de limpieza de la cinta 125 y a continuación a través de una serie de estaciones de aplicación de película de barrera opcional 126 y 127, dispuestas en forma de serie a lo largo de la trayectoria de la cinta. Si el envase (10 de la figura 1) se está construyendo de la manera descrita previamente, es decir, para incluir una lámina delantera de capa individual 12, una película intermedia transparente de alta barrera (64 de la figura 4 o 71 de la figura 5) y una capa protectora que contiene cinta metálica de aluminio de alta barrera (55 de la figura 3), las cubiertas de alta barrera para el compartimento del medicamento 20 son primero cortadas hasta la dimensión, a continuación colocadas sobre el área que será el compartimento del medicamento, y después fijadas secuencialmente a la lámina delantera del envase en las estaciones de aplicación de película de barrera 126 y 127 respectivamente. De acuerdo con la invención, la capa intermedia transparente de alta barrera es laminada primero sobre la superficie de la lámina delantera en la estación de aplicación 126 y la capa protectora que contiene cinta metálica de aluminio cubierta a la misma en la estación de aplicación 127.

20 De una manera similar, el material de cinta que formará la lámina trasera del envase es roscado desde su rollo de suministro de cinta de masa respectivo 124 a través de una estación oscilante correspondiente 128, y se transporta por ruedas de alimentación a vacío a través de una estación de limpieza de cinta correspondiente 129.

25 Cuando la película continua del material de cinta de lámina trasera y delantera deja sus estados de preparación respectivos, las películas continuas se alimentan coincidentes entre sí y son orientadas de manera que las superficies 80:20 de cada película continua enfrentan la superficie 80:20 de la otra. Una vez que las cintas de película continua se han puesto en coincidencia, el material de cinta es dividido continuamente y se mueve longitudinalmente a través del núcleo de junta 130 del aparato de fabricación 120. Los orificios de medicamento y diluyente sacrificiales son localizados a lo largo del sandwich de cinta y se colocan entre las cintas de película de lámina delantera y trasera, y las diversas juntas están formadas secuencialmente sobre el material de sandwich de cinta para unir las cintas juntas y fabricar sustancialmente el envase en una etapa intermedia adecuada para llenado aséptico.

30 De acuerdo con la práctica de los principios de la invención, el núcleo de junta de la máquina de fabricación 130 comprende una pluralidad de prensas de junta y estaciones de inserción de orificio, dispuestas de una manera en serie a lo largo de la trayectoria de desplazamiento del sandwich de cinta de película de envase. La primera estación de este tipo es una estación de carga de orificio ajustado 131, en la que un orificio ajustado, u orificio de salida (30 de la figura 8) se inserta en su posición adecuada entre las láminas delantera y trasera. Una prensa calentada, que incluye un troquel configurado, se comprime sobre el material de cinta para crear una junta entre la pestaña de orificio de salida (34 de la figura 8) y el borde inferior eventual de las láminas delantera y trasera adyacentes a la pestaña, en la estación de junta de orificio ajustado 132. El orificio ajustado, o de salida 30 está comprendido de un material de plástico y es moldeado por inyección desde una composición de 40 % de copolímero de polipropileno FINA Z9450 y 60 % de elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno Shell Kraton G1652. Debido a similitudes entre la composición del material del orificio ajustado 30 y el material de las superficies de formación de junta, interior de la lámina delantera y trasera, puede verse que las láminas delantera y trasera pueden sellarse a la pestaña de orificio ajustado 34 utilizando un régimen de junta térmica sustancialmente similar, como la utilizada para la formación de las juntas periféricas, permanentes, que deben describirse en mayor detalle a continuación.

45 Siguiendo la inserción y sellado del orificio ajustado 30 al material de envase, el sandwich de cinta de película es dividido a continuación a una estación de inserción de orificio sacrificial 134, en la que los orificios sacrificiales (102 y 104 en la figura 8) se insertan entre las láminas delantera y trasera, en posiciones a lo largo de los lados respectivos de las porciones del envase que serán los compartimentos del diluyente 18 y del medicamento 20. Los orificios sacrificiales 102 y 104 son preferiblemente moldeados por inyección desde un material de polipropileno 100 % pero pueden fabricarse también de un material que tiene una composición similar a la composición del orificio de salida 30. De una manera igualmente similar al orificio de salida 30, las láminas delantera y trasera están selladas a los orificios sacrificiales 102 y 104 a lo largo de las pestañas estrechadas cónicamente 106 y 108, respectivamente, que se proporcionan para tal propósito.

50 Siguiendo la inserción de los orificios sacrificiales 102 y 104, el material de película de lámina delantera y trasera se unen juntos por una junta térmica periférica permanente (16 de la figura 8) que se extiende a través de lo que será la parte superior, inferior, y un lado continuo del envase acabado. A lo largo del lado opuesto del envase, la junta térmica permanente 16 está provista paralela a, pero espaciada fuera desde el borde de la tira de sandwich de cinta de película, y se forma de manera intermitente a lo largo del borde deseado del envase acabado (110a y 110b y 110c de la figura 8).

65 Siguiendo la formación de la junta de perímetro en la estación de junta de perímetro 136, el material del envase es dividido hasta una primera estación de junta opcional de orificio sacrificial de medicamento 138. El material de lámina delantera y trasera se sella a la pestaña estrechada cónicamente 108 del orificio sacrificial del medicamento 104 comprimiendo el material de lámina delantera y trasera hasta la pestaña estrechada cónicamente del orificio por

un par de troqueles de sellado calentados adaptables y cóncavos. Como fue el caso con el troquel de orificio ajustado, el troquel de sellado calentado de la estación de junta del medicamento 138 se configura de forma adaptable de manera que cuando las dos mitades del troquel de sellado se comprimen entre sí, forman una bolsa generalmente elíptica que tiene una configuración que es la imagen de espejo de la superficie de sellado estrechada cónicamente convexa del orificio de medicamento.

A continuación, el material de cinta es dividido hasta una segunda estación de junta opcional, de orificio sacrificial del compartimento del diluyente 140, donde el material de lámina delantera y trasera del envase se comprime y se sella con calor a la pestaña estrechada cónicamente 106 del orificio sacrificial del compartimento del medicamento 102.

Se apreciará que el orden de sellar los orificios sacrificiales al envase es simplemente arbitrario y que la estación de junta de orificio del medicamento 138 puede simplemente seguir fácilmente la estación de junta de orificio de diluyente 140 y viceversa. Adicionalmente, las estaciones de junta para sellar los orificios sacrificiales al envase pueden preceder la estación de junta de perímetro 136. Además, una estación de junta opcional adicional, la estación de formación de junta pelable 142 que se representa en la figura 9 como que sigue la estación de inserción de orificio sacrificial 134 y que precede la estación de junta de perímetro 136, se proporciona opcionalmente para formar juntas pelables que cortan y subdividen el envase 10 en una pluralidad de compartimentos. Alternativamente, la estación de junta pelable opcional 142 puede configurarse para continuar la estación de inserción del orificio sacrificial 134, recolocando simplemente la estación de junta pelable a lo largo de la trayectoria de cinta de película. Será evidente también, que una pluralidad de estaciones de junta pelable pueden proporcionarse, si el envase debe fabricarse con múltiples compartimentos.

Será evidente para un técnico en la materia, que la pluralidad secuencial, pero independiente de las estaciones de junta pueden cada una configurarse para funcionar de forma automática a medida que la cinta de película es dividida a sus estaciones respectivas. Alternativamente, las estaciones de junta pueden estar presentes en la máquina de fabricación del envase, pero volverse inactivas, de manera que sus juntas particulares no están formadas en un ciclo de producción específico.

Siguiendo las juntas de orificio sacrificiales, el material de cinta de envase es dividido hasta una estación de sellado de zona de recorte 144, que aplica una junta térmica permanente al material del envase que contacta y recubre la porción intermitente de la junta de perímetro permanente y se extiende hasta el borde del material de película del envase. Las regiones de junta de zona de recorte (110d, 110e y 110f de la figura 8) se proporcionan en la región de película entre la junta periférica del envase y el borde de cinta para definir una región de material de baja flexibilidad relativamente que tiene una anchura suficiente para permitir que la ranura de retención (27 de la figura 1) y la lengüeta de retención (28 de la figura 1) estén equilibradas fuera del material relativamente rígido de las juntas de zona de recorte. Adicionalmente, las juntas de zona de recorte funcionan para añadir anchura a las juntas periféricas (110a, 110b y 110c) de manera que las juntas del perímetro en esta región se forman con una anchura adecuada para permitir que esta región del envase (incluyendo los orificios sacrificiales) se corten fuera del envase después que se han completado los procesos de fabricación y llenado, sin debilitar sustancialmente la junta periférica del envase a lo largo del borde de corte y sin poner en peligro la integridad del envase llenado.

Como puede verse a partir de la figura 8, las juntas de zona de recorte 110d, 110e, y 110f, definen huecos o canales 112a y 112b, en el material del envase que interviene entre las juntas. El canal 112a, permite por lo tanto la comunicación entre el orificio sacrificial 102 y el interior del compartimento del diluyente 18, mientras que el canal 112b permite la comunicación entre el orificio sacrificial 104 y el compartimento del medicamento 20, que permite que sean accedidos ambos compartimentos a través de sus orificios sacrificiales respectivos. Como se describirá a continuación adicionalmente, los canales 112a y 112b se cierran por una junta térmica permanente posterior que une las porciones de junta de zona de recorte (110a-f) en estas regiones del envase.

Siguiendo las etapas del proceso de junta térmica, el envase es dividido a través de una estación de perforación de ganchos 146 que forma un receso de enganche del centro superior del envase. Las siguientes estaciones 147 y 148 separan los envases cortando la cinta de material en el primer extremo del orificio (147): una estación de recorte superior 148 corta el material de envase en el extremo de enganche después de lo cual el envase es descargado desde la máquina de fabricación 120 y la construcción del envase es sustancialmente completa.

Será evidente para un técnico en la materia que el número y configuración de compartimentos que comprenden el envase se determina únicamente por el número y localización de las diversas juntas térmicas utilizadas para formar el envase. Adicionalmente, dependiendo del número de envases contemplados para el producto final, se proporciona un número adecuado de orificios sacrificiales y se colocan a lo largo de sus bordes de cinta de material respectivos. Se entenderá que el proceso de fabricación modular de acuerdo con la presente invención es adaptable para la fabricación de envases médicos que tienen un compartimento primario individual, o envases de múltiples compartimentos que tienen cualquier número de compartimentos, proporcionando simplemente juntas pelables adicionales y orificios sacrificiales adicionales con los que llenar los compartimentos. Para cada configuración de los compartimentos y orificios sacrificiales, la junta de zona de recorte que presiona la estación de junta de zona de recorte 144 puede reconfigurarse de forma adecuada retirando una cara de prensa y sustituyendo otro, que se

configura para proporcionar uno, tres, cuatro o similares canales o aberturas para conectar una pluralidad de orificios sacrificiales a una pluralidad de compartimentos.

5 De una manera similar, será evidente por un técnico en la materia que la composición de las láminas delantera y trasera del envase pueden cambiarse sustituyendo de forma adecuada los rollos de cinta de suministro de película de lámina delantera y trasera con otros materiales adecuados. En particular, tanto los rollos de suministro de lámina delantera como trasera pueden ser películas 80:20 de capa individual de manera que el envase acabado es transparente a ambos lados. Debido a la naturaleza modular del aparato de fabricación, la estación de aplicación de barrera clara y la estación de aplicación de barrera de cinta metálica pueden volverse ambas inoperables, así como
10 la estación de formación de junta pelable, configurando así la máquina de fabricación del envase para proporcionar un envase de compartimento individual que es completamente transparente, y que puede comprender una pluralidad de orificios de salida, tales como orificios ajustados y orificios medios separados.

15 Por consiguiente, la máquina de fabricación del envase de acuerdo con la presente invención se ve que es adecuada para fabricar una amplia variedad de envases médicos, que tienen una variedad amplia de tamaños, y una variedad de configuraciones de junta y localizaciones de orificio. Todos los envases así fabricados se verán que son adecuados para llenado aséptico de acuerdo con la práctica de principios de la invención así como adecuado para el uso en combinación con un procedimiento de esterilización terminal, si se desea de esta manera.

20 FORMACIÓN DE JUNTA

Las juntas pelables formadas durante el proceso de fabricación descrito anteriormente son juntas en línea recta que tienen una configuración rectangular fina. Aunque aparecerán similares a las juntas en línea recta convencionales, las juntas pelables de esta realización se mejoran porque muestran una característica de ruptura más previsible a través de lotes de producción, es decir, muestran una característica de resistencia uniforme a presión de
25 manipulación.

30 Sin limitarse por la teoría, se pensó que la capacidad de pelado de las juntas se consigue 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 que tienen una temperatura de fusión inferior que las capas intermedias y exteriores de la lámina trasera. La profundidad de la alteración estructural en las capas interiores en la zona de fusión se limita, impartiendo así el carácter pelable a la junta mientras que proporciona suficiente resistencia para prevenir la ruptura en la manipulación normal del envase.

35 Preferiblemente, la fuerza de activación para el envase de la presente invención es controlada herméticamente para proporcionar integridad del envase bajo condiciones de manipulación extremas, incluso son fáciles de activar por todos los usuarios. Este esfuerzo o fuerza de activación se caracteriza por una presión de ráfaga que es preferiblemente aproximadamente $0,028 \pm 0,007$ MPa (4 ± 1 lbs. libras por pulgada cuadrada).

40 Para conseguir tal uniformidad en la presión de ráfaga de una junta generalmente rectangular, se ha determinado que el parámetro crítico que debe controlarse es la temperatura. La respuesta de presión de ráfaga uniforme se puede conseguir controlando la temperatura de la junta hasta dentro de ± 1 °C (± 2 °F). El aparato de junta térmica de producción disponible comercialmente no es capaz de controlar la variabilidad en la temperatura de junta térmica hasta este intervalo deseado. Sin embargo, el tiempo de junta térmica es capaz de controlarse de una manera muy
45 precisa. Por consiguiente, el tiempo es elegido como el parámetro de control y se ajusta para compensar la variación en la temperatura de junta térmica. El tiempo y la presión de la cabeza de la junta se supervisan para asegurar que están dentro de intervalos aceptables como se describe anteriormente y por consiguiente se ajusta el tiempo de junta térmica. Aunque la presión de contacto está preferiblemente dentro del intervalo desde aproximadamente 1,59 MPa (230 psi) hasta aproximadamente 2,35 MPa (340 psi) se reconocerá por un técnico en la materia que la figura inferior en el intervalo 1,59 MPa o (aproximadamente 230 psi) se proporciona para conveniencia en el ajuste de
50 parámetros de una máquina de junta térmica de producción. Mientras la presión ejercida por las barras de junta térmica en el material es suficiente para forzar las capas de junta de material en contacto sobre el área de superficie de la junta deseada, se formará una junta pelable dados el tiempo y temperatura adecuados. En efecto, se ha determinado experimentalmente que variaciones en la temperatura y tiempo de junta térmica más allá de aquellas contempladas por la presente invención resultan en juntas que no solamente fallan al mostrar la característica de resistencia uniforme deseada, sino también fallan al romperse completamente a lo largo de la longitud de la junta. La ruptura de la junta incompleta resulta con frecuencia en diluyente residual, por ejemplo, que queda atrapado en esquinas de 90° donde las juntas pelables contactan las juntas periféricas permanentes del envase. Por
55 consiguiente, la relación de mezcla diluyente/medicamento puede no designarse, y el suministro de fármaco puede estar en una concentración más alta de la deseada.
60

Ejemplos de ajustes de tiempo, temperatura y presión, que formarán juntas pelables, en la película 80:20 de las formas de realización ilustradas, que tienen una presión de ráfaga de aproximadamente $0,028 \pm 0,007$ MPa (4 ± 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 = 128 °C (263 °F), tiempo = 1,75 segundos.
65

Las temperaturas más altas y tiempos y presiones asociados se utilizan para proporcionar las juntas térmicas permanentes periféricas y la junta de orificio de salida, que producen alteración de la estructura afecta en una proporción mayor a, o profundidad de las capas de sellado. Tales juntas pueden formarse por sellado térmico a una temperatura de 143 °C (290 °F) y una presión de hasta 1,38 MPa (200 psi) durante aproximadamente dos segundos.

5 Estos técnicos en la materia reconocerán que varias técnicas para formar tanto juntas pelables como permanentes pueden utilizarse en la construcción del envase de la presente invención. En particular, será evidente que controlando la temperatura de la junta hasta un grado mayor (hasta dentro de aproximadamente ± 1 °C o ± 2 °F) permitirá también la formación de juntas pelables que tienen presión de ráfaga uniforme. Adicionalmente, el tiempo es elegido como el parámetro de control para la formación de junta debido a que es capaz de controlarse de forma
10 precisa. El control de precisión de la temperatura, presión, o ambas daría el mismo resultado.

Además, aquellos técnicos en la materia reconocerán que la secuencia para construir el envase 10 de la presente invención es arbitraria y se ha definido para alojar un proceso de producción particular y una realización particular del envase final.

15 Después que el envase llevado al estado de fabricación ejemplificado en la figura 8, el envase está ahora en una condición para llenado aséptico con un medicamento, un diluyente, ambos o cualquier combinación deseada de lo anterior. En un proceso de llenado ejemplar, la realización particular del envase que debe llenarse, de acuerdo con la invención, es uno que incorpora tanto una película de lámina delantera de laminado de múltiples capas o de capa
20 individual como una película de lámina trasera de laminado de cinta metálica de aluminio y se ha formado para comprender un compartimento del diluyente 18 y compartimento del medicamento 20, ambos de los cuales tiene bordes periféricos dejados sin sellar para llenar a través de orificios sacrificiales provistos respectivamente 102 y 104. Esta realización del envase está en el estado de fabricación como se representa en la figura 8. La fabricación de envase primario, que incluye la provisión de un orificio de salida y orificios sacrificiales, se consigue por el método
25 y aparato descrito previamente.

Para un proceso de llenado aséptico que sea aceptable para fines médicos, el envase que debe llenarse debe proporcionarse en una condición estéril. Convencionalmente, la esterilización del envase tiene lugar en un área o instalación de procesamiento separada debido al equipo bastante complejo y extenso y a los procesos requeridos
30 para esterilizar el material. Una característica indeseable particular del procedimiento de esterilización es que el envase debe transportarse a la instalación de esterilización para procesamiento, siguiendo que la esterilidad del envase debe mantenerse durante el almacenamiento y transporte posterior hasta una instalación de llenado aséptico. El envase debe introducirse dentro de la zona de llenado aséptico por medio de una transferencia estéril para prevenir la contaminación de la zona aséptica por el envase. Una vez introducid dentro de la zona aséptica, el
35 envase puede llenarse asépticamente, pero debe manipularse adicionalmente de una manera estéril.

De acuerdo con la práctica de los principios de la invención, siguiendo la fabricación del envase primario, se cargan una pluralidad de envases vacíos dentro de un envase de manipulación que es sellado a continuación para proteger las bolsas contenidas dentro de la contaminación medioambiental.

40 Volviendo a la figura 10, un envase de manipulación, indicado generalmente en 150 y denominado "un soporte" aquí, funciona como un aislador de contención estéril transportable para esterilización, transportando e introduciendo dentro la zona aséptica, envases vacíos de una manera sistemática. El soporte 150 comprende tres componentes; una bandeja del envase generalmente rectangular 152, una tapa de película sellable 154, y un cartucho de carril 162
45 para soportar una pluralidad de envases dentro de la bandeja y que se describirán en mayor detalle a continuación en conexión con las figuras 11a y 11b.

La bandeja del envase generalmente rectangular 152 está construida de un material de poliestireno elegido para ser capaz de resistir varios ciclos de esterilización sin degradación significativa. La bandeja 152 es configurada
50 generalmente en la forma de una cubeta con su borde periférico superior doblado hacia fuera para formar un reborde periférico, plano orientado horizontalmente 156 que se extiende más allá de los lados de la bandeja 152 para una distancia de entre aproximadamente 6,3 mm (1/4 pulgadas) hasta aproximadamente 25,4 mm (1 pulgada). Preferiblemente, el reborde 156 se extiende aproximadamente 19 mm (3/4 pulgadas) más allá de los lados de la bandeja, pero es adecuada cualquier extensión que proporciona rigidez a la bandeja 152 y una superficie suficiente
55 para soportar una junta. Dos bolsas opuestas 158 y 160 están formadas en aproximadamente los centros de los dos lados cortos opuestos de la bandeja y se extienden hacia fuera desde el plano de los lados cortos. Las bolsas 158 y 160 se extienden solamente parcialmente hacia abajo a lo largo de los lados de la bandeja y forman, por lo tanto, dos recesos opuestos dentro de los cuales los extremos del cartucho de carril 162 pueden insertarse. El cartucho de carril 162 se apoya sobre las superficies inferiores de las bolsas 158 y 160 y se suspenden por lo tanto por encima del fondo de la bandeja 152 a una altura suficiente para permitir que los envases dispuestos en el cartucho de carril se cuelguen libres dentro del volumen interior de la bandeja. Por consiguiente, las bolsas 158 y 160, en combinación con el cartucho de carril 162, funcionan para mantener una pluralidad de envases en una orientación específica durante el transporte, almacenamiento y esterilización UV.

65 Una vez que el cartucho de carril 162 se ha cargado con envases y se ha insertado dentro de las bolsas 158 y 160, la bandeja 152 es sellada medioambientalmente por sellado térmico de la tapa de película de plástico 154 hasta la

pestaña de bandeja 156 en una orientación distinta. Para propósitos de ilustración en la figura 10, la tapa de película 154 es representada a la mitad a través del proceso de sellado, con una porción de la tapa elevada hacia arriba para mostrar el cartucho de carril 162 en haz dentro de la bandeja 152. La tapa de película 154 está colocada sobre la pestaña 156 de manera que no existe "proyección" del material de tapa de película sobre el borde de la pestaña de bandeja alrededor del perímetro de la bandeja. En una realización ejemplar, la tapa de película de plástico 154 está construida para tener dimensiones que permiten que la tapa de película se coloque sobre la pestaña de bandeja de manera que el borde de tapa de película está insertado desde el borde de pestaña de bandeja alrededor de toda la periferia de pestaña. Adicionalmente, la junta térmica de tapa de película se aplica para extenderse más allá del borde de la tapa de película 154, para asegurar que ninguna porción del borde de tapa de película se ha dejado sin sellar lo que crearía una "solapa" de borde suelto. La orientación de tapa de película, la colocación y la evitación de bordes sueltos es particularmente importante para el proceso de descontaminación (UV) ultravioleta de superficie realizado sobre el soporte 150 cuando el soporte es introducido a la zona aséptica. Las grietas, provocadas por bordes y/o solapas de tapa de película suelta, pueden provocar una sombra local, cuando se expone a radiación UV, cuyo efecto de sombreado puede rechazar el proceso de descontaminación UV.

Una vez que la tapa de película 154 se ha sellado con calor a la pestaña de bandeja 156, el soporte 150 define un medioambiente herméticamente sellado que funciona para aislar sus contenidos de contaminación externa. El soporte 150 es colocado posteriormente dentro de una envoltura de bolsas múltiples (no mostrada), que actúa como una "cubierta de polvo", y se identifica con una etiqueta adhesiva que es colocada sobre la envoltura.

Volviendo ahora a las figuras 11a y 11b, el cartucho de carril de soporte 162 es representado en su forma de componente, preparado para el montaje, en la figura 11a y en una condición montada completamente en la figura 11b. El cartucho de carril de soporte 162 comprende de forma adecuada una pluralidad de haces en T de poliestireno, moldeados por inyección 163a, b, c, d, e, y f, dispuestos en intervalos espaciados aparte para formar ranuras que se mueven longitudinalmente 164a, b, c, y d entre ellos. Las barras en T de poliestireno 163a-f están orientadas con las patas de la cara en T hacia arriba (desde la perspectiva de las figuras 11a y 11b) e incluyen pasadores de prensa o encaje elástico 165 adaptados para unir con receptáculos correspondientes 166 sobre una o más placas espaciadoras 167. Las placas espaciadoras 167, como los carriles en T 163a-f, son contruidos de un material de poliestireno de impacto alto moldeado por inyección tal como FINA 825 fabricado y vendido por Fina Oil And Chemical Company of Deerpark, Texas. Las placas espaciadoras 167 del cartucho de carril de soporte 162 están provistas para separar y mantener los carriles en T 163a-f a distancias predeterminadas entre sí. Las placas espaciadoras pueden incluir recesos 168 dispuestos para proporcionar agarres para las manos de manera que el conjunto de cartucho de carril de soporte final puede agarrarse fácilmente, elevarse y moverse. Alternativamente, puede fijarse un conjunto de plástico flexible, fino fijado para extender las placas espaciadoras 167, o algún otro medio bien conocido puede proporcionarse por lo que el cartucho de carril de soporte puede ser agarrado y manipulado.

Una vez que se ha montado el cartucho de carril de soporte, los envases fabricados puede cargarse sobre el cartucho de acuerdo con la invención, de una manera representada en las figuras 12a y 12b. En la figura 12a, que es una vista en planta de un cartucho de carril de soporte cargado, los envases acabados 10, tales como aquellos representados en la figura 8, son cargados sobre el cartucho de carril de soporte 162 insertando sus orificios sacrificiales (102, 104) dentro de las ranuras 164a-d formadas entre los carriles en T del cartucho 163a-f, de la manera representada en la figura 12b. Los bordes de pestaña de los carriles en T 163a-f son espaciados aparte una distancia suficiente (aproximadamente 13,0 mm) de manera que el tambor giratorio de llenado central 107 de cada orificio sacrificial es capaz de alojarse entre ellos, y son adaptados para acoplar los orificios sacrificiales entre las pestañas circunferenciales del orificio (103 y 105 de la figura 8) de manera que cada envase 10 es agarrado por las pestañas de carril en T por debajo de su pestaña de orificio sacrificial circunferencial más superior 105.

En la realización ejemplar del cartucho de carril de soporte representada en las figuras 12a y 12b, se proporcionan cuatro ranuras 164a, b, c, y d para recibir los envases, con los envases cargados sobre el cartucho de carril 162 en orientaciones izquierda y derecha alternativas. Los orificios sacrificiales 102 y 104 de cada envase son insertados dentro de dos de las ranuras 164a-f. Como se representa en la figura 12b, un primer envase 10' es cargado dentro de la segunda y cuarta ranuras (164b y 164d) y se orienta en una primera dirección horizontal, de manera que su extremo de enganche es orientado a la derecha, (desde la perspectiva de la figura 12b), y su orificio de ajuste es orientado a la izquierda. El segundo envase 10 (el envase delantero desde la perspectiva de la figura 12b) es cargado sobre el cartucho de carril 162 con sus orificios sacrificiales 102 y 104 insertados dentro de la primera y tercera ranuras de cartucho 164a y 164c. El segundo envase 10 es cargado en una segunda dirección horizontal con su orificio de ajuste 30 orientado 180° con respecto al primer envase. En el ejemplo de la figura 12b, el orificio de ajuste 30 del primer envase 10 está sobre el lado derecho cuando se ve desde la perspectiva de la figura 12b. Envases adicionales son cargados sobre el cartucho de carril de soporte 162 de una manera similar, con la orientación horizontal del envase que alterna izquierda y derecha; los orificios sacrificiales de los envases orientados izquierda insertados dentro de la segunda y cuarta ranuras, los orificios de ajuste de los envases orientados derecha cargados dentro de la primera y tercera ranuras, como se describe anteriormente, hasta que el cartucho de carril de soporte 162 es llenado completamente.

Volviendo ahora a la figura 12a, se entenderá que el diseño particular de las pestañas de los orificios sacrificiales 102 y 104, en cooperación con el cartucho de carril de soporte 162, funciona para hacer máxima la densidad del paquete de los envases dentro de la bandeja de envase 152. Como puede verse en la figura 12a, las pestañas de orificio sacrificial se proyectan solamente a lo largo de la dirección longitudinal de cada envase, y no a lo largo de su

5 dimensión de anchura o espesor. Por consiguiente, a medida que el cartucho de carril de soporte es llenado, el espesor de cualquier envase particular es definido por la anchura de su tambor giratorio de orificio sacrificial (aproximadamente 12,00 mm). Como sucesivo los envases son cargados sobre el cartucho de carril de soporte, solamente los tambores giratorios de llenado de los orificios sacrificiales de envases alternativos entran en contacto entre sí. Alternando la orientación horizontal de envases consecutivos, así como alternando su posición de

10 desviación de ranura, ayuda también a mejorar la densidad del paquete de envases en un cartucho de carril completamente cargado. Como puede verse de la figura 12a, proporcionando un segundo conjunto de ranuras permite que la densidad de paquete del envase sea sustancialmente el doble, en contraste con un sistema de cartucho de carril de soporte con solamente un par individual de ranuras.

15 Será evidente por un técnico en la materia que los envases son cargados sobre el cartucho de carril de soporte y se mantienen dentro de una orientación alineada sistemáticamente de manera que cada envase alternativo es 180° opuesto al envase previo así como que es desviado lateralmente desde el envase previo por el espacio de ranura del cartucho. Se entenderá que esta orientación del envase alternativa aumenta al máximo la densidad del paquete de envases a lo largo de la longitud del cartucho así como definiendo orientaciones y localizaciones específicas de

20 una pluralidad de envases con respecto a los carriles de cartucho, para una adaptación fácil del conjunto de cartucho hasta un sistema de carga y descarga automático. El cartucho de carril de soporte y la secuencia de carga del envase permiten que el cartucho se “reduzca” o se monte temporalmente hasta una maquinaria robótica de recogida y colocación. Adicionalmente, los recesos (o agujeros de mariposa) 168 en placas de espaciamento 167, permiten que un operador inserte y retire fácilmente un cartucho cargado completamente de la bandeja de soporte

25 sin inclinación indebidamente, reduciendo al mínimo así la posibilidad de envases que caen fuera del carril.

Siguiendo la carga, el cartucho de carril de soporte es colocado dentro de la bandeja 152 con los extremos de los carriles en T 163a-f anidados en las bolsas 158 y 160 formadas en los extremos de la bandeja. Las bolsas 158 y 160 soportan el cartucho de carril de soporte 162 dentro del volumen interior de la bandeja y proporcionan soporte lateral

30 adicional que previene al cartucho de desplazamiento durante el transporte, esterilización y almacenamiento.

El soporte sellado, que incluye los envases vacíos dentro, es arrollado en varias bolsas y transportado hasta una instalación de esterilización por radiación donde sus contenidos se vuelven estériles por un procedimiento de esterilización de haz en E, por ejemplo.

35

PROCESO DE LLENADO DEL ENVASE

Después que se completa el procedimiento de esterilización de haz en E y de carga del soporte precedente, los envases médicos esterilizados son transportados a una instalación de llenado aséptica, y los envases son llenados

40 asépticamente de acuerdo con una realización de la invención como se describe con referencia a un gráfico de flujo de proceso ejemplar representado en la figura 13 y un aparato de llenado ejemplar representado en vista en planta, semi-esquemática en la figura 14.

El llenado de la bolsa primaria se beneficiará de la tecnología de fabricación desarrollada en conexión con la fabricación de circuito integrado que va a ser más común en la industria médica. Esta tecnología implica generalmente un movimiento fuera del llenado del envase convencional en medio ambientes asépticos de clase 100, hasta el llenado del envase dentro de una unidad de “aislador” en la que el medio ambiente es estéril. La distinción principal entre medio ambientes asépticos de clase 100 y “aisladores” es la separación del trabajador del medio ambiente. Un aislador es fundamentalmente, un “mini medio ambiente” que incluye el funcionamiento de llenado del

50 envase y maquinaria inmediata dentro de un espacio controlado. El trabajador es separado de este espacio y se enfrenta con los materiales dentro a través de orificios de guante y/o “semi-conjuntos”. Separando al trabajador del medio ambiente, es posible crear y mantener un medio ambiente estéril pequeño, puesto que el trabajador es típicamente la mayor fuerza de contaminados biológicos.

55 El aislador es esterilizado inicialmente con un esterilizante tal como peróxido de hidrógeno vaporizado (VHP). Dentro del aislador, la atmósfera ambiente se mantiene en la condición estéril, suministrándolo con aire filtrado de HEPA y ULPA. La atmósfera ambiente dentro del aislador se mantiene también a una presión más alta que la atmósfera ambiente que rodea el aislador. La presión de aire positiva asegura que el flujo de aire está siempre desde el interior del aislador hasta el exterior. Todos los componentes o subconjuntos que entrarán en el aislador son tanto preesterilizados como esterilizados justo antes de colocarlos en el aislador de manera que se mantiene el medio ambiente estéril. Los componentes son colocados típicamente en aisladores a través de puertas o a través de orificios de entrada/salida referidos comúnmente como RTPs (orificios de transferencia rápidos). Los RTPs son diseñados para interbloquear mecánicamente de tal manera que no se comprometa la esterilidad. Los envases que

60 llevan componentes estériles al aislador son estériles en el interior e incluyen un RTP integral al envase.

65

Volviendo ahora a las figuras 13 y 14, y haciendo una referencia particular a la figura 13, antes que los soportes son introducidos dentro de la línea de llenado, la envoltura de múltiples bolsas se retira de cada soporte cargado bajo aire filtrado HEPA unidireccional para mantener un nivel bajo de materia en partículas y carga biológica sobre la superficie exterior de los soportes. Siguiendo la retirada de envoltura de múltiples bolsas, cada soporte es sometido a ensayo individualmente para integridad hermética por decaimiento de presión, de nuevo bajo aire filtrado HEPA unidireccional.

Volviendo ahora a la figura 14, en combinación con la figura 13, asumiendo que cada integridad del soporte se ha mantenido a lo largo del transporte y esterilización de haz en E, el soporte es introducido dentro de la línea de llenado, indicada generalmente en 170, siendo pasado a través de un túnel de descontaminación UV 172, dentro de cual el exterior del soporte es superficie descontaminada por radiación UV antes que los envases sean retirados desde el envase para llenado. El soporte es insertado dentro del extremo de entrada del túnel UV 172, donde las luces de emisión UV rodean el soporte e irradian toda la superficie exterior para controlar contaminados potenciales desde que se introducen dentro de aisladores posteriores de la línea de llenado.

Después que se completa el ciclo de UV, el soporte es transferido a través de una puerta de transferencia de cámara, dentro de una cámara de entrada de soporte (no mostrada) en la que la tapa de película de soporte es abierta y el cartucho de carril, que incluye los envases, se retira desde el soporte. Los envases son retirados desde los carriles del cartucho y colocados sobre vías desde las cuales son divididos sobre un brazo oscilante de recogida y colocación 177 para transferir dentro un primer aislador de llenado 174, que en la realización ejemplar de la invención es un medio ambiente controlado para llenar envases con, por ejemplo, medicamentos en polvo. Aunque pueden conseguirse transferencias precedentes por el uso de equipo automático, la transferencia se realiza típicamente de forma manual, alcanzando dentro de la estación de entrada de soporte a través de "orificios de guante" o alternativamente a través de los brazos de un "semi-conjunto" y manipulando el soporte, la tapa y el cartucho. En este tiempo, el cartucho de carril vacío y el soporte son transferidos de nuevo dentro de la cámara UV y la puerta de transferencia es cerrada antes de la retirada del cartucho y el soporte desde la cámara UV 172.

El brazo de recogida y colocación 177 gira un envase a una posición para cargar sobre un mecanismo de transporte de cinta continua, por medio del cual los envases son introducidos dentro del aislador de llenado de polvo 174 y posteriormente dividido a través de las etapas de funcionamiento del proceso de llenado de polvo. Una porción del mecanismo de transporte de cinta continua 176 es representada en la figura 15a y comprende generalmente una cinta plana de un material flexible adecuado, tal como metal o plástico y que forma un circuito alrededor de la superficie periférica exterior de un rodillo de accionamiento 171. El rodillo de accionamiento 171 está conectado a un motor de accionamiento, tal como un motor D.C. convencional o un motor escalonado, que provocan que la cinta de transporte 176 sea dividida, en estados espaciados aparte, predeterminados a través del aislador. La cinta de transporte 176 incluye una serie de ranuras espaciadas aparte 175 que son cortadas dentro del material de cinta en una dirección ortogonal a la dirección de la cinta de desplazamiento. Cada una de las ranuras 175 tiene una anchura de aproximadamente 12,4 mm, para alojar el tambor giratorio de llenado de orificios sacrificiales del envase. Por consiguiente, las ranuras 175 están configuradas con una anchura suficiente para recibir el tambor giratorio de llenado pero son también suficientemente estrechas para acoplar la superficie inferior de una pestaña inferior de orificios sacrificiales (103 de la figura 8a).

Un agujero 173 está dispuesto entre un par de ranuras, y se proporciona completamente a través del material de la cinta de transporte 176. Cada agujero 173 tiene un diámetro de aproximadamente 11,0 mm y funciona para proporcionar un receptáculo conveniente para recibir una tapa de orificio sacrificial (109 de la figura 8a) cuando una tapa se ha retirado de un orificio sacrificial para el llenado. Aunque el agujero 173 es representado en la realización ejemplar de la figura 15a a medida que se coloca equidistante entre dos ranuras 175, será evidente que la localización del agujero (o receptáculo de tapa) 173 puede proporcionarse en algún lugar en proximidad a las ranuras 175. Si el equipo de recogida y colocación robótico, por ejemplo, se utiliza para retirar las tapas desde los orificios sacrificiales, todo lo que se requiere es que cada receptáculo de tapa 173 tenga una relación específica con respecto a las ranuras 175 de manera que la posición del receptáculo de tapa 173 puede programarse dentro del equipo robótico.

Volviendo ahora a la figura 14, los envases pueden retirarse desde el cartucho de carril y cargarse sobre la cinta de transporte 176 con la mano; alcanzando un operador dentro del aislador por medio de un semi-conjunto o recubrimientos de brazo flexible, accedidos a través de orificios con junta obturadora o, alternativamente, envases pueden cargarse sobre la cinta de transporte 176 por un brazo oscilante de recogida y colocación automático 177 que agarra cada envase y lo gira a través de aproximadamente 90° para unir las pestañas de orificio sacrificiales con los recesos de cinta de transporte.

Inicialmente, la cinta de transporte 176 divide cada envase a un equilibrio de peso de tara 178 (mostrado en la figura 14) en el que el peso de tara de cada envase se determina para proporcionar un peso de vacío de referencia que hace correlativos los pesos de comprobación posteriores. El envase vacío puede retirarse de la cinta de transporte 176 y colocarse sobre el equilibrio de peso de tara tanto con la mano como por medio de un brazo robótico de recogida y colocación automático 179. A continuación, el envase es introducido de nuevo a la cinta de transporte y dividido a una sustancia de relleno en polvo, en línea, giratoria, aséptica 180. En la sustancia de relleno en polvo

180, un brazo robótico 181 oscila a través de un arco para acoplar la tapa en el orificio sacrificial del compartimento del medicamento (104 de la figura 8). La tapa se retira agarrándola por su pestaña de retirada (como se describe en conexión con la figura 8a) y ejerciendo una fuerza verticalmente ascendente. Después de la retirada, la tapa del orificio sacrificial del compartimento del medicamento se deposita en el receptáculo de la tapa (173 de la figura 15a) localizado entre las ranuras del orificio sacrificial sobre la cinta de transporte. La tapa del orificio sacrificial del compartimento del medicamento está ahora en una localización conocida con respecto al orificio sacrificial del compartimento del medicamento, tal que la maquinaria robótica puede recuperar ahora fácilmente la tapa para la reinsertión dentro del orificio sacrificial del compartimento del medicamento como se describirá adicionalmente a continuación. Siguiendo la retirada de la tapa, el compartimento del medicamento es abierto (desbloqueado) con un chorro de nitrógeno o aire filtrado de 0,2 micras, introducido a través del tambor giratorio del orificio sacrificial del compartimento del medicamento.

Volviendo ahora a la figura 15b, la cinta de transporte divide a continuación el envase hasta una posición donde el orificio sacrificial del compartimento del medicamento está por debajo de una rueda de dosificación generalmente circular, convencional 182 que distribuye automáticamente una cantidad predeterminada de medicamento en polvo dentro del compartimento del medicamento a través del orificio abierto. La rueda de dosificación 182 está orientada en una dirección ortogonal a la dirección de desplazamiento de la cinta de transporte 176 y los envases 10 cuelgan de ella. Por consiguiente, la razón por la que el orificio del compartimento del medicamento es más alto que el orificio del compartimento del diluyente es ahora aparente. Para que la carga de todo el polvo contenida en la rueda de dosificación se introduzca dentro del compartimento del medicamento sin vertido indebido, el orificio del compartimento del medicamento está dimensionado para colocar su cuello en proximidad a la rueda de dosificación a una distancia de aproximadamente 1,0 milímetros. Para que el orificio del compartimento del diluyente, que incluye la tapa todavía fijada, para limpiar la parte inferior de la rueda de dosificación después que se ha completado la dosificación y a medida que el envase es dividido a la siguiente estación, la altura total del orificio del compartimento del diluyente y la combinación de la tapa no debe ser mayor que la altura del orificio del compartimento del medicamento con la tapa retirada, es decir, no mayor que el espacio entre la cinta de transporte 176 y la rueda de dosificación 182.

Una configuración alternativa puede inventarse con respecto a la orientación de los envases y la rueda de desviación. Por ejemplo, además de desplazamiento en línea, a lo largo de su eje largo, los envases podrían introducirse enfrentados a la rueda de dosificación, de manera que solamente el orificio sacrificial del compartimento del medicamento pasa por debajo del fondo del arco de la rueda de dosificación. Esta orientación particular permitiría al orificio del diluyente evitar el espacio estrecho entre la cinta de transporte y el fondo del arco de la rueda de dosificación y por lo tanto excluye la necesidad de proporcionar orificios sacrificiales de alturas separadas.

Volviendo ahora a las figuras 13 y 14, siguiendo el llenado de polvo, se introduce aire o gas de nitrógeno filtrado de 0,2 micras dentro del espacio de cabeza del compartimento del medicamento y la cinta de transporte 176 divide el compartimento hasta una estación de junta térmica 184. Aunque tanto el aire como el gas de nitrógeno filtrado de 0,2 micras dentro de la contemplación de la presente invención, se entenderá que la elección entre estos dos gases, u otros gases esterilizados con filtro (inertes o de otra manera) dependerán de las sensibilidades de los fármacos particulares introducidos dentro del compartimento del medicamento. Específicamente, si un fármaco es extremadamente sensible a oxidación, el espacio de cabeza del compartimento del medicamento se llenará preferiblemente con nitrógeno esterilizado con filtro, o un gas inerte similar. En la estación de junta térmica 184 opuesta a las cabezas de junta térmica se llevan juntas a cualquier lado del envase, para cerrar por lo tanto el canal (112b de la figura 8) entre el orificio sacrificial y el compartimento del medicamento. La junta térmica, así formada, continúa efectivamente en juntas permanentes entre las juntas de borde sobredimensionado 110e y 110f representadas en la figura 8, sellando por lo tanto el compartimento del medicamento.

A continuación la tapa es reinsertada dentro del orificio sacrificial del compartimento del medicamento y, el envase llenado de polvo es dividido hasta un equilibrio de peso bruto 186 donde su peso bruto se toma para verificar que la cantidad adecuada de fármaco en polvo se ha distribuido en cada envase. El peso bruto, como se determina en la estación 186 es correlativo al peso del envase vacío como se determina en la estación de peso de tara 178. Si el equilibrio de peso bruto 186 determina que una cantidad mejorada de fármaco en polvo se ha introducido dentro del compartimento de medicamento del envase, el envase es rechazado y transferido a un cartucho de carril rechazado para retirada posterior desde el aislador de llenado de polvo 174. Si el pesador determina que la cantidad de fármaco en polvo en el compartimento del medicamento es correcta, el envase se cree que se ha llenado correctamente y se divide a la siguiente estación, o estaciones, si se desea procesamiento adicional.

De acuerdo con la práctica de principios de la invención, los compartimentos adicionales de un envase pueden llenarse por medicamentos adicionales o por diluyentes (en el siguiente llenado) en una unidad de aislador posterior, o unidades de aislador siguientes múltiples. Aunque la primera etapa de llenado se describió en conexión con la introducción de un fármaco en polvo dentro del compartimento del medicamento, se entenderá que eso se realizó en el contexto de un envase médico de múltiples compartimentos que tienen compartimentos separados para un medicamento en polvo y un diluyente líquido. Sin embargo, será evidente que un envase médico de compartimento individual puede llenarse de acuerdo con la presente invención, por cualquier fármaco en polvo, de la manera descrita anteriormente, o por un fármaco o diluyente líquido, de la manera que se describe a continuación.

Teniendo referencia particular a la figura 14, el envase de múltiples compartimentos parcialmente llenado de la realización ejemplar de la invención, se introduce ahora a una segunda unidad de aislador de llenado de líquido 190 para llenado aséptico con un diluyente.

5 En particular, en la terminación del proceso de llenado en polvo, y como se indica en el gráfico de flujo del proceso ejemplar de la figura 13, el envase llenado parcialmente se mueve desde el aislador de llenado de polvo 174 hasta el
10 aislador de llenado de líquido 190 a través de un túnel de transferencia 192 que es conectado entre las dos unidades de aislador. Siguiendo el procedimiento de llenado de polvo descrito anteriormente, el envase es retirado desde la cinta de transporte 176 del aislador de llenado de polvo 174, y colocado sobre una cinta de transferencia 194 que
15 pasa a través del túnel de transferencia 192 y que une las dos unidades de aislador. Se entenderá por aquellos técnicos en la materia que el túnel de transferencia 192 y la cinta de transferencia 194, en combinación, proporcionan una característica esencial que promueve la naturaleza modular del proceso de llenado a base de
20 aislador de la presente invención. En efecto, puede verse que una pluralidad de aisladores pueden unirse juntos por túneles de transferencia para añadir etapas de llenado adicionales, quizás con una pluralidad de ingredientes al proceso. La naturaleza modular del proceso de construcción del envase, por el que pueden fabricarse envases de
compartimento individual o múltiple, se enfrenta fácilmente con la naturaleza modular del proceso de llenado. Como muchos aisladores de llenado son necesarios para llenar el número de compartimentos deseados, pueden unirse
fácilmente juntos con túneles de transferencia para realizar por lo tanto una línea de fabricación y de llenado de
flexibilidad completa.

25 Volviendo ahora al proceso y aparato de llenado de las figuras 13 y 14, los envases parcialmente llenados son introducidos dentro del aislador de llenado líquido 190 a través del túnel de transferencia 192 y se colocan de nuevo en una cinta de transporte de circuito continuo 196 que divide el envase a través de las etapas del proceso de llenado de líquido.

30 Como fue el caso con el proceso de llenado de polvo descrito previamente, cada envase es dividido hasta una estación de llenado 198 en la que un brazo robótico se mueve a través de un arco para agarrar y retirar la tapa desde el orificio sacrificial del compartimento del diluyente y colocarla en un receptáculo sobre la cinta de transporte. El compartimento del diluyente es desbloqueado a continuación con un chorro de nitrógeno o aire filtrado de 0,2
micras y avanzado para colocar el orificio sacrificial del compartimento del diluyente por debajo de la tobera de
distribución de una máquina de llenado de diluyente. Una cantidad de diluyente predeterminada, tal como diluyente
de Inyección de Dextrosa 5 % o salino normal se distribuye dentro del envase a través del orificio sacrificial. El
diluyente se ha pre-mezclado típicamente bajo procedimientos cualificados en un área de mezcla separada y
entubado a la máquina de llenado a través de filtros de 0,2 micras. Se entenderá por aquellos técnicos en la materia
35 que el diluyente puede introducirse al envase en un procedimiento de etapa de distribución individual o, alternativamente una etapa de distribución doble o una etapa de distribución múltiple puede utilizarse para controlar más exactamente la dosis y reducir la turbulencia.

40 Siguiendo la etapa de distribución de diluyente, el envase es dividido a una estación de junta térmica del compartimento del diluyente 200, donde el espacio de cabeza del compartimento de diluyente se ajusta primero con aire o nitrógeno filtrado de 0,2 micras. La estación de junta térmica 200 comprende una platina de junta térmica opuesta a una placa de refuerzo, que a continuación se cierran sobre el envase para sellar el canal (112a de la
figura 8) entre el compartimento del diluyente y su orificio sacrificial. En efecto, la junta térmica del compartimento
del diluyente continúa en la junta periférica permanente entre las regiones 110d y 110e de la figura 8, sellando
45 completamente de esta manera el envase ahora completado desde la tira sacrificial.

El envase llenado ahora sale del aislador de llenado de líquido 190 por un paso de túnel de salida 202 y
transportador de salida 204. El envase es aclarado y secado para retirar cualquier diluyente residual y/o
medicamento desde su superficie exterior y es recortado hasta sus dimensiones finales retirando la porción de borde
50 sobredimensionado del envase que incluye los orificios sacrificiales. Como una parte opcional del proceso de recorte, la junta periférica a lo largo del lado del envase que debe recortarse fuera puede reforzarse asegurando por lo tanto la junta de los compartimentos del medicamento y diluyente en todos los lados del envase. La fabricación y llenado del envase se completa ahora y el envase llenado y acabado es plegado a lo largo de la junta entre los
compartimentos del medicamento y diluyente, arrollados, y empaquetados en envases de transporte.

55 El proceso de producción para la fabricación y llenado del envase contempla por lo tanto solamente un procedimiento de esterilización individual siguiendo la fabricación del envase primario. De acuerdo con la práctica de principios de la invención, la construcción del envase y el uso de orificios sacrificiales que se comunican con los
compartimentos del diluyente y del medicamento, permiten que los compartimentos del diluyente y del medicamento
se llenen posteriormente de forma aséptica, y se sellen sin la necesidad de cualquiera de los procedimientos de
esterilización adicionales. En efecto, puesto que el envase de la presente invención no es capaz de esterilizarse
60 terminalmente por vapor de agua, debido a la alta sensibilidad a la humedad de los medicamentos en polvo y propiedades de barrera a la humedad del recubrimiento del compartimento del medicamento, los métodos de llenado asépticos, descritos anteriormente, son un accesorio necesario para la fabricación de un producto final estéril. La
fabricación y llenado del envase de acuerdo con la práctica de la invención permite por lo tanto que el envase se
fabrique de materiales, incluyendo laminados de propiedad de alta barrera que son altamente resistentes a los
65

efectos de esterilización de vapor de agua convencional. Una vez que se retira el requerimiento para esterilización de corriente descendente, los envases médicos pueden diseñarse para incluir tales laminados de alta barrera, proporcionando por lo tanto envases médicos que son particularmente adecuados para almacenamiento de larga duración, y que puede fabricarse eficientemente a un coste de fabricación bajo.

5 Adicionalmente, se entenderá por aquellos técnicos en la materia que la construcción y uso de los orificios sacrificiales que se comunican con los compartimentos del medicamento y del diluyente proporcionan un medio para dividir, retener, colocar y manipular el envase a lo largo del proceso de llenado. El tamaño de las aberturas de orificio sacrificiales se adapta al envase para ser compatible con tecnología de equipo de llenado de vial de fármaco convencional.

15 Los orificios sacrificiales están diseñados con pestañas de manera que el envase es capaz de colgarse en un mecanismo de división, y dos pestañas se proporcionan en cada orificio de manera que el envase puede "colgarse" por el equipo de recogida y colocación robótico hasta las estaciones de pesaje fuera de línea o transferirse entre aisladores. Adicionalmente, se verá que utilizando orificios sacrificiales, en conexión con procesos de llenado y de fabricación de envase médico, promueve idealmente la modularidad en la secuencia de fabricación y llenado.

USO DEL ENVASE

20 El uso de los envases completados es sustancialmente independiente de la técnica de producción empleada. El envase de compartimento triple 10 y el sistema de mezcla se recibirá por personal sanitario, típicamente un departamento de farmacia del hospital, en la configuración completada mostrada en las figuras 1 y 2. Con referencia ahora a la figura 16, en la preparación para usar el envase, el medicamento puede inspeccionarse agarrando la lengüeta 62 sobre la capa protectora que contiene cinta metálica de aluminio 55 y pelando la capa protectora desde el envase para permitir inspección visual del compartimento intermedio 20 que contiene el medicamento en polvo. Si el medicamento aparece seco y en una condición normal, la solución puede mezclarse como se muestra en la figura 25 17 manipulando el envase para comprimir las láminas delantera y trasera en el área del compartimento de diluyente superior 18. La presión mecánica desde las fuerzas hidráulicas creadas por manipulación del envase rompe la junta pelable entre los compartimentos del diluyente y del medicamento (mostrados en la condición de ruptura como en 30 24'). Adicionalmente la manipulación por agitación provoca la mezcla del diluyente líquido y medicamento en polvo. La verificación de que se obtiene la mezcla se realiza observando visualmente la solución mezclada a través de la lámina delantera clara, transparente. Después que se completa la mezcla, la junta pelable entre el compartimento del medicamento y el compartimento de seguridad inferior se rompe como se muestra en la figura 18 comprimiendo de nuevo las láminas delantera y trasera del envase que crean presión hidráulica en el envase para romper la junta 35 (mostrada en la condición de ruptura como 26'). La solución mezclada es distribuida entonces desde el envase a través del orificio de salida 30 utilizando un dispositivo de suministro IV estándar.

La disposición del envase 10 excluye el suministro de diluyente no mezclado a través del orificio de salida 30. Adicionalmente, la disposición del compartimento intermedio 20 entre el compartimento del diluyente y el orificio de salida mejora la probabilidad de mezcla completa y suministro del medicamento al paciente. Para envases que incluyen un diluyente líquido y medicamento en polvo, la ruptura de la primera junta pelable entre el compartimento del diluyente 18 y el compartimento del medicamento 20 se asegura esencialmente antes de la ruptura, de la segunda junta pelable entre el compartimento del medicamento 20 y el compartimento de seguridad inferior 22 puesto que las fuerzas hidráulicas desarrolladas en el diluyente manipulando el envase no pueden transmitirse a través del polvo en el compartimento del medicamento hasta que la primera junta se ha roto y la mezcla del diluyente y del polvo ha comenzado. Para estos casos donde un medicamento líquido puede utilizarse, la diferencia de tamaño relativo entre el compartimento del diluyente y el compartimento del medicamento y la colocación del compartimento del medicamento pequeño entre el compartimento de diluyente más grande y el compartimento de seguridad o inferior asegura el desarrollo de fuerzas hidráulicas que romperán la primera junta entre los 50 compartimentos del medicamento y diluyente antes de la ruptura de la segunda junta que conduce al compartimento de seguridad con solamente un cuidado mínimo.

En las formas de realización ejemplares del envase, mostradas en las figuras 16, 17, y 18, las juntas pelables están representadas como que tienen una configuración rectangular, convencional tal como las juntas descritas en la Patente de los Estados Unidos N° 5.176.634 a nombre de Smith y col.. De acuerdo con la práctica de principios de la invención, las juntas, aunque configuradas convencionalmente, están formadas de la manera descrita anteriormente para proporcionar una respuesta previsible uniforme a presión de manipulación y abrir por pelado en una fuerza aplicada de aproximadamente $0,028 \pm 0,007$ MPa ($4,0 \pm 1,0$ psi). En una realización adicional de la invención, se proporcionan juntas pelables curvilíneas que funcionan para pelado abierto completamente, a lo largo de sus longitudes, bajo presión hidráulica, y que se forman sustancialmente de la misma manera que las juntas pelables uniformes descritas anteriormente.

Volviendo ahora a la figura 19, que representa una vista semi-esquemática de una realización ejemplar de una junta pelable curvilínea 86 provista de acuerdo con la práctica de la invención. La configuración de junta curvilínea se proporciona para resolver dos requerimientos de actuación de conflicto impuestos en juntas pelables o rompibles, utilizadas en conexión con un envase médico binario. El primer requerimiento de actuación para una junta pelable, o

rompible es que proporciona una resistencia relativamente fuerte a la fuerza requerida por un usuario del producto para romper o pelar la junta, con el fin de evitar ruptura inadvertida de la junta durante manipulación normal. El segundo requerimiento de actuación es que la junta se pela sustancialmente aparte de forma completa, durante activación del usuario, evitando por lo tanto cualquier limitación posterior de la trayectoria de flujo entre las cámaras de comunicación. Se ha indicado que con juntas pelables, rectas, convencionales, existe una posibilidad para la junta, tanto pelable como rompible, de pelarse aparte de forma incompleta durante la activación. Esto puede permitir que cantidades significativas tanto de diluyente líquido como de medicación mezclada permanezcan atrapadas contra las porciones de línea de junta no abierta. Adicionalmente, se ha indicado que para juntas pelables, rectas, convencionales, que cuando aumenta la fuerza requerida para la activación del usuario, tiene también la probabilidad de abertura de junta incompleta.

El uso de funcionamiento de un envase médico binario requiere que las juntas pelables sobrevivan a varios impactos durante el tiempo de vida del producto. La mayoría de estos impactos tenderá a producirse mientras el producto es plegado a lo largo de una línea de junta, con las juntas pelables que están por tanto bien protegidas. Sin embargo, los casos de impacto significativos pueden producirse después de que el producto se ha desplegado y, durante este periodo, las juntas pelables son susceptibles a activación imprevista con la activación del producto posterior. Para reducir el riesgo de activación no anticipada, un envase médico binario efectivo debería diseñarse con juntas pelables suficientemente fuertes para resistir impactos más inadvertidos, pero que resisten completamente las presiones de manipulación intencionadas.

Por consiguiente, la junta pelable curvilínea 86 resuelve los dos requerimientos de actuación de conflicto teniendo una configuración que refleja la configuración hecha por una junta pelable, recta, convencional a medida que comienza a pelarse aparte. Como se describe anteriormente en conexión con las figuras 1 y 2, y como se muestra en la figura 19, las juntas pelables extienden el envase horizontalmente, y tienen una longitud 88 suficiente para conectar entre las juntas permanentes 16 en los lados de la bolsa, dividiendo por lo tanto el envase en compartimentos. Cada junta 86 comprende una primera porción, generalmente rectangular 90 que define la anchura mínima de la junta pelable 86 en su intersección con las juntas permanentes 16 en los lados del envase. La dimensión de la porción rectangular 90 en la dirección de altura (la dimensión más pequeña), es aproximadamente 2,54 a 6,35 mm (1/10 a 1/4 pulgadas) y preferiblemente 3,175 mm (1/8 pulgadas). Esta porción rectangular 90 es configurada por lo tanto como una junta (recta) rectangular, convencional. La junta pelable 86 incluye adicionalmente una segunda porción curvilínea 92 que comprende una sección curvada que sobresale de la porción rectangular 90, con la cuerda de la sección coextensiva con un borde de la porción rectangular, y con el arco de la sección orientada para proyectarse dentro del compartimento que proporcionará la fuente de la presión de abertura de junta. El borde convexo del arco 94 es generalmente radial y tiene una profundidad máxima de cordón que es aproximadamente la mitad de la anchura de la porción rectangular 90 de la junta 86. La configuración específica, radio de curvatura, y profundidad del cordón de la sección curvilínea 92 variará, por lo tanto, con la longitud de la junta, y la aplicación particular a la que se pone el envase binario, incluyendo la resistencia anticipada de cualquiera de los impactos inadvertidos. Sin embargo, las configuraciones de junta específicas pueden calcularse de forma adecuada, por un técnico en la materia, utilizando teoría de haz y determinando de forma adecuada la presión de abertura deseada para la junta.

En funcionamiento, el borde de guía convexo 94 de la junta pelable 86 presenta una característica de resistencia al compuesto con respecto a la presión hidráulica del diluyente, o medicación mezclada, cuando se comprime un compartimento respectivo. Como se representa en la figura 20, las características de pelado de juntas pelables convencionales muestran una parte delantera de pelado curvado, cuando la junta es examinada después de que se ha pelado abierta parcialmente. Esta parte delantera de pelado curvado indica que la presión hidráulica, que fuerza la abertura de junta, es mayor en aproximadamente el centro de la junta, y disminuye uniformemente, pero de acuerdo con una ley de potencia dirigida hacia fuera hacia los bordes de la junta. Una junta convencional parcialmente abierta pelada, tendría por lo tanto un modelo de separación cóncavo, con la porción más profunda de la concavidad que está aproximadamente en el centro de la junta. Puede verse por lo tanto, fácilmente que las juntas convencionales tenderán a abrirse naturalmente más pronto en la región central de la junta, y tenderán a permanecer cerradas a lo largo de los lados de la junta, particularmente donde la junta pelable contacta la junta de borde permanente.

De acuerdo con la práctica de principios de la invención, la junta pelable curvilínea 86 de la figura 19 proporciona un borde convexo 94 que tiene una configuración que es una imagen de espejo de las características de junta cóncava de una junta convencional. Como se representa en la figura 21, la característica de resistencia de la junta curvilínea unirá el gradiente de presión curvilínea del diluyente o medicación mezclada que se intenta para pelar la abertura de junta. La resistencia característica de la junta curvilínea 86 es más fuerte en el centro, donde la presión es más grande, y disminuye en una forma no lineal, de acuerdo con la presión que disminuye, hacia los bordes de la junta. De este modo, la junta provoca que se pele abierta, uniformemente, a lo largo de toda su longitud.

Aunque la junta pelable curvilínea 86 se ha descrito proporcionando una característica de resistencia no lineal a presión hidráulica teniendo una anchura curvilínea, será evidente por un técnico en la materia que las características de resistencia no lineal pueden proporcionarse por otros medios. Por ejemplo, una característica de resistencia curvilínea puede obtenerse en una junta pelable recta en forma rectangular variando la temperatura o presión de una

5 barra de junta térmica cuando se forma la junta. La temperatura de junta térmica puede hacerse más caliente en el centro y puede reducirse de forma no lineal hacia los extremos de la junta, proporcionando por lo tanto, una junta pelable que es más fuerte en el centro, en virtud de la junta que no es permanente. Alternativamente, una barra de sellado curvada puede utilizarse para dar el mismo efecto, con la barra de sellado que está diseñada para tener una cara de contacto convexa que presiona contra el envase médico binario durante el proceso de fabricación de junta pelable. Aunque una junta de este tipo puede mostrar una configuración lineal convencional, su porción central debería comprimirse juntos de una manera mucho más apretada durante el proceso de sellado. La aplicación de presión resultaría en la porción central de la junta que es la más fuerte, con la resistencia de la junta que disminuye en una manera no lineal (curvada) hacia los extremos. Todo lo que se requiere, es que la junta pelable tenga una característica de resistencia no lineal que una sustancialmente las características de presión no lineal de diluyente, o medicación mezclada, cuando se comprime un compartimento respectivo.

15 Adicionalmente, la mezcla completa del diluyente y el medicamento, y el suministro completo de la solución mezclada a través del orificio de salida a un dispositivo de suministro IV estándar se mejora por las características de pelado no lineal de las juntas de la presente invención. Como se describe anteriormente, la resistencia no lineal de junta pelable a presión hidráulica asegura que la junta se abra sustancialmente a lo largo de toda su longitud y, por lo tanto, asegura que sustancialmente todo el diluyente líquido es capaz de entrar en el compartimento del medicamento y mezclarlo con el fármaco contenido dentro. Siguiendo la mezcla, la característica de pelado no lineal de la segunda junta asegura que la junta es pelada abierta sustancialmente de forma completa a lo largo de su longitud permitiendo el acceso de solución mezclada al orificio de salida y el sistema de suministro IV.

25 Estos técnicos en la materia reconocerán que la discusión primaria de las formas de realización que comprenden un diluyente líquido y un medicamento en polvo individual no limitan el alcance de la invención. El uso de medicamentos líquidos en el compartimento intermedio o una pluralidad de compartimentos para medicamentos líquidos y en polvo, deben mezclarse con el diluyente, pueden emplearse utilizando la presente invención. Orificios sacrificiales múltiples y canales de comunicación entre los orificios sacrificiales y un compartimento respectivo pueden proporcionarse fácilmente de acuerdo con la práctica de principios de la invención. Además, dependiendo de la susceptibilidad de cualquiera de los componentes que comprenden los contenidos de los múltiples compartimentos a la humedad o contaminación de oxígeno libre, estos compartimentos pueden protegerse por aplicaciones adicionales de un laminado claro, de alta barrera, que contiene SiO_x transparente sobre la lámina delantera del envase en estas regiones del compartimento. Tales laminados de alta barrera pueden estar provistos con o sin que se combinen con un recubrimiento pelable de laminado de alta barrera que contiene cinta metálica de aluminio.

35 Las descripciones anteriores de las formas de realización ejemplares de envases estériles, flexibles están para fines ilustrativos. Debido a las variaciones que serán aparentes para aquellos técnicos en la materia, la presente invención no está limitada a las formas de realización particulares descritas anteriormente. Tales variaciones, y otras modificaciones y alteraciones se incluyen dentro del alcance de la invención como se describe en las siguientes reivindicaciones.

40 Un envase flexible 10 para almacenar y mezclar materiales de forma separada de acuerdo con una primera realización comprende una lámina trasera de laminado de múltiples capas 14 incluyendo una capa interna de un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero, una capa intermedia de alta barrera opaca, y una capa de liberación del molde externa resistente a las altas temperaturas; una lámina delantera flexible 12 construida de una película de capa individual de copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero que está en contacto con la lámina trasera 14, la lámina delantera 12 sellada a la lámina trasera 14 a lo largo del borde periférico común; al menos dos láminas pelables 24, 26 que se extienden entre dos lados paralelos del borde periférico común 16 y unen de forma separada las láminas delantera y trasera 12, 14 para definir al menos tres compartimentos 18, 20, 22 en el envase 10 incluyendo un primer compartimento 18; y una película de laminado clara de alta barrera 64, 71 sellada a la lámina delantera 12, la película de laminado de alta barrera 64, 71 dimensionada para extenderse sobre el primer compartimento 18.

55 Preferiblemente el copolímero de polipropileno-polietileno de las láminas delantera y trasera 12, 14 está mezclado con elastómero estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 %.

60 Preferiblemente una película protectora opaca de alta barrera 55 está fijada de forma pelable sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71, en la que dicha película protectora opaca de alta barrera 55 contacta solo una porción de la superficie del laminado claro de alta barrera 64, 71, la fuerza de unión del recubrimiento siendo directamente proporcional a la zona de superficie de contacto, aunque, preferiblemente, la película protectora opaca de alta barrera 55 está fijada sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 por una cabeza de junta térmica diseñada, la cabeza de junta térmica diseñada definiendo una serie regular de áreas circulares generalmente de no contacto, aunque, preferiblemente, la película protectora opaca de alta barrera 55 está fijada sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 por una junta térmica uniforme pelable, aunque, preferiblemente, la película protectora opaca de alta barrera 55 está fijada sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 por una junta térmica periférica pelable.

Preferiblemente las juntas pelables 24, 26 se construyen para proporcionar una característica de resistencia uniforme a presión hidráulica contra la junta provocada por manipulación del envase (10), provocando la característica de resistencia uniforme que la junta se pele a una presión aplicada en el intervalo de 0,021 a 0,035 MPa (3 a 5 libras).

5 Preferiblemente el envase 10 es plegado adyacente a la primera junta pelable 24 de manera que la superficie que se dirige hacia fuera del envase plegado comprende la lámina trasera de laminado de múltiples capas 14, comprendiendo adicionalmente el envase flexible 10 medios 27, 28 para asegurar el envase 10 en una condición plegada, aunque preferiblemente, los medios para asegurar el envase 10 en una condición plegada comprenden una lengüeta de bloqueo 28 formada integralmente y que se extiende desde un lado del envase 10; y una ranura 27 formada integralmente y que se extiende desde el mismo lado del envase 10 como la lengüeta 28, donde la lengüeta 28 y la ranura 27 se mueven dentro de la posición para acoplamiento mutuo cuando el envase es plegado adyacente a la primera junta pelable 24 para asegurar por lo tanto el envase en una condición plegada.

15 Un envase flexible 10 para almacenar y mezclar diluyente líquido y medicamento de forma separada de acuerdo con una segunda realización comprende una lámina trasera laminada de múltiples capas 14 incluyendo una capa interna 46 de un copolímero polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno, una capa intermedia opaca de alta barrera 50, y una capa de liberación de molde externa resistente a las altas temperaturas 54; una lámina delantera flexible 12 construida de una película de capa individual de un copolímero polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno que está en contacto con la lámina trasera 14, la primera lámina 12 sellada a la lámina trasera a lo largo de un borde periférico común 16; y al menos dos juntas pelables 24, 26 que se extienden entre dos lados paralelos del borde periférico común 16 y uniendo de forma separada las láminas delantera y trasera 12, 14 para definir al menos tres compartimentos 18, 20, 22 en el envase incluyendo un primer compartimento 20 que contiene un medicamento en polvo.

Preferiblemente el copolímero polipropileno-polietileno de las láminas delantera y trasera 12, 14 está mezclado con un elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 % peso/peso.

Preferiblemente el medicamento es un antibiótico en polvo.

Preferiblemente, el envase flexible comprende adicionalmente una película de laminado clara de alta barrera 64, 71 sellada a la lámina delantera 12, la película de laminado de alta barrera dimensionada para extenderse sobre el compartimento de medicamento 20; y una película protectora opaca de alta barrera 55 sellada de forma separable a la película de laminado clara de alta barrera 64, 71, la película opaca 55 dimensionada para extenderse sobre la película de laminado de alta barrera y el compartimento de medicamento, aunque, preferiblemente, la película protectora opaca de alta barrera 55 comprende un laminado de múltiples capas pelable y opaco que incluye una capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado que comprende la superficie que se dirige hacia dentro de dicho laminado; una capa de polímero de poliéster 60 que tiene una temperatura de fusión más alta que dicha capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado que comprende la superficie que se dirige hacia fuera de dicho laminado; y una capa de cinta metálica de aluminio 58 entre las capas de acetato de etilenvinilo y poliéster modificadas, aunque, preferiblemente, la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 comprende una capa interior de polipropileno 70, 72 adyacente a la lámina delantera 12 del envase; una capa exterior 66, 84 que comprende poliéster; y una barrera clara, de alta humedad transparente 68, 78 entre las capas interiores y exteriores, aunque, preferiblemente, la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 comprende adicionalmente una capa de película clara, de alta barrera al oxígeno transparente 64, 74 entre la capa de polipropileno 70, 72 y la capa de poliéster 66, 84, o la capa de película clara, transparente, de alta barrera a la humedad 68, 78 es un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno de alta densidad, policlorotrifluoroetileno, y tereftalato de polietileno depositado con sílice.

Preferiblemente la capa de película clara, de alta barrera al oxígeno transparente 64, 74 de la película de laminado clara de alta barrera es un polímero seleccionado del grupo que consiste en alcohol etilenvinílico, tereftalato de polietileno revestido con cloruro de polivinilideno, y alcohol polivinílico depositado con sílice.

Preferiblemente la película protectora opaca de alta barrera 55 se fija de forma pelable sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71, por lo que dicha película protectora opaca de alta barrera pone en contacto solamente una porción de la superficie de la película de laminado clara de alta barrera, siendo directamente proporcional la fuerza de fijación del recubrimiento al área de la superficie de contacto, aunque, preferiblemente, la película protectora opaca de alta barrera 55 se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 por una cabeza de junta térmica diseñada, la cabeza de junta térmica diseñada que define una serie regular de áreas circulares generalmente de no contacto, aunque, preferiblemente, las juntas pelables 24, 26 se construyen para proporcionar una característica de resistencia uniforme a presión hidráulica contra la junta provocada por manipulación del envase, provocando la característica de resistencia uniforme que la junta se pele a una presión aplicada en el intervalo de 0,021 a 0,035 MPa (3 a 5 libras por pulgada cuadrada).

Preferiblemente la película protectora opaca de alta barrera 55 se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 por una junta térmica uniforme pelable.

5 Preferiblemente la película protectora opaca de alta barrera 55 se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 por una junta térmica periférica pelable.

10 Preferiblemente el envase 10 es plegado adyacente a la primera junta pelable 24 de manera que la superficie que se dirige hacia fuera del envase plegado comprende la lámina trasera de laminado de múltiples capas 14, comprendiendo adicionalmente el envase flexible medios 27, 28 para asegurar el envase 10 en una condición plegada.

15 El envase flexible 10 para el almacenamiento combinado y la administración de medicamentos y diluyentes para soluciones IV, de acuerdo con una tercera realización comprende una lámina delantera flexible 12; una lámina trasera flexible 14 sellada a la lámina delantera 12 a lo largo de un borde periférico común 16; una primera junta pelable 24 extendiéndose entre dos lados del borde periférico común 16 y uniendo de forma separada las láminas delantera y trasera para formar un compartimento 18 y unir de forma separada las láminas delantera y trasera para formar por lo tanto un compartimento de salida 22 y un compartimento 20 para contener un medicamento estando entre el compartimento de salida 22 y el compartimento del diluyente 18, en el que las juntas pelables 24, 26 se rompen mediante la presión hidráulica contra la junta provocada por la manipulación del envase; una película protectora opaca de alta barrera 55 sellada de forma separada a la lámina delantera 12, el recubrimiento dimensionado para extenderse sobre el compartimento de medicamento 20, la fuerza de unión de la película protectora de alta barrera siendo directamente proporcional al área de la superficie de contacto; una lengüeta de bloqueo 28 formada integralmente y que se extiende desde un lado del envase 10; y un receptáculo coincidente 27 formada integralmente y que se extiende desde el mismo lado del envase como la lengüeta de bloqueo 28, donde el envase es plegado adyacente a la primera junta pelable 24 moviendo de este modo la lengüeta de bloqueo 28 en una posición de acoplamiento con receptáculo coincidente 27 para asegurar el envase en una condición plegada.

30 Preferiblemente, la película protectora opaca de alta barrera 55 se fija de forma pelable sobre el compartimento de medicamento 20 por una cabeza de junta térmica diseñada, la cabeza de junta térmica diseñada que define una serie regular de áreas circulares generalmente de no contacto.

35 Preferiblemente la lámina delantera 12 comprende un copolímero polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 % peso/peso.

40 Preferiblemente, la lámina trasera 14 comprende un laminado de múltiples capas que incluye una capa interna 46 de un copolímero polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero termoplástico estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 % peso/peso que está en contacto con la lámina delantera 12; una capa intermedia opaca de alta barrera 50; y una capa termoplástica exterior que tiene un punto de fusión más alto que dicha capa interna.

45 Preferiblemente el recubrimiento protector opaco de alta barrera comprende un laminado de múltiples capas, pelable y opaco que incluye: una capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado 56 que comprende la superficie que se dirige hacia dentro de dicho laminado; una capa de polímero de poliéster 60 que tiene una temperatura de fusión más alta que dicha capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado que comprende la superficie que se dirige hacia fuera de dicho laminado; y una capa de cinta metálica de aluminio 58 entre las capas de acetato de etilenvinilo y poliéster modificadas.

50 Preferiblemente una película de laminado clara de alta barrera 64, 71 se proporciona entre la película protectora opaca de alta barrera 55 y sellada a la lámina delantera 12, la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 dimensionada para extenderse sobre el compartimento de medicamento 20.

55 Preferiblemente la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 comprende una capa interior de polipropileno 70, 72 adyacente a la lámina delantera del envase 12; una capa exterior 66, 84 que comprende poliéster; y una barrera clara, de alta humedad transparente 68, 78 entre las capas interiores y exteriores, aunque, preferiblemente, la película de laminado clara de alta barrera 64, 71 comprende adicionalmente una capa de película clara, de alta barrera al oxígeno transparente 64, 74 entre la capa de polipropileno 70, 72 y la capa de poliéster 66, 84, aunque, preferiblemente, la barrera clara, de alta humedad transparente 68, 78 es un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno de alta densidad, policlorotrifluoroetileno, y tereftalato de polietileno depositado con sílice, aunque, preferiblemente, la capa de película clara, de alta barrera al oxígeno transparente 64, 74 es un polímero seleccionado que consta de alcohol etilenvinílico, tereftalato de polietileno revestido con cloruro de polivinilideno, y alcohol polivinílico depositado con sílice.

REINVINDICACIONES

1. Un método para formar un envase flexible (10) para administración y almacenamiento combinado, comprendiendo el método 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 en un borde periférico común (16); calentar las láminas delantera y trasera (12, 14) en una primera área localizada para fundir juntas las porciones calentadas de las superficies adjuntas, formando por lo tanto una primera junta pelable (24) que se extiende entre dos lados del borde periférico común (16) que comprende un lado formado con espacios intermedios que definen un primer canal (112a) y un segundo canal (112b), uniendo la primera junta pelable (24) de forma separada las láminas delantera y trasera (12, 14) para de este modo formar un primer compartimento (18) para contener un primer producto; calentar las láminas delantera y trasera (12, 14) en una segunda área localizada para fundir juntas las porciones calentadas de las superficies adjuntas, formando por lo tanto una segunda junta pelable (26) que se extiende entre los dos lados del borde periférico común (16), uniendo la segunda junta pelable de forma separada las láminas delantera y trasera (12, 14) para de este modo formar un compartimento de salida (22) y un segundo compartimento (20) para contener un segundo producto, estando el segundo compartimento (20) entre el compartimento de salida (22) y el primer compartimento (18);

20 **caracterizado por:**

proporcionar un primer y un segundo orificio sacrificial (102, 104) interpuestos entre las láminas delantera y trasera (12, 14) donde el primer y segundo orificio sacrificial (102, 104) están en comunicación con el primer y el segundo compartimento (18, 20) a través del primer canal (112a) y del segundo canal (112b) respectivamente; llenar el primer compartimento (18) con un primer producto a través del primer orificio sacrificial (102); llenar el segundo compartimento (20) con un segundo producto a través del segundo orificio sacrificial (104); y completar la junta a lo largo del borde formado con los espacios intermedios y retirar los orificios sacrificiales (102, 104) del envase (10).

30 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la primera y la segunda junta pelable (24, 26) están formadas manteniendo la temperatura de junta térmica en el intervalo desde 118 °C (245 °F) hasta 129 °C (265 °F) aplicando mientras una presión en el intervalo de aproximadamente 1,59 MPa (230 psi) hasta aproximadamente 2,35 MPa (340 psi) durante un tiempo en el intervalo desde aproximadamente 1,5 segundos hasta aproximadamente 2,5 segundos.

35 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el envase acabado (10) es plegado a lo largo de la línea de la primera junta pelable (24) entre el primer compartimento (18) y el segundo compartimento (20).

40 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el primer producto es un líquido diluyente pre-esterilizado.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el segundo producto es un polvo de medicamento pre-esterilizado.

45 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la lámina delantera flexible (12) comprende un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con elastómero de estireno etileno-butileno estireno.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 8, donde el copolímero de polipropileno-polietileno está mezclado con elastómero de estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 % peso/peso.

50 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la lámina trasera flexible (14) comprende un laminado de múltiples capas que incluye:

una capa interior de un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero de estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 % peso/peso que enfrenta con la lámina delantera; una capa intermedia de cinta metálica de aluminio; y una capa termoplástica exterior que tiene un punto de fusión más alto que dicha capa interior.

60 9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una película protectora opaca de alta barrera sellada a la lámina delantera, estando dimensionada la película protectora opaca de alta barrera para extenderse sobre el segundo compartimento.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente una película de laminado clara de alta barrera sellada a la lámina delantera, estando dimensionada la película de laminado clara de alta barrera para extenderse sobre el segundo compartimento.

65

11. El método de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende adicionalmente una película protectora opaca de alta barrera sellada de forma separada a la película de laminado clara de alta barrera, estando dimensionada la película opaca para extenderse sobre la película de laminado de alta barrera y el segundo compartimento.
- 5 12. El método de acuerdo con las reivindicaciones 9 a 11, donde el recubrimiento protector opaco de alta barrera comprende:
- un laminado de múltiples capas, pelable y opaco que incluye;
- 10 una capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado que comprende la superficie que se dirige hacia dentro de dicho laminado;
- una capa de polímero de poliéster, que tiene una temperatura de fusión más alta que dicha capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado que comprende la superficie que se dirige hacia fuera de dicho laminado; y
- 15 una capa de cinta metálica de aluminio entre las capas de acetato de etilenvinilo modificado y poliéster.
13. El método de acuerdo con las reivindicaciones 10 u 11, donde la película de laminado clara de alta barrera comprende:
- 20 una capa interior de polipropileno adyacente a la lámina delantera del envase; una capa exterior que comprende poliéster; y una barrera clara, de alta humedad transparente entre las capas interiores y exteriores.
14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, donde la película de laminado clara de alta barrera comprende adicionalmente una capa de película clara, de alta barrera al oxígeno transparente entre la capa de polipropileno y la
- 25 capa de poliéster.
15. El método de acuerdo con la reivindicación 11, donde la capa de película clara, transparente, de alta barrera a la humedad es un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno de alta densidad, policlorotrifluoroetileno, y tereftalato de polietileno depositado con sílice.
- 30 16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, donde la capa de película clara, transparente de alta barrera al oxígeno es un polímero seleccionado del grupo que consiste en alcohol etilenvinílico, tereftalato de polietileno revestido con cloruro de polivinilideno, y alcohol polivinílico depositado con sílice.
- 35 17. El método de acuerdo con la reivindicación 11, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija de forma pelable sobre la película de laminado clara de alta barrera, por lo que dicha película protectora opaca de alta barrera entra en contacto solamente con una porción de la superficie de la película de laminado clara de alta barrera, siendo directamente proporcional la resistencia de fijación de la película opaca al área de contacto de la superficie.
- 40 18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera por una cabeza de junta térmica diseñada, definiendo la cabeza de junta térmica diseñada una serie regular de áreas circulares generalmente de no contacto.
- 45 19. El método de acuerdo con la reivindicación 17, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera por una junta térmica uniforme.
20. El método de acuerdo con la reivindicación 17, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera por una junta periférica pelable.
- 50 21. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el envase es plegado adyacente a la primera junta pelable de manera que la superficie que se dirige hacia fuera del envase plegado comprende la lámina trasera, comprendiendo adicionalmente el envase flexible medios para asegurar el envase en una condición plegada.
22. El método de acuerdo con la reivindicación 21, donde los medios para asegurar el envase en una condición
- 55 plegada comprende:
- una lengüeta de bloqueo formada integralmente y que se extiende desde un lado del envase; y
- una ranura formada integralmente y que se extiende desde el mismo lado del envase como la lengüeta donde la lengüeta y la ranura se mueven dentro de la posición para acoplamiento mutuo cuando el envase es plegado
- 60 adyacente a la primera junta pelable para asegurar por lo tanto el envase en una condición plegada.
23. El método de la reivindicación 1 donde la etapa de interponer los orificios sacrificiales (102, 104) incluye la etapa de sellar los orificios sacrificiales a las láminas delantera y trasera (12, 14), respectivamente.
- 65 24. El método de la reivindicación 1 donde la etapa de proporcionar y sellar las láminas delantera y trasera (12, 14) incluye la etapa de formar un borde sobredimensionado en un lado del envase (10), estando el borde periférico

común (16) espaciado aparte del borde sobredimensionado, y estando los orificios sacrificiales (102, 104) insertados en la mitad y sellados a las láminas delantera y trasera (12, 14) dentro del borde sobredimensionado.

5 25. El método de la reivindicación 1 donde la etapa de retirar los orificios sacrificiales (102, 104) incluye la etapa de recortar el borde sobredimensionado incluyendo los orificios sacrificiales (102, 104).

26. Un envase flexible (10) que tiene un primer producto y un segundo producto para almacenamiento y administración combinado del mismo, comprendiendo el envase:

- 10 una lámina trasera flexible (14);
una lámina delantera flexible (12) sellada a la lámina trasera (14) a lo largo de un borde periférico común (16), que comprende un lado que tiene espacios intermedios que definen un primer canal (112a) y un segundo canal (112b);
15 una primera junta pelable (24) que se extiende entre dos lados del borde periférico común (16) y que une de forma separable las láminas delantera y trasera (12, 14) para formar un primer compartimento (18) que contiene el primer producto;
una segunda junta pelable (26) que se extiende entre dos lados del borde periférico común (16) y que une de forma separada las láminas delantera y trasera (12, 14) para formar por lo tanto un compartimento de salida (22) y un segundo compartimento (20) que contiene el segundo producto, estando el segundo compartimento entre el
20 compartimento de salida (22) y el primer compartimento (18);

caracterizado por que:

25 dos orificios sacrificiales retirables (102, 104) se interponen entre las láminas delantera y trasera (12, 14) del envase (10) y están en comunicación fluida con el primer compartimento (18) y el segundo compartimento (20) a través del primer canal (112a) y el segundo canal (112b) para llenar el primer compartimento (18) y el segundo compartimento (20) con el primer producto y el segundo producto; y
donde el lado formado con los espacios intermedios se sella y los dos orificios sacrificiales retirables (102, 104) se retiran para cerrar el primer compartimento (18) y el segundo compartimento (20).
30

27. Un envase flexible como se define en la reivindicación 26, donde la lámina delantera comprende un copolímero de polipropileno-polietileno mezclado con elastómero estireno etileno-butileno estireno.

35 28. Un envase flexible como se define en la reivindicación 27, donde el copolímero polipropileno-polietileno es mezclado con elastómero estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 % peso/peso.

29. Un envase flexible como se define en la reivindicación 26 donde el segundo producto es un antibiótico en polvo.

40 30. Un envase flexible como se define en la reivindicación 28 donde la lámina trasera comprende un laminado de múltiples capas que incluye:

- 45 una capa interior de un copolímero polipropileno-polietileno mezclado con un elastómero estireno etileno-butileno estireno en una relación de aproximadamente 80 %/20 % peso/peso interconectada con la lámina delantera;
una capa intermedia de cinta metálica de aluminio; y
una capa termoplástica exterior que tiene un punto de fusión más alto que dicha capa interior.

50 31. Un envase flexible como se define en la reivindicación 26, que comprende adicionalmente una película protectora opaca de alta barrera sellada a la lámina delantera, estando dimensionada la película protectora opaca de alta barrera para extenderse sobre el segundo compartimento.

55 32. Un envase flexible como se define en la reivindicación 26, que comprende adicionalmente una película de laminado clara de alta barrera sellada a la lámina delantera, estando dimensionada la película de laminado clara de alta barrera para extenderse sobre el segundo compartimento.

60 33. Un envase flexible como se define en la reivindicación 32, que comprende adicionalmente una película protectora opaca de alta barrera sellada de forma separable a la película de laminado clara de alta barrera, estando dimensionada la película opaca para extenderse sobre la película de laminado de alta barrera y el segundo compartimento.

65 34. Un envase flexible como se define en las reivindicaciones 31 o 33, donde el recubrimiento protector opaco de alta barrera comprende:

un laminado de múltiples capas pelable, opaco que incluye:

una capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado que comprende la superficie que se dirige hacia

dentro de dicho laminado;

una capa de polímero de poliéster, que tiene una temperatura de fusión más alta que dicha capa de polímero de acetato de etilenvinilo modificado que comprende la superficie que se dirige hacia fuera de dicho laminado; y

5 una capa de cinta metálica de aluminio entre las capas de acetato de etilenvinilo modificado y poliéster.

35. Un envase flexible como se define en las reivindicaciones 32 o 33, donde la película de laminado clara de alta barrera comprende:

10 una capa interior de polipropileno adyacente a la lámina delantera del envase;

una capa exterior que comprende poliéster; y

una barrera clara, de alta humedad transparente entre las capas interiores y exteriores.

15 36. Un envase flexible como se define en la reivindicación 35, donde la película de laminado clara de alta barrera comprende adicionalmente una capa de película clara, de alta barrera al oxígeno transparente entre la capa de polipropileno y la capa de poliéster.

20 37. Un envase flexible como se define en la reivindicación 33, donde la capa de película clara, transparente, de alta barrera a la humedad es un polímero seleccionado del grupo que consiste en polietileno de alta densidad, policlorotrifluoroetileno, y tereftalato de polietileno depositado con sílice.

25 38. Un envase flexible como se define en la reivindicación 37, donde la capa de película clara, transparente de alta barrera al oxígeno es un polímero seleccionado del grupo que consiste en alcohol etilenvinílico, tereftalato de polietileno revestido con cloruro de polivinilideno, y alcohol polivinílico depositado con sílice.

30 39. Un envase flexible como se define en la reivindicación 33, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija de forma pelable sobre la película de laminado clara de alta barrera, por lo que dicha película protectora opaca de alta barrera pone en contacto solamente una porción de la superficie de la película de laminado clara de alta barrera, siendo directamente proporcional la resistencia de fijación de la película opaca al área de la superficie de contacto.

35 40. Un envase flexible como se describe en la reivindicación 39, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera por una cabeza de junta térmica diseñada, la cabeza de junta térmica diseñada que define una serie regular de áreas circulares generalmente de no contacto.

41. Un envase flexible como se describe en la reivindicación 39, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera por una junta térmica uniforme.

40 42. Un envase flexible como se describe en la reivindicación 39, donde la película protectora opaca de alta barrera se fija sobre la película de laminado clara de alta barrera por una junta periférica pelable.

45 43. Un envase flexible como se define en la reivindicación 26, donde el envase es plegado adyacente a la primera junta pelable de manera que la superficie que se dirige hacia fuera del envase plegado comprende la lámina trasera, comprendiendo adicionalmente el envase flexible, medios para asegurar el envase en una condición plegada.

44. Un envase flexible como se define en la reivindicación 43, donde los medios para asegurar el envase en una condición plegada comprenden:

una lengüeta de bloqueo formada integralmente y que se extiende desde un lado del envase; y

50 una ranura formada integralmente y que se extiende desde el mismo lado del envase como la lengüeta, donde la lengüeta y la ranura se mueven dentro de la posición para acoplamiento mutuo cuando el envase es plegado adyacente a la primera junta pelable para asegurar por lo tanto el envase en una condición plegada.

55 45. Un envase flexible como se define en la reivindicación 26, donde las juntas pelables se construyen para proporcionar una característica de resistencia uniforme a presión hidráulica contra la junta provocada por manipulación del envase, provocando la característica de resistencia uniforme que la junta se pele a una presión aplicada en el intervalo de 0,021 a 0,035 MPa (3 a 5 libras por pulgada cuadrada).

60 46. El envase flexible de la reivindicación 26 donde los orificios sacrificiales (102, 104) incluyen cada uno un tambor giratorio generalmente tubular (107).

47. El envase flexible de la reivindicación 26 donde los orificios sacrificiales (102, 104), respectivamente, incluyen pestañas estrechadas (108, 108) para sellarse a las láminas delantera y trasera (12, 14).

65 48. El envase flexible de la reivindicación 26, donde los orificios sacrificiales (102, 104) incluyen cada uno una tapa (109).

49. El envase flexible de la reivindicación 26 donde los orificios sacrificiales (102, 104) se insertan entre las láminas delantera y trasera (12, 14) a lo largo de un borde sobredimensionado de las láminas delantera y trasera (12, 14).

5 50. El método de la reivindicación 1, proporcionando adicionalmente extensiones de junta (110d, 110e, 110f) que conectan con los espacios intermedios.

51. El envase flexible de la reivindicación 26 que comprende adicionalmente extensiones de junta (110d, 110e, 110f) que conectan con los espacios intermedios.

10

FIG. 1

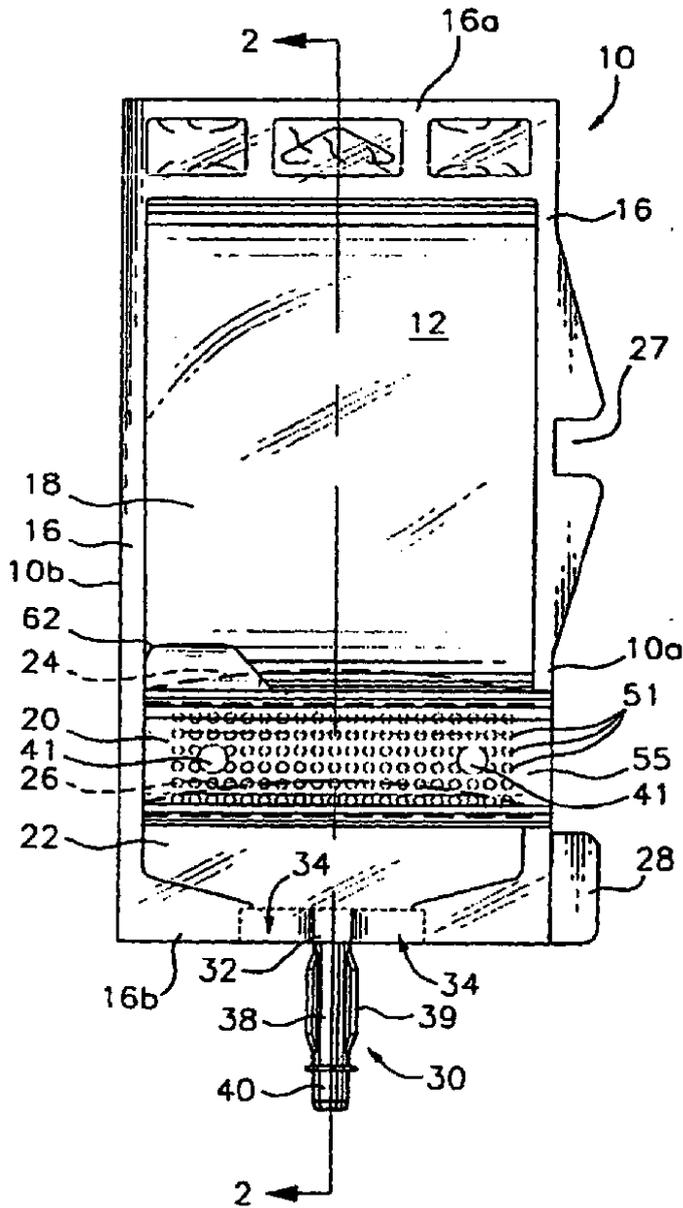
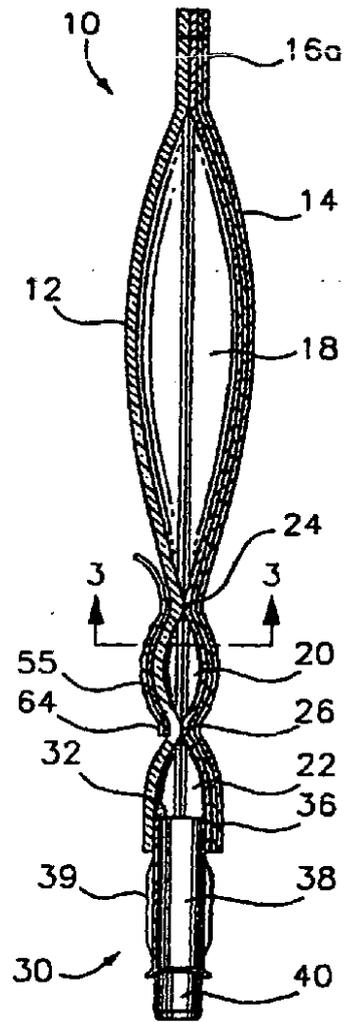


FIG. 2



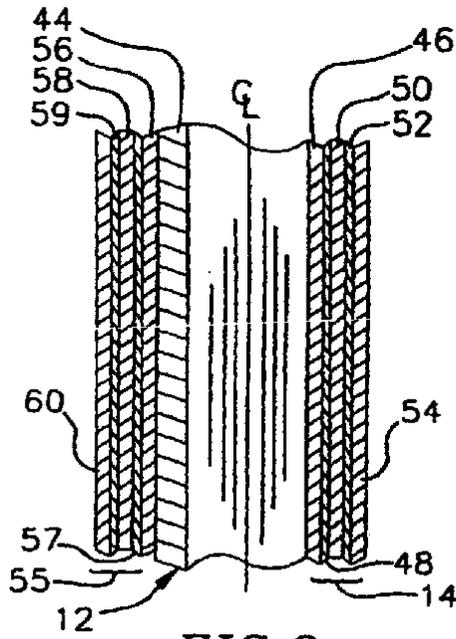


FIG. 3

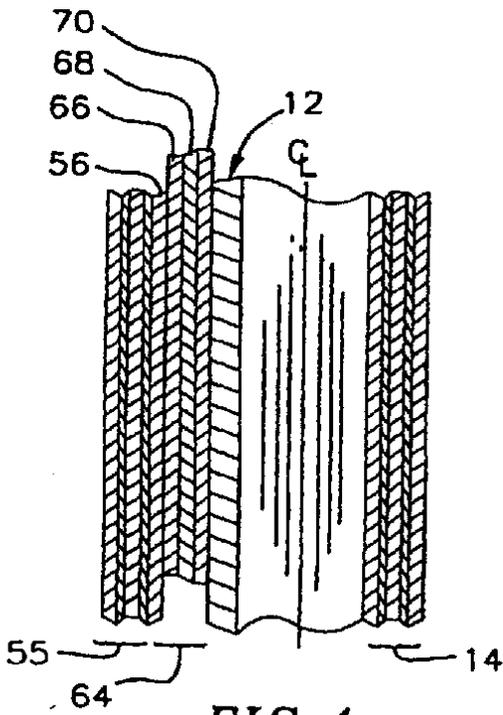


FIG. 4

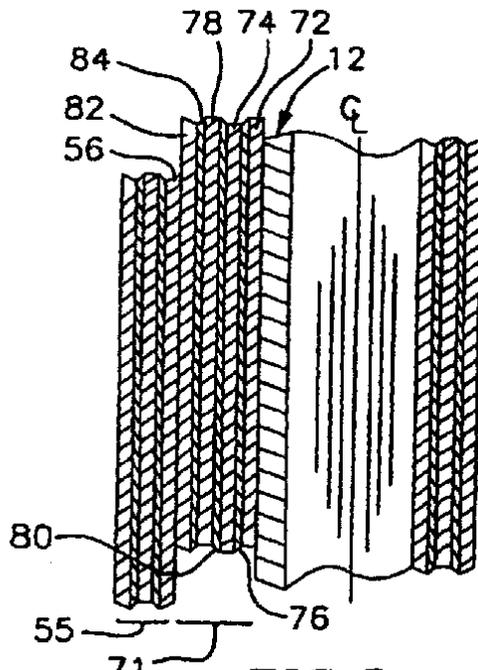


FIG. 5

FIG. 6

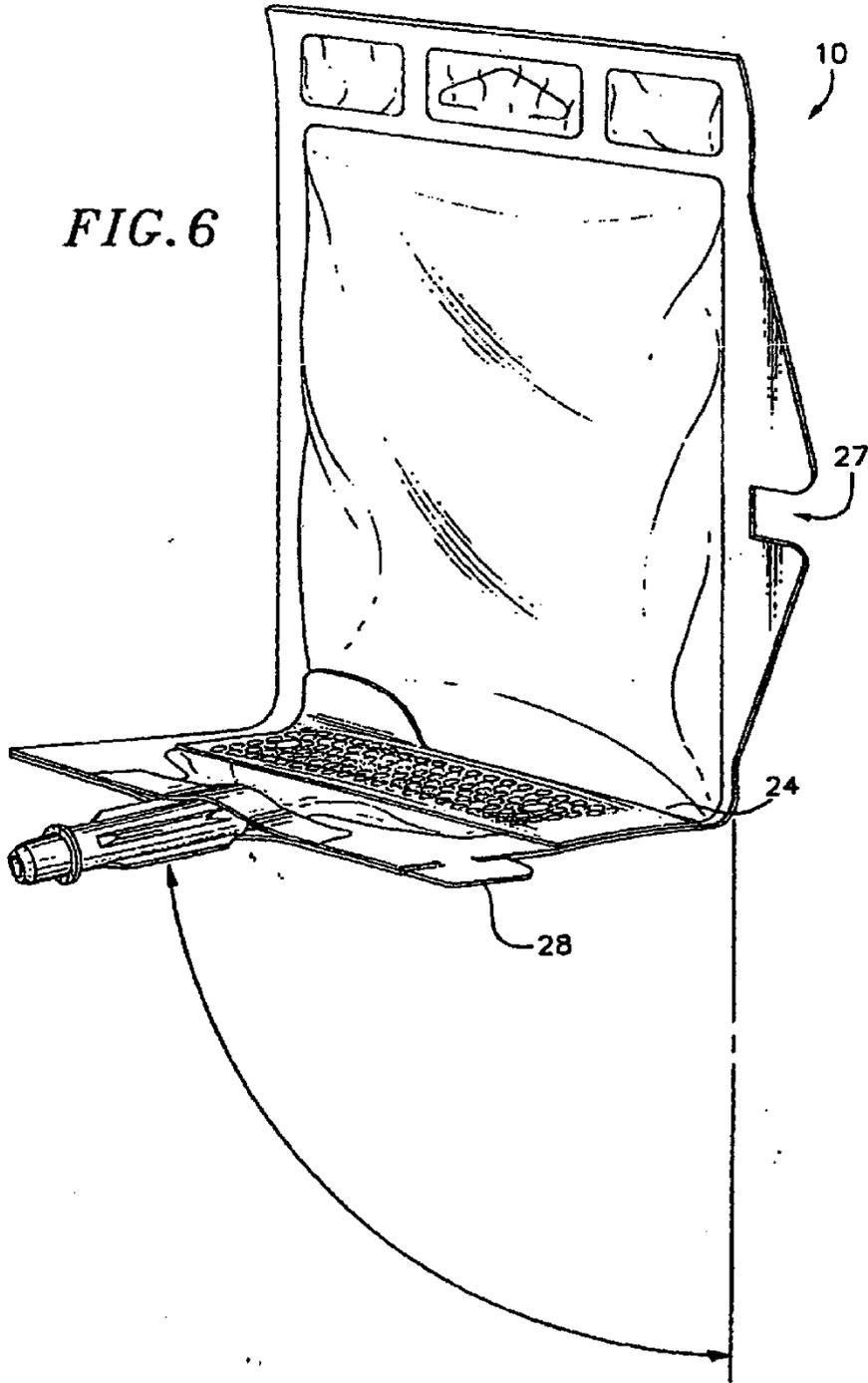


FIG. 7

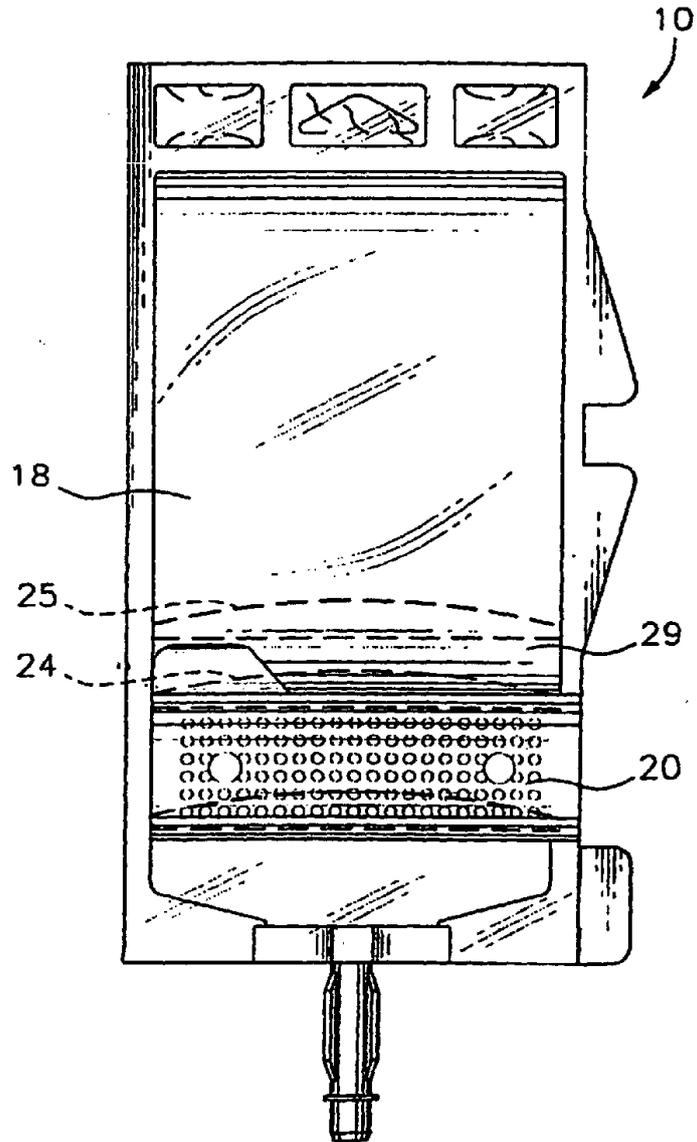
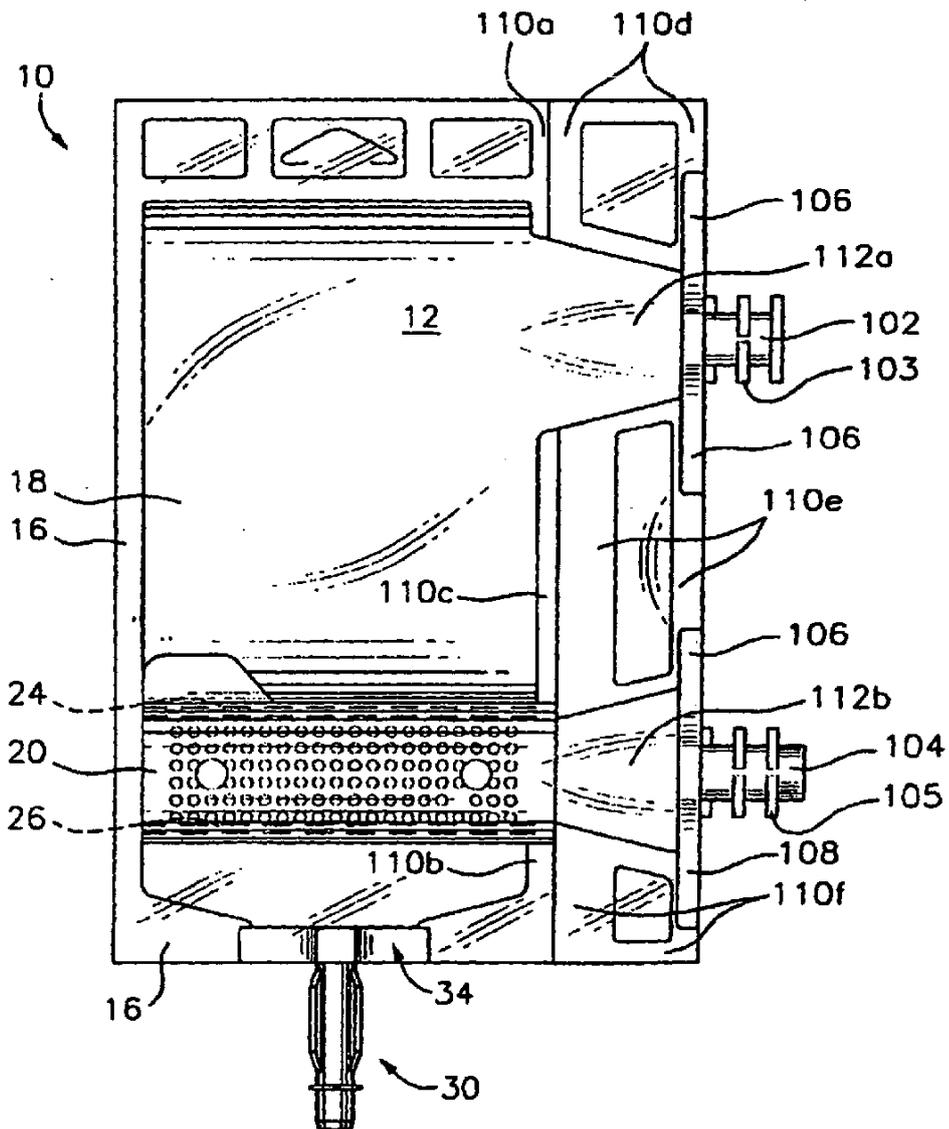


FIG. 8



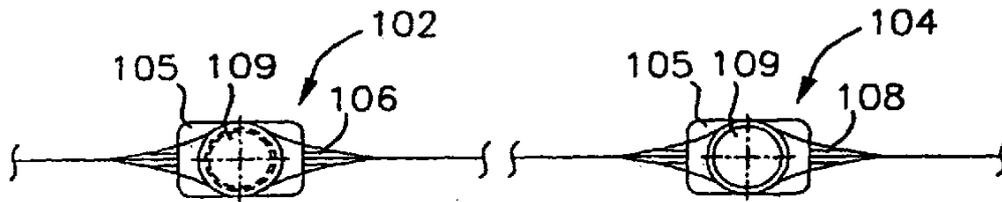


FIG. 8B

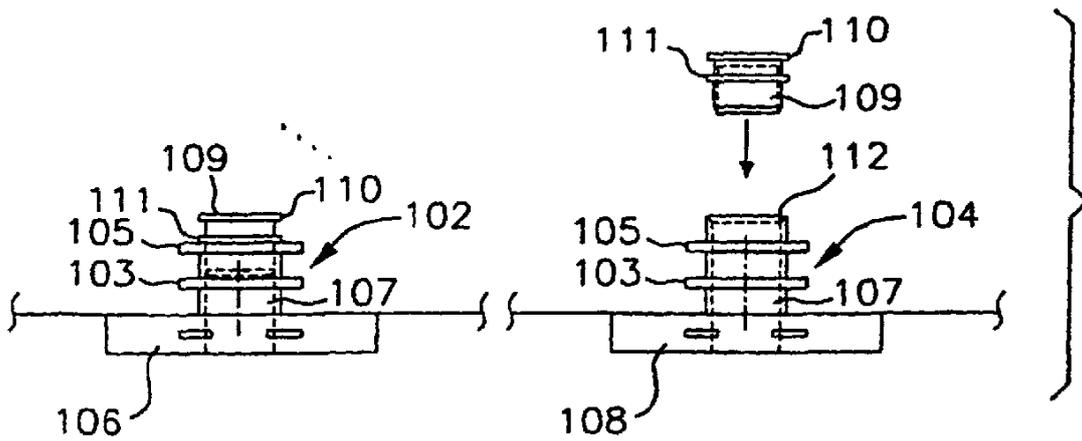


FIG. 8A

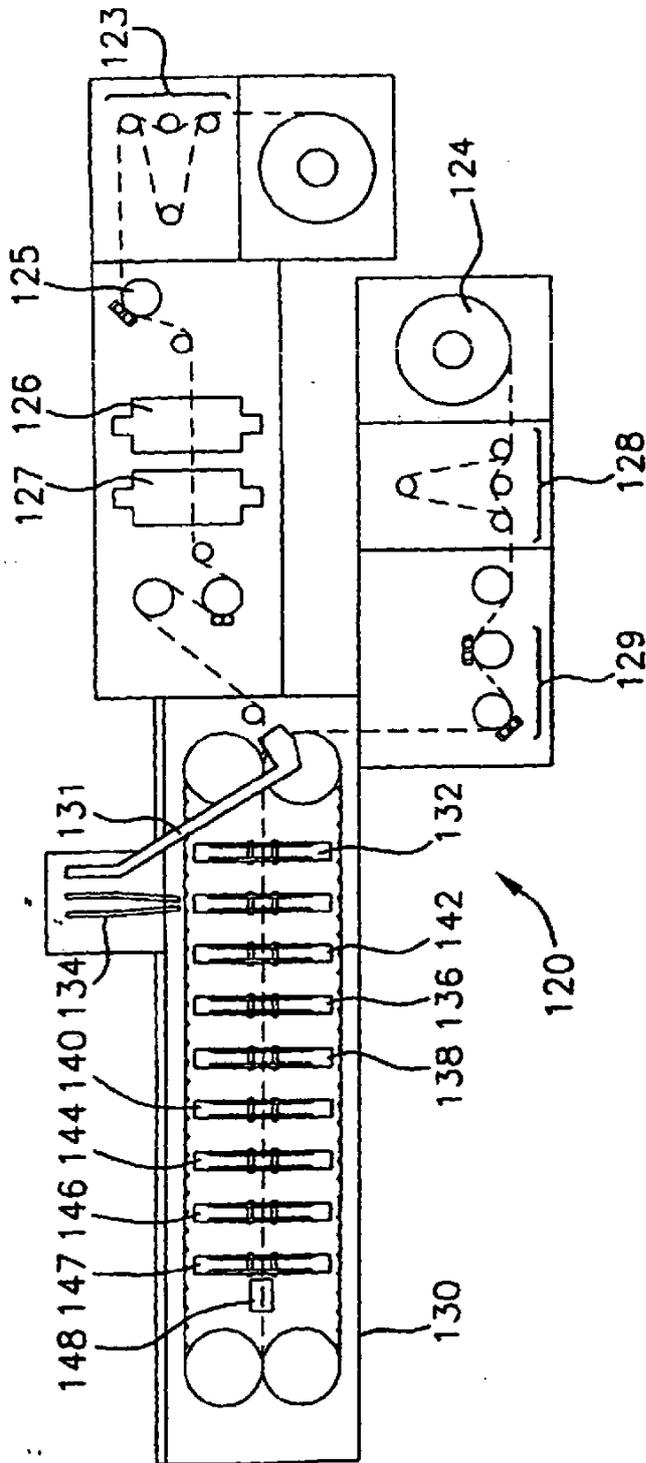
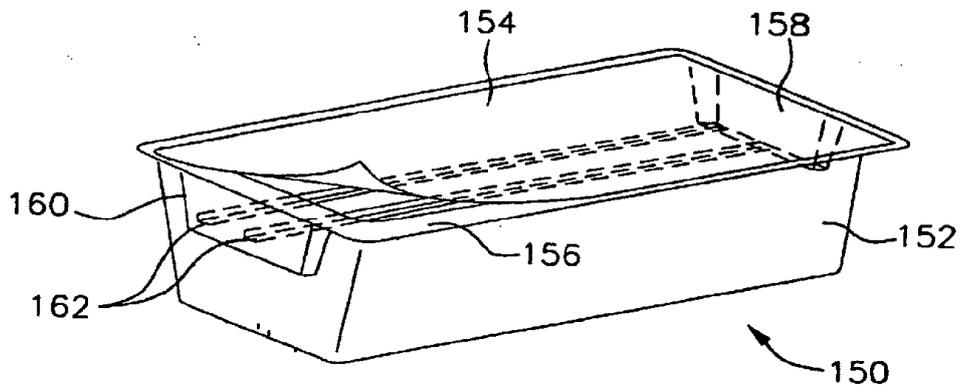


FIG.9

FIG. 10



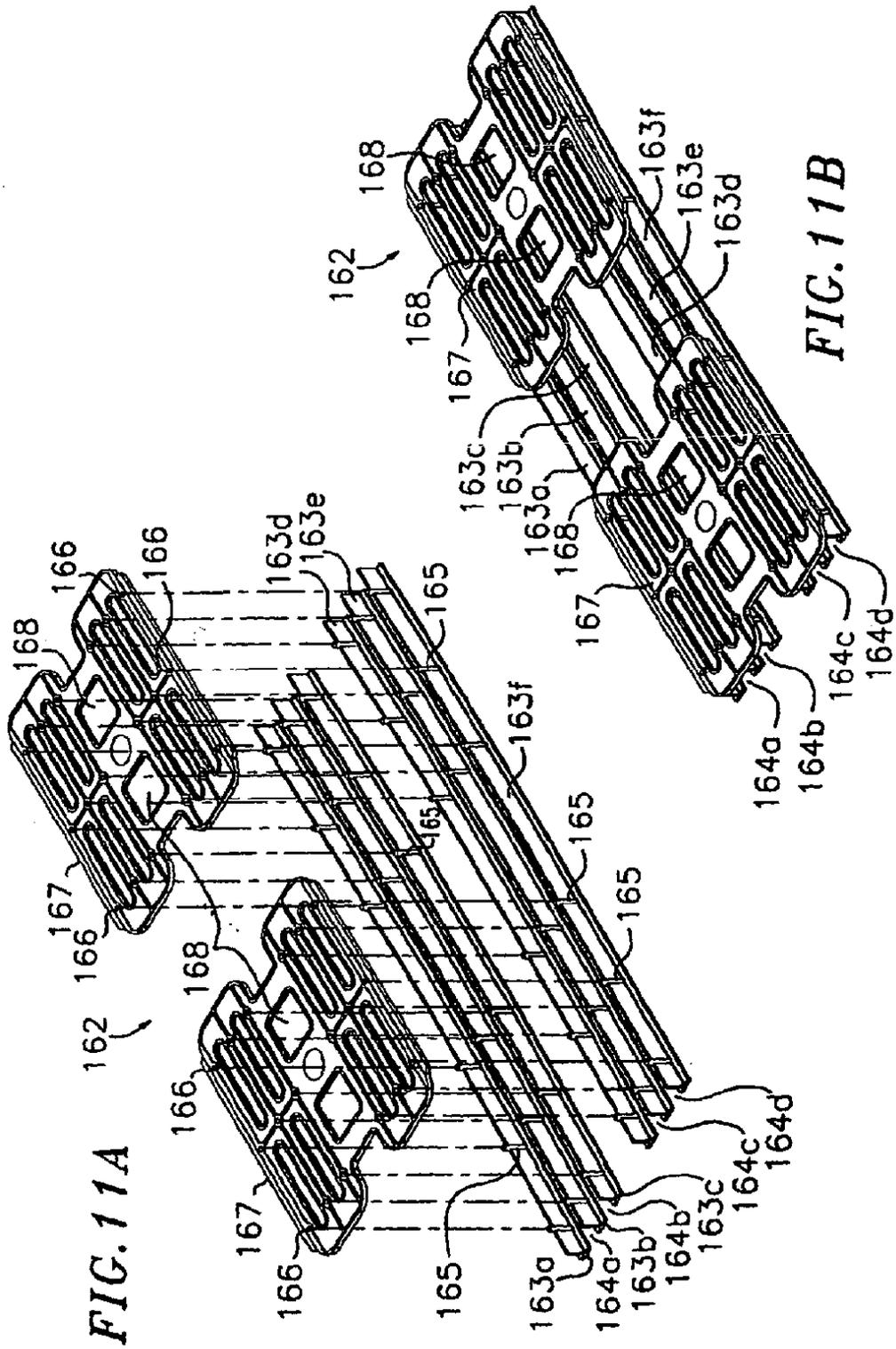


FIG. 12A

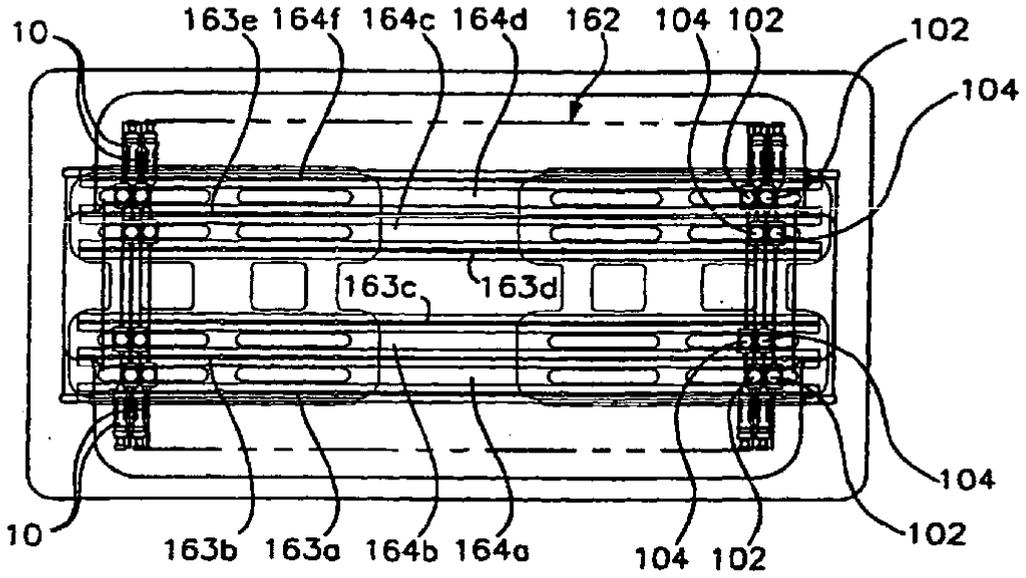


FIG. 12B

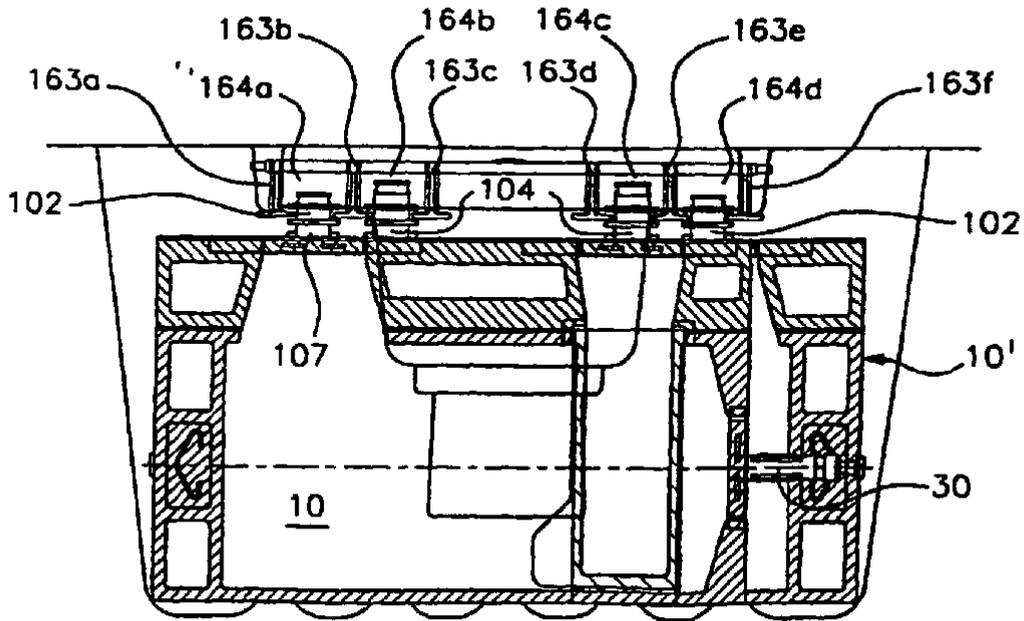
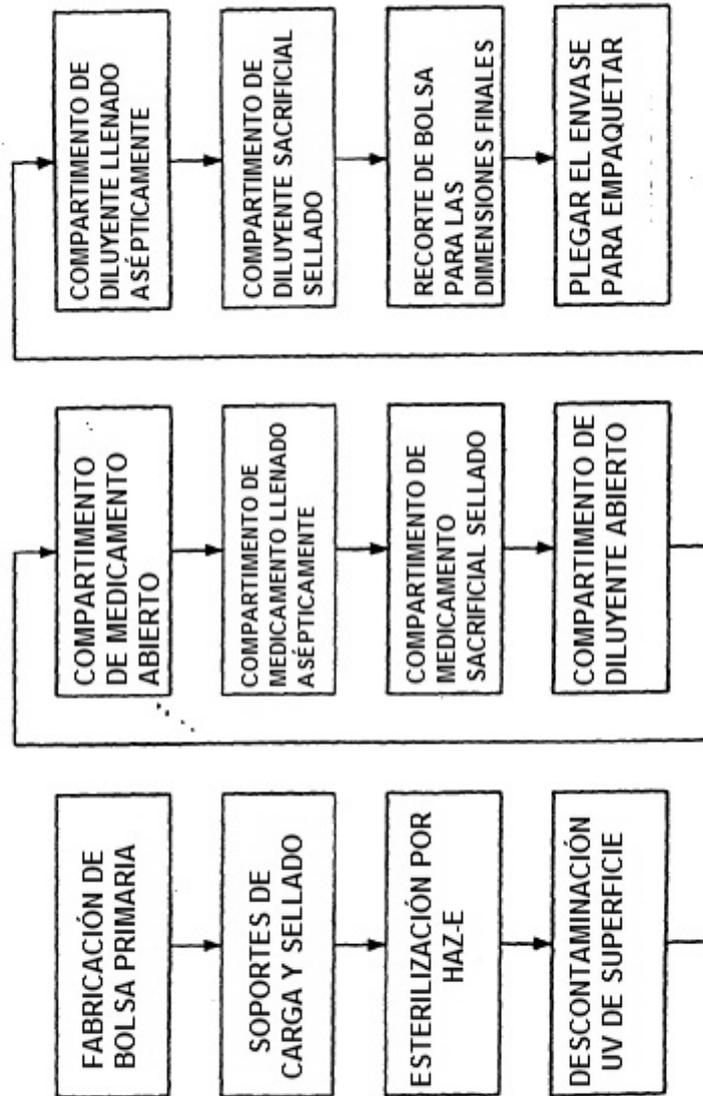


FIG.13



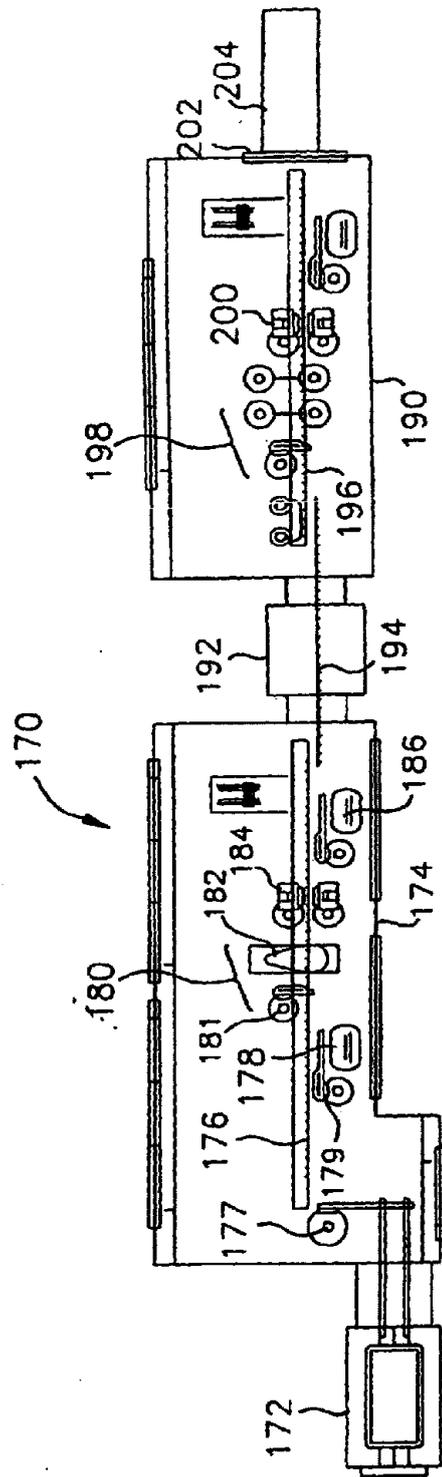


FIG.14

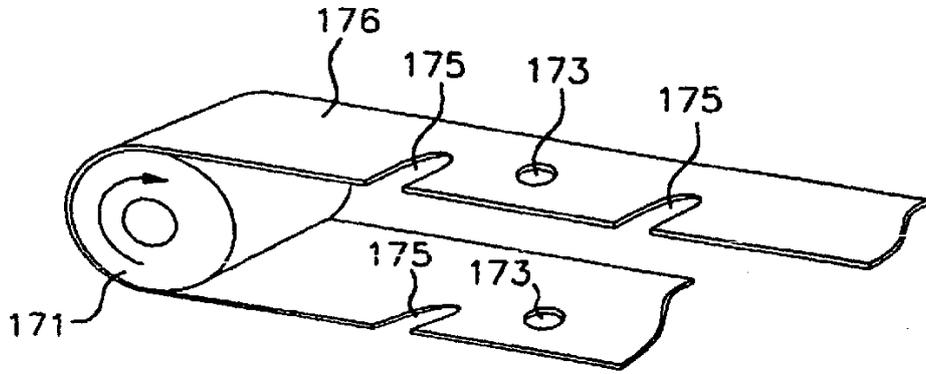


FIG. 15A

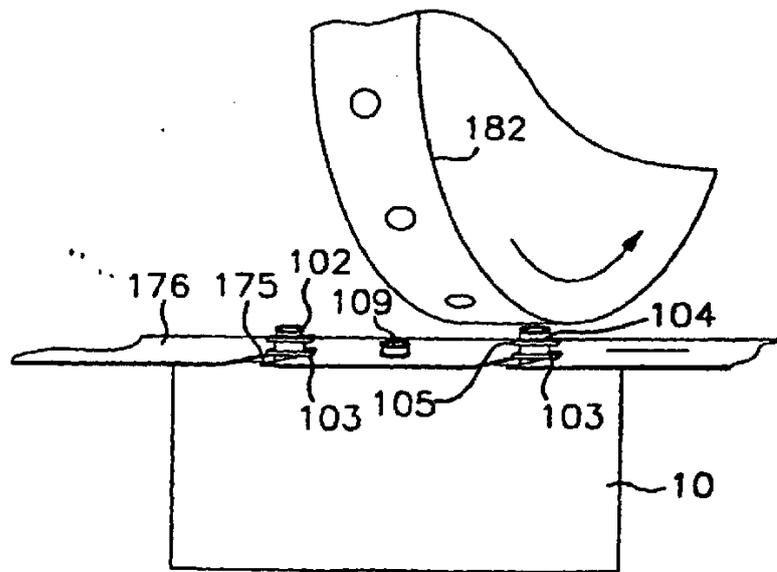


FIG. 15B

FIG. 16

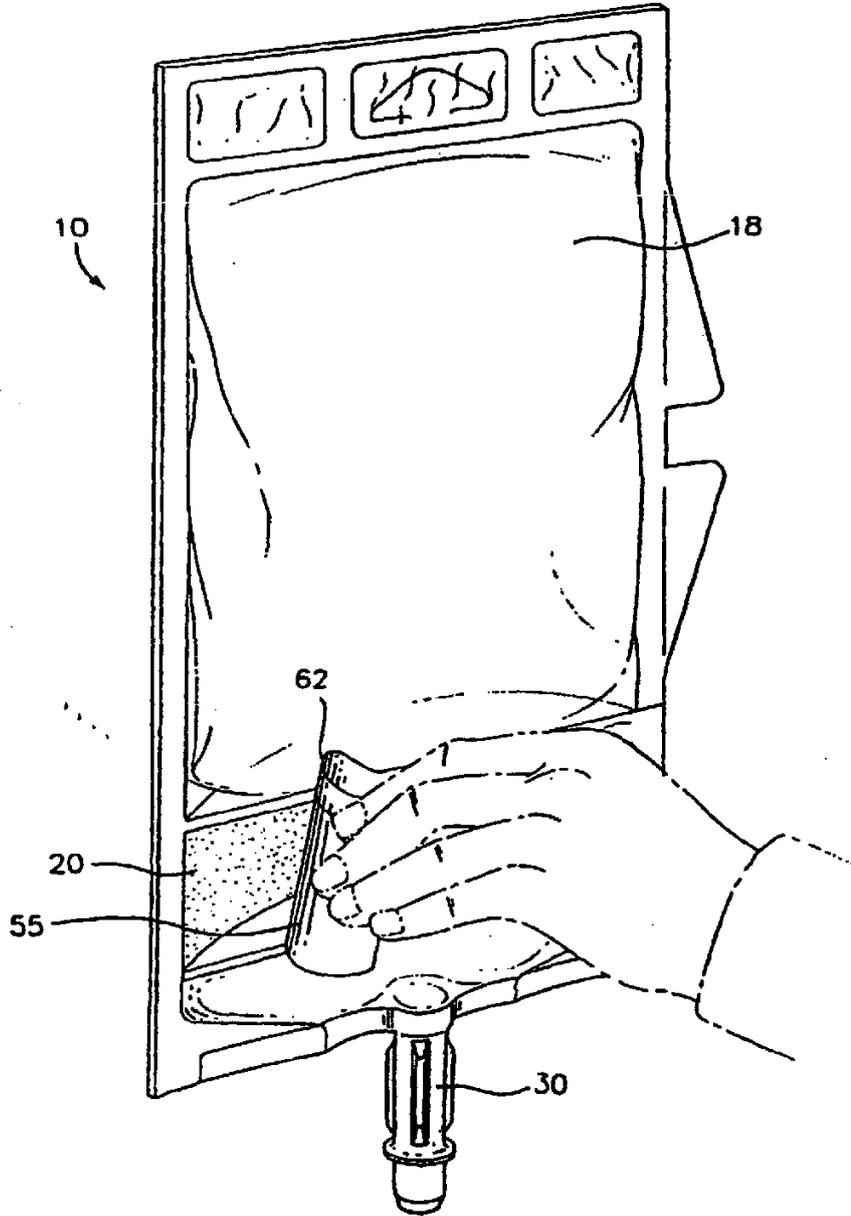


FIG. 17

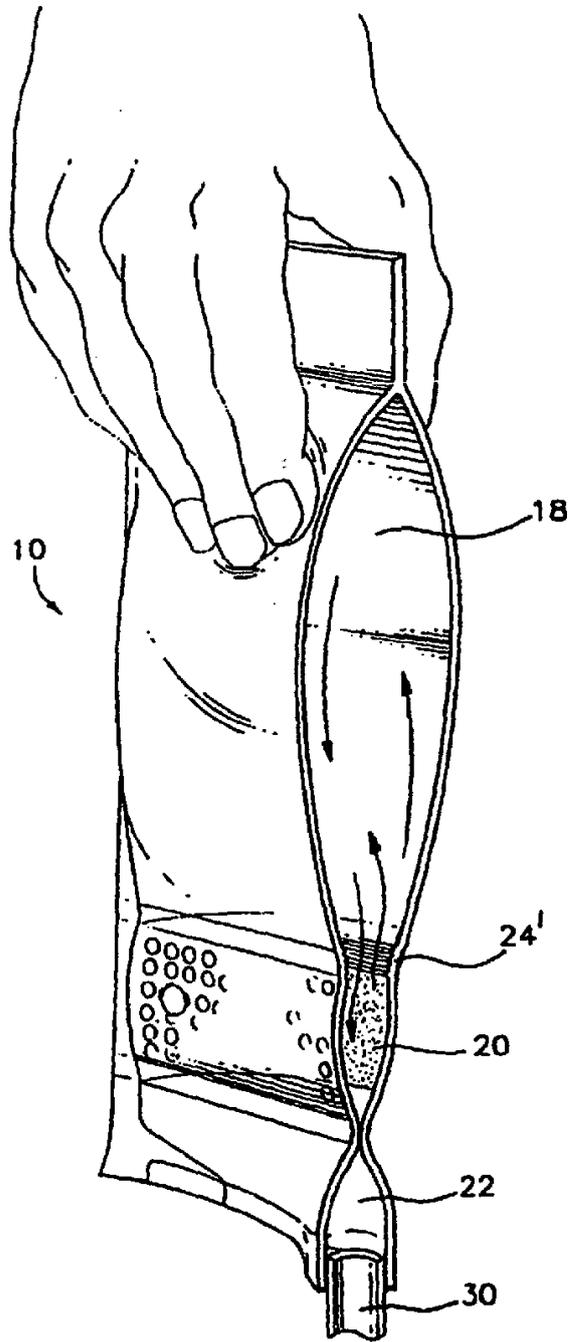
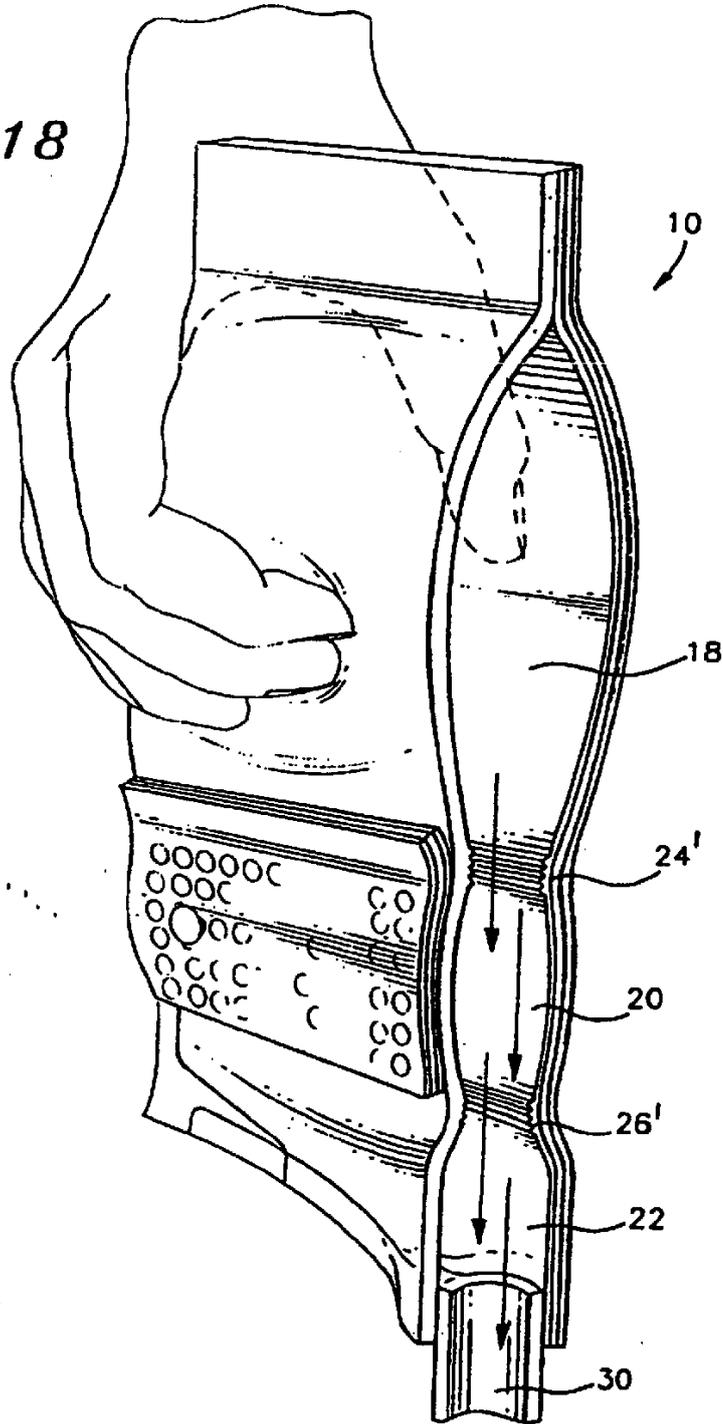


FIG. 18



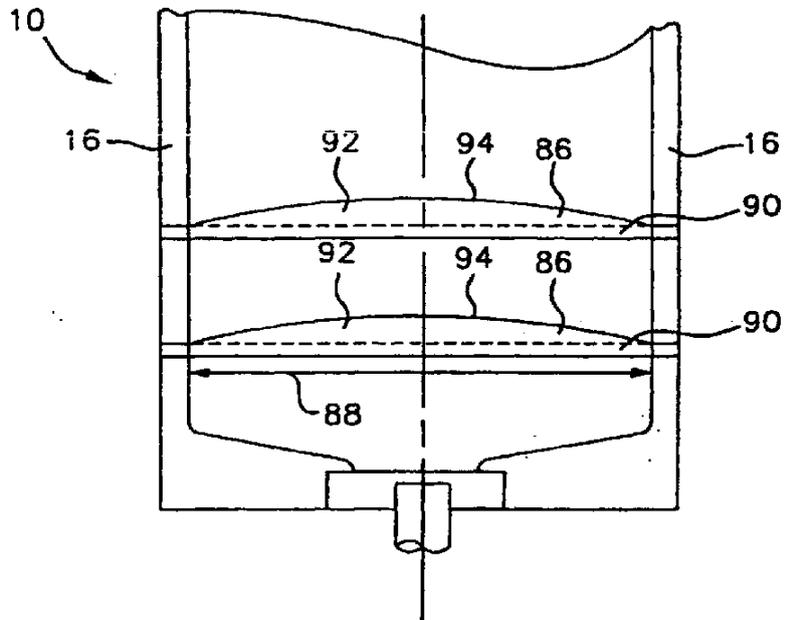


FIG. 19

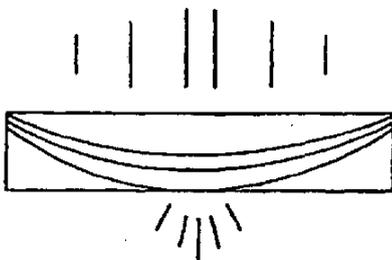


FIG. 20

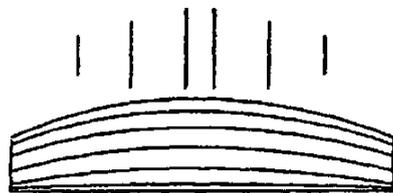


FIG. 21