

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 504 790**

51 Int. Cl.:

**B01L 3/00** (2006.01) **B23K 26/24** (2014.01)  
**B65D 75/30** (2006.01)  
**B29C 65/00** (2006.01)  
**B29C 65/08** (2006.01)  
**B29C 65/16** (2006.01)  
**B29C 65/18** (2006.01)  
**B29C 65/82** (2006.01)  
**B65B 9/04** (2006.01)  
**B65B 51/14** (2006.01)  
**B65B 51/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009 E 09792529 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2337666**

54 Título: **Bolsas que contienen fluidos con un intercambio reducido de gases y métodos para su preparación**

30 Prioridad:  
**15.09.2008 US 211095**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.10.2014**

73 Titular/es:  
**ABBOTT POINT OF CARE INC. (100.0%)  
104 East Windsor Center Drive  
East Windsor, NJ 08520, US**

72 Inventor/es:  
**ADE, RHONDA;  
BREEZE, STEVEN;  
POIRIER, PHILIPPE y  
DICKE, BILL**

74 Agente/Representante:  
**ZEA CHECA, Bernabé**

ES 2 504 790 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

Bolsas que contienen fluidos con un intercambio reducido de gases y métodos para su preparación

## 5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

[0001] La invención se refiere a una bolsa que contiene un fluido.

10

Antecedentes de la técnica

[0002] En el área de la toma de muestras de sangre de pacientes usando diversas tecnologías de detección, es bien sabido que los sensores se deben calibrar de forma correcta si se quiere que la medición a realizar tenga el grado de precisión deseado. Desarrollos recientes en diagnóstico clínico han dado lugar al desarrollo de sistemas de ensayo unitarios en los que se incluye un sensor en un dispositivo que se usa para un único grupo de ensayos y a continuación se descarta. Estos dispositivos se usan normalmente junto con un lector que es capaz de interactuar con el dispositivo. Las interacciones incluyen la extracción de una señal de cada sensor, y opcionalmente el control del movimiento de los fluidos dentro del dispositivo, por ejemplo, la colocación de la muestra y de un fluido de calibración con respecto al sensor. Una descripción de uno de dichos sistemas, denominado en el presente documento como sistema i-STAT™, se encuentra en la patente de Estados Unidos nº 5.096.669 (la patente 669), que es de propiedad conjunta.

[0003] Una característica clave de estos sistemas de detección es que los dispositivos se fabrican y se envían a los clientes de forma regular. No obstante, el tiempo entre la fabricación y el uso del dispositivo puede ser de varios meses. Como consecuencia, los dispositivos se fabrican con un etiquetado que indica la vida útil disponible en una serie de condiciones determinadas, por ejemplo, seis meses con refrigeración, y dos semanas a temperatura ambiente, entre otras combinaciones de condiciones de almacenamiento.

[0004] Existen varias razones por las que la vida útil de un sensor determinado puede estar limitada, incluyendo pero no limitado a la estabilidad del sensor y la estabilidad del fluido de calibración. Con respecto al fluido de calibración, es importante que la concentración del analito de calibración (por ejemplo, concentración de iones de potasio, presión parcial de dióxido de carbono, entre otros), no varíe durante el almacenamiento. Una solución a este problema es almacenar los fluidos de calibración en un recipiente de vidrio hermético, o ampolla. En un recipiente hermético, las paredes del recipiente no permiten el intercambio de gases o líquidos. No obstante, cuando los dispositivos están diseñados para un uso conveniente, por ejemplo, en la cabecera o en el punto del ambiente de pruebas de atención médica, el uso de un recipiente de almacenamiento de vidrio puede ser poco práctico. La falta de practicidad puede estar relacionada con la fragilidad y problemas de envasado de un elemento de vidrio en una carcasa de prueba, por ejemplo, un cartucho de prueba de un solo uso. Como consecuencia, para modificar el sellado se han usado bolsas de papel de aluminio con capas plásticas. Por ejemplo, la patente 669 desvela envases de calibración que están fabricados con papel de aluminio revestido de plástico que tienen un sello perimetral. Específicamente, dos porciones del papel de aluminio revestido de plástico con caras del plástico en contacto están selladas juntas para formar un recinto que contiene una fase líquida y una fase gaseosa. Aquí, el sello perimetral se forma mediante la aplicación de calor suficiente para fundir el plástico y presión suficiente para formar un sello perimetral plástico contiguo. Dentro del recinto (o bolsa), la fase líquida comprende un fluido de calibración, por ejemplo, una mezcla acuosa tamponada que contiene concentraciones conocidas de los analitos a someter a ensayo, incluyendo, por ejemplo, sodio, glucosa, y lactato, entre otros. La fase gaseosa en la bolsa puede ser, por ejemplo, aire o una composición gaseosa deseada, por ejemplo, el 5 % de dióxido de carbono, el 20 % de oxígeno y el 75 % de nitrógeno. La fase gaseosa, o los gases disueltos en la fase líquida, también pueden actuar como agente de calibración, por ejemplo, para la detección de gases en sangre de las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono, pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub>, respectivamente.

[0005] Con respecto a la construcción de la bolsa, la elección del papel de aluminio, por ejemplo, rollo de aluminio de ~40 µm, está determinada por sus propiedades de barrera, es decir, la resistencia al transporte de gases, vapores y líquidos. Los papeles de aluminio también se seleccionan preferentemente para minimizar las picaduras. Para identificar taras por picaduras se conocen bien diversos medios de inspección ópticos. La capa plástica sirve como medio para proporcionar un sello y también proteger al fluido del contacto directo con el papel metálico, que puede provocar la degradación de uno o más de los componentes del fluido de calibración.

[0006] Aunque el papel de aluminio por lo general es una barrera eficaz, diversos gases, por ejemplo, oxígeno, dióxido de carbono y vapor de agua son solubles en plásticos en diferentes grados y también pueden permear la matriz plástica a una velocidad determinada. Esta velocidad será una función de la temperatura y la presión, la composición química del plástico, el disolvente a partir del cual se moldea, y la densidad del material de moldeo.

[0007] Cuando se usa un gas específico para la calibración, por ejemplo, una presión parcial conocida de dióxido

de carbono ( $p\text{CO}_2$ ) para calibrar un sensor de  $p\text{CO}_2$ , es preferible que el sello tenga una baja permeabilidad y solubilidad para la  $p\text{CO}_2$ . Las dimensiones de la carcasa en la que se ha de alojar la bolsa que contiene el fluido, no obstante, pueden imponer restricciones en cuanto a las dimensiones del sello.

5 **[0008]** En la patente 669 se muestra el alojamiento de una bolsa en una pequeña carcasa de plástico. En ese documento la bolsa se asienta en una base de plástico con una estructura de púa capaz de perforar la bolsa. La bolsa se mantiene en su sitio mediante una cinta adhesiva de doble cara unida a una cubierta de plástico. La cubierta de plástico tiene una paleta flexible directamente encima y alineada con la bolsa. Cuando se aplica una fuerza a la paleta, presiona la bolsa contra la púa, rompiendo la bolsa y liberando el fluido de calibración para que  
10 fluya a través de un conducto y en contacto con una serie de sensores.

**[0009]** Una consideración adicional, cuando sea posible, es minimizar el intercambio de gases a través del sello minimizando la fuerza impulsora, es decir, la diferencia en la presión y concentración del analito en cualquiera de los dos lados del sello. Una temperatura reducida también puede reducir el intercambio de gases, sin embargo este  
15 enfoque se debe usar con criterio, puesto que la congelación de un fluido acuoso dentro de una bolsa puede dar lugar a efectos poco deseables tales como la ruptura del sello. En consecuencia, la refrigeración es una solución de compromiso útil.

**[0010]** Con respecto a otras técnicas, la patente de Estados Unidos nº 6.178.832 (de aquí en lo sucesivo patente  
20 832) describe una cámara de reactivo auto-contenida con fluidos que incluyen calibradores tonometrados en la que la pared de la cámara incluye múltiples capas de materiales y en la que al menos una capa es un material de vidrio delgado y flexible. Las paredes se extienden para formar un cuello de llenado sellado por calor y presión a lo largo de una línea de sellado por debajo de una línea de llenado, de modo que no quedan burbujas atrapadas en la cámara de reactivo.

25 **[0011]** La publicación de Estados Unidos nº 2006/0013744 desvela un contenedor flexible para un gas de referencia, para su uso en la calibración o el control de calidad de un aparato para determinar un parámetro gaseoso en un líquido fisiológico, tal como la sangre. El contenedor flexible está adaptado para albergar el gas de referencia a presión ambiente o próxima a presión ambiente.

30 **[0012]** La publicación de Estados Unidos nº 2006/0183216 desvela un contenedor para un reactivo líquido, en el que el contenedor tiene una pared externa y un miembro de perforación interno. Dicho contenedor está configurado para almacenar el líquido durante periodos de entre 6 y 18 meses con pérdida mínima del líquido en el interior, a menos que se rompa el contenedor. El contenedor está adaptado preferentemente para su uso con un dispositivo  
35 micro-fluido.

**[0013]** La publicación de Estados Unidos nº 2004/0222091 desvela un dispositivo diagnóstico que incorpora módulos de electrodos y de fluidos para realizar análisis químicos. El dispositivo consiste en una estructura similar a una tarjeta de plástico con conductos de fluido y un depósito sellado de fluidos contenido en una cavidad revestida  
40 de papel de aluminio. El depósito alberga un fluido de calibración que se usa para calibrar los electrodos.

**[0014]** Las bolsas convencionales que contienen fluidos del tipo descrito en la patente 669 han demostrado su éxito a nivel comercial para calibrar sensores de detección de sangre en donde las bolsas tienen una vida útil prolongada con refrigeración. No obstante, existe la necesidad de bolsas que contienen fluidos mejoradas que  
45 tengan una vida útil prolongada sin refrigeración, de manera que su contenido permanezcan sustancialmente inalterado con el almacenamiento prolongado a temperatura ambiente.

### Resumen de la invención

50 **[0015]** Por tanto, un aspecto general de la invención es proporcionar una bolsa que contiene fluidos que eludir o minimizar los problemas de tipo descrito previamente. En diversas realizaciones, la invención consiste en bolsas que contienen fluidos que tienen sellos con una baja permeabilidad y solubilidad para gases, por ejemplo,  $\text{CO}_2$  gaseoso. La permeabilidad y solubilidad reducidas se pueden conseguir, por ejemplo, empleando sellos de bolsa mejorados que están formados a partir de materiales sellantes que tienen una baja permeabilidad y solubilidad para gases, por  
55 ejemplo,  $\text{CO}_2$  gaseoso. En algunas realizaciones, las dimensiones del sello proporcionan una trayectoria larga y tortuosa con una sección transversal mínima, es decir, en la que la relación del área de la sección transversal a la altura de la longitud de la trayectoria es pequeña. La divulgación también se refiere a diversos procesos para la formación de dichas bolsas que contienen fluidos.

60 **[0016]** La invención se refiere a una bolsa que contiene fluidos. De acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una primera y una segunda láminas opuestas, y un fluido dispuesto entre la primera y segunda láminas opuestas, en la que la primera lámina y la segunda láminas tienen un sello perimetral sustancialmente impermeable a líquidos y a gases, al menos una fracción de la misma que tiene una anchura de sello inferior a 4 mm aproximadamente, y en la que el sello proporciona un valor de  $\Delta p\text{CO}_2$  en la Ensayo de integridad de la bolsa, como  
65 se define en el presente documento, inferior a 10 mm de Hg aproximadamente. Además de tener un sello

sustancialmente impermeable a líquidos y a gases, la bolsa que contiene fluidos preferentemente tiene una desviación estándar de resistencia a la rotura inferior al 12 %. Dichas bolsas son particularmente adecuadas para su uso en un cartucho de un solo uso que contiene al menos un sensor, en el que el cartucho se usa junto con un lector para medir un analito en una muestra, por ejemplo, una muestra de sangre.

5

**[0017]** La primera lámina y la segunda lámina opcionalmente están plegadas en un patrón ondulante que tiene una pluralidad de dobleces. En un aspecto preferido, la primera lámina incluye una primera capa de papel de aluminio y una primera capa plástica, y la segunda lámina incluye una segunda capa de papel de aluminio y una segunda capa plástica. La bolsa comprende un reborde de sello plástico interior dispuesto en el borde interior del sello perimetral.

10

**[0018]** En un aspecto, la primera lámina incluye una primera capa de papel de aluminio y una primera capa plástica, y la segunda lámina incluye una segunda capa de papel de aluminio y una segunda capa plástica, y el sello perimetral comprende una tercera capa plástica dispuesta entre el primer y segundo papel de aluminio y que tiene un espesor medio inferior al espesor combinado de la primera y segunda capas plásticas. La tercera capa plástica, por ejemplo, opcionalmente tiene un espesor medio que es de al menos un 25 % inferior aproximadamente, por ejemplo, al menos un 50 % inferior aproximadamente que el espesor combinado de la primera y segunda capas plásticas. En realizaciones preferidas, la primera y segunda capas plásticas comprenden plástico seleccionado del grupo que consiste en Primacor, cloruro de polivinilo, polietileno y laca a base de nitrocelulosa, urea y resinas acrílicas. En una realización, la primera lámina incluye una primera capa de papel de aluminio y una primera capa de laca, la segunda lámina incluye una segunda capa de papel de aluminio y una segunda capa de laca, y la primera y segunda capas de papel de aluminio se fusionan entre sí en el sello perimetral.

15

20

**[0019]** El sello perimetral preferentemente se forma mediante la aplicación de presión en un intervalo de entre 34,5 MN/m<sup>2</sup> aproximadamente y 62,1 MN/m<sup>2</sup> aproximadamente y/o mediante la aplicación de calor en el intervalo de entre 200 °C aproximadamente y 500 °C aproximadamente. El sello perimetral opcionalmente tiene una anchura del perímetro de entre 1 mm aproximadamente y 2 cm aproximadamente y opcionalmente tiene una longitud del perímetro de entre 1 cm aproximadamente y 20 cm aproximadamente.

25

**[0020]** El fluido contenido en la bolsa puede variar, pero preferentemente es un fluido de calibración que contiene una concentración conocida de uno o más analitos, es un fluido de reactivo o es un fluido de lavado. La bolsa tiene un volumen de bolsa de entre 5 µl aproximadamente y 5 ml aproximadamente. El volumen líquido en la bolsa preferentemente está entre el 50 % aproximadamente y el 95 % aproximadamente, en base al volumen total de la bolsa, y el volumen de gas está entre el 5 % aproximadamente y el 50 % aproximadamente, en base al volumen total de la bolsa. El gas en fase gaseosa preferentemente comprende un gas de calibración que tiene una concentración o una presión parcial conocidas de uno o más gases. El gas en fase gaseosa opcionalmente es aire ambiental.

30

35

**[0021]** En una realización preferida, el sello perimetral incluye una o más regiones corrugadas. La una o más regiones corrugadas preferentemente comprenden múltiples anillos de corrugación concéntricos.

40

**[0022]** El sellado preferentemente comprende la aplicación de calor y/o presión a la primera lámina y segunda lámina. En otro aspecto, el sellado comprende soldadura ultrasónica o soldadura láser. Opcionalmente, la primera lámina y la segunda lámina están plegadas en un patrón ondulante que tiene una pluralidad de dobleces. La primera lámina incluye una primera capa de papel de aluminio y una primera capa de plástico, y la segunda lámina incluye una segunda capa de papel de aluminio y una segunda capa de plástico, y la etapa de sellado comprende la fusión de la primera capa de plástico sobre la primera lámina con la segunda capa de plástico sobre la segunda lámina de manera que se forma un reborde de sello plástico interior. El reborde de sello plástico interior impide sustancialmente que el líquido de calibración entre en contacto con cualquiera de la primera y la segunda capa de papel de aluminio, o con ambas.

45

50

**[0023]** En una realización preferida, la invención se refiere a una bolsa que comprende un sello sustancialmente hermético a gases formado con papel de aluminio revestido de plástico, que comprende dos porciones de papel de aluminio revestido de plástico con las caras de plástico en contacto en donde las porciones adyacentes están selladas juntas para aislar una primera fase de una segunda fase. El sello se forma mediante la aplicación de calor y presión suficientes para fundir el plástico y formar un sello de plástico, por lo que el calor y la presión se aplican mediante un elemento de corrugación que produce una o más regiones sellantes en las que el espesor medio del plástico en la región corrugada es inferior al espesor combinado inicial de los dos revestimientos de plástico, y por lo que el transporte de gases entre dicha primera fase y dicha segunda fase a través de dicho sello de plástico es sustancialmente inferior que en un sello en el que el plástico no se corruga durante el sellado. Preferentemente, el método se lleva a cabo con el papel de aluminio sobre un carrete. Opcionalmente, la presión se aplica con una plantilla que corruga el papel de aluminio. El calor y la presión opcionalmente se aplican con soldadura ultrasónica.

55

60

**[0024]** En una realización preferida, la invención se refiere a una bolsa de papel de aluminio revestido de plástico sustancialmente hermética a gases con un sello perimetral, que comprende dos porciones de papel de aluminio revestido de plástico con las caras de plástico en contacto y selladas juntas para formar un recinto que contiene una

65

fase líquida y una fase gaseosa. El sello perimetral se forma mediante la aplicación de calor y presión suficientes para fundir el plástico y formar una capa perimetral de plástico, en la que la presión se aplica mediante un elemento de corrugación que produce una o más regiones sellantes perimetral en las que el espesor medio del plástico en el sello perimetral en las regiones corrugadas es sustancialmente inferior al espesor combinado inicial de los dos revestimientos de plástico.

**[0025]** En una realización preferida, la invención se refiere a una bolsa que comprende un sello sustancialmente hermético a gases formado con papel de aluminio revestido de plástico, que comprende: dos porciones de papel de aluminio revestido de plástico con las caras de plástico en contacto en las que las porciones adyacentes están selladas juntas para aislar una primera fase de una segunda fase, en las que el sello se forma mediante la aplicación de soldadura ultrasónica suficiente para fundir el plástico y formar un sello de plástico. La soldadura ultrasónica produce una o más regiones sellantes de plástico en las que el espesor medio del plástico en la región sellante es sustancialmente inferior al espesor combinado inicial de los dos revestimientos de plástico, y en las que el transporte de gases entre dicha primera fase y dicha segunda fase a través de dicho sello de plástico es sustancialmente inferior al de un sello en el que el espesor de plástico es sustancialmente el espesor combinado de dos revestimientos de plástico.

**[0026]** En una realización preferida, la invención se refiere a una bolsa de papel de aluminio revestido de plástico sustancialmente hermética a gases con un sello perimetral, que comprende dos porciones de papel de aluminio revestido de plástico con las caras de plástico en contacto y selladas juntas para formar un recinto que contiene una fase líquida y una fase gaseosa, en la que dicho sello perimetral se forma mediante la aplicación de una soldadura ultrasónica para fundir el plástico y formar una capa perimetral plástica contigua, y forzar a una porción del plástico desde la región sellante hacia al menos una porción del perímetro del recinto, por lo que el espesor medio del plástico en el sello perimetral es inferior al espesor combinado inicial de los dos revestimientos de plástico.

**[0027]** En una realización preferida, la invención se refiere a una bolsa que comprende un sello sustancialmente hermético a gases formado con un papel de aluminio revestido de plástico, que comprende dos porciones de papel de aluminio revestido de plástico con las caras de plástico en contacto, en donde porciones adyacentes están selladas juntas para aislar una primera fase de una segunda fase. El sello se forma mediante la aplicación de una energía de soldadura suficiente para retirar sustancialmente el plástico de la región sellante y fundir el papel de aluminio y formar un sello de metal a metal en dicha región sellante. La energía de soldadura preferentemente se suministra mediante energía ultrasónica o energía láser.

### Breve descripción de los dibujos

**[0028]** Las nuevas características y ventajas de la presente invención se comprenderán mejor en referencia a la descripción detallada de las siguientes realizaciones preferidas leídas junto con los dibujos acompañantes.

La Figura 1 ilustra un diseño esquemático para un proceso automatizado de formación, llenado y sellado para llenar y sellar bolsas que contienen fluidos.

La Figura 2 ilustra una vista en sección transversal de dos piezas de papel de aluminio sellante a medida que se introducen en el sistema automatizado de sellado de la bolsa que contiene fluidos mostrado en la Figura 1.

La Figura 3 ilustra una plantilla de sellado convencional de una bolsa que contiene fluidos.

La Figura 4 ilustra una vista superior de una bolsa que contiene fluidos sellada de forma convencional, que muestra las zonas de sellado.

La Figura 5 ilustra una micrografía de una sección transversal de una región sellante de una bolsa que contiene fluidos después del sellado como se describe en la patente de Estados Unidos nº 5.096.669.

Las Figuras 6A-6B ilustran micrografías de una sección transversal de regiones sellantes para dos bolsas que contienen fluidos después del sellado de acuerdo con realizaciones ilustrativas de la presente invención.

Las Figuras 7A-7C y 7E ilustran una vista superior, una primera vista en perspectiva, una vista lateral, y una segunda vista en perspectiva, respectivamente, de una bolsa que contiene fluidos fabricada usando el sistema mostrado en la Figura 1 de acuerdo con una realización ilustrativa de la presente invención, y la Figura 7A ilustra diversas dimensiones variables en un proceso de fabricación de las bolsas que contienen fluidos de acuerdo con una realización ilustrativa de la presente invención. La Figura 7D ilustra una bolsa que contiene fluidos sellada de forma convencional.

La Figura 8 ilustra una vista en sección transversal de una plantilla de sellado.

La Figura 9 ilustra un primer plano de una vista en sección transversal de una región de corrugación de la plantilla de corrugación que se muestra en la Figura 8.

La Figura 10 ilustra otro primer plano de una vista en sección transversal de una región de corrugación con un papel de aluminio sellante inferior 2 colocado contra la plantilla de corrugación inferior.

Las Figuras 11A y 11B ilustran un recipiente de almacenamiento para el control de gases usado para almacenar bolsas que contienen fluidos en un entorno de gases controlados durante un período de tiempo prolongado a una temperatura controlada.

La Figura 12 ilustra un despiece del recipiente de almacenamiento para el control de gases como se muestra en las Figuras 11A y 11B.

La Figura 13 se ilustra un sistema de soldadura ultrasónico.

La Figura 14 es una micrografía de una sección transversal de una región sellante de una bolsa que contiene fluidos fabricada de acuerdo con un sistema de soldadura ultrasónico con Primacor localizado entre las capas de papel de aluminio sellante superior e inferior de la bolsa que contiene fluidos.

5 La Figura 15A es una micrografía de una sección transversal de otra región sellante de una bolsa que contiene fluidos fabricada de acuerdo con un sistema de soldadura ultrasónico con Primacor localizado entre las capas de papel de aluminio sellante superior e inferior de la bolsa que contiene fluidos. La Figura 15B es un primer plano de una vista en sección transversal de una región de la Figura 15A.

10 La Figura 16 es una micrografía de una sección transversal de una región sellante de una bolsa que contiene fluidos fabricada de acuerdo con un sistema de soldadura ultrasónico con laca localizada entre dos capas de papel de aluminio sellante de la bolsa que contiene fluidos.

La Figura 17 es un primer plano de una parte de la sección transversal mostrada en la Figura 16.

La Figura 18 ilustra un sistema de soldadura láser.

15 La Figura 19 es una micrografía de una sección transversal de una región sellante de una bolsa que contiene fluidos fabricada usando soldadura láser con Primacor localizado entre dos capas de papel de aluminio sellante de la bolsa que contiene fluidos.

La Figura 20A es una micrografía adicional de una sección transversal de una región sellante de una bolsa que contiene fluidos fabricada usando soldadura láser con Primacor localizado entre dos capas de papel de aluminio sellante de la bolsa que contiene fluidos. La Figura 20B es un primer plano de la Figura 20A.

20 La Figura 21 tabula diversos parámetros y factores de mejora de varios diseños del sello de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

La Figura 22 es una gráfica del factor de mejora tabulado en la Figura 21 para cada uno de los diversos diseños de sello de acuerdo con varias realizaciones de la presente invención.

25 La Figura 23 ilustra una gráfica de los datos de la presión de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) frente al tiempo para dos grupos de bolsas que contienen fluidos almacenadas a 50 °C durante un período de 180 días aproximadamente, en la que un primer grupo de bolsas que contienen fluidos se ha sellado de forma convencional, y en la que un segundo grupo de bolsas que contienen fluidos se ha sellado de acuerdo con la presente invención.

30 La Figura 24 ilustra una gráfica de los datos de resistencia a la rotura en comparación con la variabilidad de la resistencia a la rotura para el primer grupo de bolsas que contienen fluidos y el segundo grupo de bolsas que contienen fluidos.

La Figura 25 ilustra un primer plano de una vista en sección transversal de una región de corrugación de la plantilla de corrugación.

### 35 Descripción detallada de las realizaciones preferidas

**[0029]** Ahora se describirán diversas características de las realizaciones preferidas con referencia a los dibujos de las Figuras, en las que las partes análogas están identificadas con los mismos caracteres de referencia.

### 40 Introducción

**[0030]** Ahora se describirá la presente invención en términos de realizaciones útiles para el sistema de detección de sangre i-STAT. No obstante, como reconocerán los expertos en la materia, la presente invención tiene una aplicabilidad amplia a otros sistemas similares, usados tanto en entornos clínicos como no clínicos, incluyendo, pero no limitado a, la detección de la calidad del agua. Una descripción exhaustiva del sistema i-STAT se encuentra en las siguientes patentes de propiedad conjunta: patentes de Estados Unidos nº 5.096.669, 5.112.455, 5.200.051, 5.614.416, 6.030.827, 6.438.498, 6.750.053, y 7.263.501.

50 **[0031]** El sistema i-STAT comprende un lector manual que funciona con una serie de cartuchos desechables de un solo uso. Cada cartucho tiene un chip de silicio con una serie de sensores electroquímicos que se pueden usar para determinar la concentración de diversos analitos tales como, por ejemplo, sodio, potasio, glucosa, creatinina, pH, oxígeno, dióxido de carbono, troponina I, péptido B-natriurético y similares.

55 **[0032]** Cada cartucho i-STAT también tiene una bolsa de papel de aluminio herméticamente sellada que contiene un fluido que se usa durante el proceso de análisis, por ejemplo, el proceso de ensayo, para proporcionar la calibración, para reaccionar con la muestra, o como fluido de lavado. Cuando el fluido se usa para la calibración, la bolsa se rompe en la primera etapa por medio de una fuerza generada por el lector. A continuación el fluido fluye a través de un conducto y entra en contacto con los sensores. Los sensores, que están en contacto eléctrico con el lector, generan una señal de calibración que se registra en el lector. En la segunda etapa se fuerza el paso de una muestra de sangre a través del conducto, desplazando el fluido de calibración, y se registran las señales procedentes de los sensores en contacto con la muestra de sangre. En base a la concentración conocida del analito en el fluido de calibración, el lector puede calcular la concentración desconocida del analito en sangre por medio de un algoritmo que usa las dos señales.

65 **[0033]** Las bolsas que contienen fluidos fabricadas de acuerdo con una realización ilustrativa ofrecen la ventaja de

simplificar el transporte y almacenamiento del producto para hospitales y otros usuarios. De acuerdo con una realización ilustrativa, durante la formación de las bolsas se emplean técnicas avanzadas de sellado de bolsas. En una realización preferida, láminas opuestas de material, por ejemplo, papel de aluminio, se sellan entre sí para así fusionarlas juntas y formar una interfaz sustancialmente impermeable a líquidos y a gases en su perímetro. Los ejemplos de procesos de sellado adecuados incluyen la corrugación térmica, corrugación por presión, corrugación por calor y presión, soldadura ultrasónica, soldadura de metal contra metal y soldadura láser, entre otras técnicas de sellado de la bolsa.

**[0034]** Los expertos en la materia reconocerán que la integridad de la bolsa resultante depende directamente de la integridad del fluido, por ejemplo, el fluido de calibración. Esto significa que el fluido debe permanecer sustancialmente invariable entre el momento en que se fabrica y se sella dentro de la bolsa y el momento en el que se usa, por ejemplo, en un ensayo. Este intervalo de tiempo puede ser de varios meses. Como consecuencia, el sellado de la bolsa es crucial para su integridad.

#### 15 Formación y sellado de una bolsa convencional que contiene fluidos

**[0035]** Como se muestra en la Figura 2, cada papel de aluminio sellante 2a, 2b comprende una cara revestida de plástico 10, y una cara de papel de aluminio 8. De acuerdo con un método convencional, ilustrado en la Figura 3, la plantilla 4 comprende una porción inferior 4a, que generalmente tiene forma cóncava, y una porción superior 4b, que es plana. En este contexto, el término "cóncava" se emplea de forma general para referirse a una porción rebajada, que podría no ser de forma cóncava. Cualquiera o ambas de la porción inferior 4a y/o la porción superior 4b incluyen un elemento calefactor, 6a, 6b, respectivamente. Se forma una pieza de papel de aluminio sellante 2a de manera cóncava mediante la porción inferior 4a de la plantilla 4, con la cara revestida de plástico 10 del papel de aluminio 2a opuesta a la porción cóncava inferior 4a. La formación del papel de aluminio en una forma cóncava puede ser por medios neumáticos, o con un mandril de vacío, o mediante el uso de una prensa con una forma cóncava. El papel de aluminio 2a dispuesto en la región cóncava de la porción inferior 4a a continuación se llena parcialmente con el fluido 5 deseado (como se muestra en la Figura 3), por ejemplo, fluido de calibración, y el segundo papel de aluminio sellante 2b se coloca sobre la parte superior del papel de aluminio 2a con la cara revestida de plástico del papel de aluminio sellante 2b en contacto con el lateral revestido de plástico del papel de aluminio sellante 2a (como se muestra en las Figuras 2 y 3). A continuación se aplica la porción superior 4b de la plantilla 4 a las dos piezas de papel de aluminio sellante 2a, 2b para realizar el sellado, y se aplica calor y presión a las regiones perimetrales del papel de aluminio sellante 2a, 2b mediante los elementos calefactores 6a, 6b. Como consecuencia, las dos capas de plástico separadas 10a, 10b de los papeles de aluminio 2a, 2b, respectivamente, se funden juntas para formar un papel de aluminio 2a y papel de aluminio 2b que se funden entre sí en una única capa de plástico. El proceso avanza paso a paso de manera efectiva como sigue: (a) formación de un bolsillo en un primer papel de aluminio revestido de plástico, (b) deposición de un líquido en el bolsillo, (c) cobertura del bolsillo con un segundo papel de aluminio revestido de plástico con las caras de plástico que están en contacto entre sí, y (d) sellado del primer y segundo papel de aluminio revestido de plástico para formar un sello perimetral, en el que el sello perimetral se forma mediante la aplicación de calor y/o presión suficientes para producir el sello perimetral. La Figura 4 ilustra una vista superior de una bolsa que contiene fluidos 50 sellada de forma convencional, que muestra el área de sellado perimetral 52 (marcas rayadas). La Figura 7D ilustra una vista en perspectiva de una bolsa 50 similar.

**[0036]** La Figura 5 ilustra una micrografía de una sección transversal de una región sellante de una bolsa que contiene fluidos 100 después del sellado con una plantilla convencional 4, descrita anteriormente. Como se muestra, el papel de aluminio de la capa superior 2b está muy próximo a la capa de papel de aluminio inferior 2b, y las capas plásticas superior e inferior 10b, 10a, respectivamente, se han fundido la una a la otra para formar una sola capa continua de plástico 9. La micrografía muestra que la capa de sellado de plástico (constituida de las capas de plástico superior e inferior 10b, 10a, de la capa de papel de aluminio superior 2b y la capa de papel de aluminio inferior 2a, respectivamente) tiene un espesor sustancialmente uniforme en la región en la que se producirá el sellado. Como se ha descrito anteriormente, las bolsas que contienen fluidos de la invención tienen sellos que inhiben mejor el intercambio de gases desde el interior de la bolsa hacia el aire ambiental fuera de la bolsa.

#### Bolsas mejoradas que contienen fluidos

**[0037]** La invención se refiere a bolsas mejoradas que contienen fluidos que tienen sellos que son sustancialmente impermeable a líquidos y a gases. Para los fines de la presente especificación y reivindicaciones, un sello es "sustancialmente impermeable a líquidos y a gases" si produce un valor de  $\Delta p\text{CO}_2$  en un Ensayo de integridad de la bolsa, como se define a continuación, inferior a 10 mm de Hg. Son deseables bolsas que producen valores de  $\Delta p\text{CO}_2$  inferiores a 10 mm de Hg puesto que proporcionan una mayor vida útil de la bolsa frente a bolsas convencionales, en particular a temperatura ambiente.

**[0038]** Las bolsas se pueden formar, por ejemplo, mediante corrugación (por ejemplo, con calor y/o presión), soldadura ultrasónica, soldadura láser, y/o plegado de un material en una corrugación regular que comprende una o más dobleces de manera que el material retenga la forma prevista. En una realización preferida, la bolsa que contiene fluidos se sella mediante un proceso de corrugación en el que se aplican calor y presión para sellar papeles

de aluminio opuestos entre sí y formar un sello sustancialmente impermeable a líquidos y a gases. Preferentemente, el calor es suficiente para fundir el plástico y la presión es suficiente para forzar a una porción del plástico fundido desde la región sellante hacia el bolsillo, produciendo una estructura en la que el espesor medio del plástico en el sello perimetral es inferior al espesor inicial combinado de los dos revestimientos de plástico, preferentemente al  
5 menos un 25 % inferior, por ejemplo, al menos un 50 % inferior, al menos un 75 % inferior, al menos un 90 % inferior o al menos un 95 % inferior que el espesor combinado de los dos revestimientos de plástico antes del calentamiento.

**[0039]** Las Figuras 6A y 6B ilustran micrografías de la sección transversal de regiones sellantes de acuerdo con dos realizaciones ilustrativas de la invención. Estas micrografías se realizaron cortando a través de la bolsa y  
10 montándola en un bloque de resina y puliendo la superficie de forma que se pudiese registrar una imagen del sello. Específicamente, la resina, por ejemplo, Crystalbond™, se calienta (~250 °C) y se coloca con el componente en un molde. Después de enfriar, la resina preferentemente se pule, por ejemplo, primero con un papel de lija 800, progresivamente con compuestos abrasivos cada vez más finos, y por último con pulimento de diamante de 3 µm hasta que se produce una superficie ópticamente satisfactoria. Se ha comprobado que las imágenes de campo  
15 oscuro proporcionan un mejor detalle y se usa este método para las imágenes mostradas.

**[0040]** Como se muestra en la realización de la Figura 6A, el papel de aluminio sellante inferior 2a se ha sellado con el papel de aluminio sellante superior 2b usando la plantilla de corrugación 18 (véase Figura 8) para formar una región sellante de plástico reducida 12 (reducida en espesor), y formar un reborde de sello plástico interior 14, cuyo  
20 efecto neto, como se describe con mayor detalle a continuación, proporciona un sello sustancialmente impermeable a líquidos y a gases. En la realización de la Figura 6B, el papel de aluminio sellante inferior 2a se ha sellado con el papel de aluminio sellante superior 2b usando la plantilla de corrugación 18 (véase Figura 8) para formar una región sellante de plástico reducida 12 (reducida en espesor), y formar un reborde de sello plástico interior 14 así como un reborde de sello plástico exterior 16, para proporcionar un sello sustancialmente impermeable a líquidos y a gases.  
25 La realización de la Figura 6A se puede formar a partir de la realización de la Figura 6B, por ejemplo, recortando la bolsa (opcionalmente en la estación de troquelado 32, descrita a continuación con referencia a la Figura 1) en la región de la región sellante de plástico reducida para así retirar el reborde exterior 16.

**[0041]** La Figura 1 es un diseño esquemático para un proceso y sistema (sistema de sellado de la bolsa 150) automatizados de formación, llenado y sellado para llenar y sellar bolsas que contienen fluidos de acuerdo con una  
30 realización de la invención. De acuerdo con una realización preferida, los papeles de aluminio sellantes 2a, 2b incluyen papel de aluminio 8 con un espesor nominal que oscila entre 0,01 aproximadamente y 2,0 mm aproximadamente, y preferentemente entre 0,02 aproximadamente y 0,05 mm aproximadamente, y en la realización preferida 0,038 mm (0,0015 pulgadas). El papel de aluminio preferentemente también incluye una capa plástica 10  
35 formada sobre él y que tiene un espesor nominal de entre 0,005 aproximadamente y 0,5 mm aproximadamente, y preferentemente entre 0,01 aproximadamente y 0,05 mm aproximadamente, y en la realización preferida de 0,020 mm aproximadamente (0,0008 pulgadas).

**[0042]** El material plástico específico empleado en la capa plástica puede variar mucho. En algunas realizaciones  
40 ilustrativas, el plástico se selecciona entre cloruro de polivinilo (PVC), polietileno y polipropileno, por ejemplo, el revestimiento plástico Primacor™ de Dow Corning™. Durante su fabricación, la capa plástica 10 preferentemente se extruye sobre un rollo de papel de aluminio 8. Los expertos en la materia reconocerán que también se pueden usar otros papeles de aluminio revestidos, incluyendo, por ejemplo, aluminio recubierto con PVC o aluminio recubierto con polietileno. Además de usar aluminio para la capa de papel de aluminio, se pueden usar papeles de cobre o  
45 papeles de latón u otros papeles metálicos.

**[0043]** Como se muestra en la Figura 1, el sistema sellante 150 comprende varios componentes que incluyen la estación de desenrollado de formación de papel de aluminio 20, la estación de clasificación activa/pasiva (estación de clasificación) 22, la estación de formación 24, la estación de dispensación del fluido 25, la estación de  
50 desenrollado de la tapa de papel de aluminio 26, la estación de sellado 28, la estación de ahoyado 30, la estación de troquelado 32, y la estación de clasificación posterior 33. La estación de desenrollado de formación de papel de aluminio 20, que retiene y dispensa el papel de aluminio sellante inferior 2a, incluye ajustes para carretes de material de diversas anchuras, incluyendo rodillos guía, rodillos impulsores, y rodillos compensadores de caucho. La estación de clasificación 22, que permite el movimiento del papel de aluminio sellante 2a incluye un impulsor neumático sobre  
55 una mesa deslizante con un tope mecánico para la clasificación activa, y una clasificación pasiva de retorno por muelle para mantener una tensión constante sobre el papel de aluminio sellante 2a. La estación de clasificación 22 se puede ajustar tanto para la clasificación activa como pasiva. La estación de formación 24 forma el papel de aluminio neumáticamente en frío mediante la aplicación de aire a alta presión sobre una forma conformada (por ejemplo, plantilla de corrugación cóncava 18a, mostrada en la Figura 8) o mediante de formación mecánica.  
60 Cualquiera de los métodos forma el bolsillo en el que se dispensará el fluido en la estación de dispensación del fluido 25. La estación de dispensación del fluido 25 incluye una bomba y montajes controladores. De acuerdo con diversas realizaciones, se pueden usar entre 0,01 aproximadamente y 2,0 mm de fluido aproximadamente. En una realización preferida se usan entre 0,1 aproximadamente y 0,3 mm aproximadamente, preferentemente 0,16 mm de fluido aproximadamente, por ejemplo, en cada bolsillo se dispensa fluido de calibración, fluido de reacción o fluido de  
65 lavado.



**[0044]** La estación de desenrollado de la tapa de papel de aluminio 26 proporciona el papel de aluminio sellante superior 2b, e incluye ajustes para carretes de material de diversas anchuras y rodillos guía. Después de la estación de desenrollado de la tapa de papel de aluminio 26 está la estación de sellado 28, que forma parte de la plantilla de corrugación 18, incluye una placa superior refrigerada y una placa sellante superior calefactada (plantilla de corrugación plana 18b, mostrada en la Figura 8) y un controlador de temperatura. De acuerdo con realizaciones ilustrativas, la temperatura del sello depende del punto de fusión del plástico usado y normalmente está en el intervalo de 200 °C aproximadamente a 500 °C aproximadamente, por ejemplo, de 200 °C aproximadamente a 450 °C aproximadamente. Estos valores se obtienen fácilmente en los plásticos de la bibliografía. En una realización preferida que usa Primacor, es preferible usar una temperatura sellante de 300 a 400 °C aproximadamente y para la producción real de bolsas la temperatura se ajustó a 360 °C ± 5 ° C. La fuerza de sellado inicialmente es de forma preferente de 900 Newtons ± 50 N aproximadamente, con un incremento hasta una fuerza máxima de 6700 Newtons ± 230 N aproximadamente durante el ciclo de sellado. Opcionalmente, el sello perimetral se forma mediante la aplicación de presión en el intervalo de entre 34,5 mN/m<sup>2</sup> aproximadamente (5000 libras/pulgada<sup>2</sup>) a 62,1 mN/m<sup>2</sup> aproximadamente (9000 libras/pulgada<sup>2</sup>), y opcionalmente de 46,0 mN/m<sup>2</sup> aproximadamente (666 libras/pulgada<sup>2</sup>).

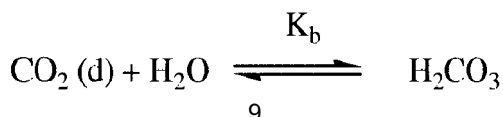
**[0045]** Los expertos en la materia reconocerán que el área del sello afectará a la fuerza aplicada deseada para obtener un sellado fiable. Esto se puede determinar sin experimentación indebida usando los métodos descritos en el presente documento. La estación de dispensación del fluido 28 también incluye preferentemente una celda de carga para controlar la fuerza de sellado.

**[0046]** El siguiente componente del sistema de sellado ilustrativo 150 es la estación de ahoyado 30. La estación de ahoyado 30 deforma mecánicamente un lateral de la bolsa de papel de aluminio sellada generando una indentación. La indentación preferentemente se encuentra en el centro del bolsillo de la bolsa que contiene fluidos 100 como se muestra en las Figuras 7A y 7B. Las Figuras 7A-7C ilustran una vista superior, una vista en perspectiva, y una vista lateral, respectivamente, de la bolsa que contiene fluidos 100 fabricada usando el sistema sellante 150. La Figura 7E proporciona una vista en perspectiva adicional que muestra un borde corrugado 101. (Para su comparación, la Figura 7D ilustra una bolsa que contiene fluidos sellada de forma convencional que carece del borde corrugado 101). Se puede usar un láser, no mostrado en la Figura 1, para medir las dimensiones de la indentación. En el cartucho i-STAT, el fin de la indentación es evitar el contacto prematuro del elemento de punción con la bolsa de papel de aluminio.

**[0047]** El sistema sellante ilustrativo 150 también incluye una estación de troquelado o corte 32, que actúa para cortar las bolsas que contienen fluidos 100 de los carretes de papel de aluminio. La estación de troquelado 32 puede incluir, por ejemplo, una mesa, guías, indicador de cuadrante, y tornillos de ajuste. Además, la estación de troquelado 32 puede incluir conductos de alimentación que pueden descargar las bolsas cortadas que contienen fluidos 100 a una cinta transportadora de descarga a una velocidad, por ejemplo, que oscila entre 10 aproximadamente y 100 ciclos por minuto aproximadamente, y normalmente a 30 ciclos por minuto aproximadamente. Cabe señalar que cuando la anchura del papel de aluminio puede acomodar más de una bolsa, la velocidad de producción se doblará, triplicará, etc. En el sistema sellante preferido 150, la anchura del papel de aluminio acomoda tres bolsas adyacentes. Después de la estación de troquelado 32 se encuentra la estación de clasificación posterior 33, que puede funcionar de una manera similar a la estación de clasificación 22.

**[0048]** De acuerdo con una realización preferida, como se muestra en la Figura 1, se usan dos porciones individuales de papel de aluminio sellante revestido de plástico 2a, 2b para fabricar la bolsa que contiene fluidos 100 (es decir, dos rollos separados de papel de aluminio sellante 2 se ponen en contacto y se fusionan el uno al otro). En otra realización, se usa una sola pieza de papel de aluminio sellante 2 para fabricar bolsas que contienen fluidos 100. De acuerdo con esta realización alternativa, por ejemplo, se puede plegar una única pieza de papel de aluminio sellante, y sus bordes opuestos se pueden sellar para formar una bolsa que contiene fluidos 100.

**[0049]** Se pueden realizar una o más etapas antes de la etapa de sellado, por ejemplo, las etapas de aplicación de líquido y sellado, en una atmósfera controlada con el fin de controlar la composición de la fase gaseosa resultante contenida en la bolsa. Por ejemplo, para este fin se puede emplear una campana con guantes. De forma adicional o alternativa, la composición química de la fase líquida se puede seleccionar para determinar sustancialmente la composición de la fase gaseosa después del sellado. Cuando sea posible, se prefiere esto último puesto que simplifica el proceso de fabricación general. Por ejemplo, se puede añadir una sal de bicarbonato al fluido y se puede almacenar en un contenedor de dispensación sellado sin espacio de cabeza. El fluido y la sal de bicarbonato combinados a continuación se pueden dispensar en el bolsillo y se pueden sellar rápidamente. Puesto que posteriormente el bicarbonato se equilibra con el aire en el pequeño espacio de cabeza en la bolsa, esto determinará la presión parcial de dióxido de carbono en el fluido y el espacio de cabeza. El equilibrio del bicarbonato es muy conocido y sigue la secuencia de reacción:





**[0050]** El proceso de formación de la bolsa descrito anteriormente se puede llevar a cabo en un formato esencialmente manual en el que la plantilla de formación del papel de aluminio se separa de la plantilla sellante, y la etapa de llenado se realiza por pipeteado manual. No obstante, se prefiere que el proceso sea automatizado, como se muestra en la Figura 1, que representa un sistema sellante automatizado a base de un carrete de una bolsa que contiene fluidos 150, en el que se introducen continuamente rodillos de papel de aluminio 2a, 2b en la forma, se llenan y se sellan. La automatización permite que el tiempo entre la etapa de dispensación del fluido y la etapa de sellado sea corto (por ejemplo, entre 1 segundo aproximadamente y 10 segundos aproximadamente) y controlado entre bolsa y bolsa.

**[0051]** La Figura 8 ilustra una vista en sección transversal de la plantilla de corrugación 18 de acuerdo con una realización ejemplar usada en la estación de dispensación y sellado de fluido 28, y la Figura 9 ilustra un primer plano de una vista en sección transversal de la región de corrugación de la plantilla de corrugación 18 como se muestra en la Figura 8. La plantilla de corrugación 18 incluye una plantilla de corrugación cóncava inferior 18a y una plantilla de corrugación plana 18b. Tal y como se muestra, el orificio de la plantilla de corrugación 34 acepta el papel de aluminio sellante inferior 2a, opcionalmente con la aplicación de vacío, a medida que pasa sobre la plantilla de corrugación cóncava inferior 18a por la estación de desenrollado de formación de papel de aluminio 20, la estación de clasificación 22 y la estación de formación 24. Un borde perimetral exterior del papel de aluminio sellante inferior 2a se asienta sobre la región de corrugación 36. La región de corrugación 36, que se muestra con mayor detalle en la Figura 9, incluye un borde de la región de corrugación interior 38, una región de corrugación plana 40, y un borde de la región de corrugación exterior 42. Tal y como se muestra, un borde angulado hacia dentro 39 separa el borde de la región de corrugación interior 38 y la región de corrugación plana 40. Durante el prensado, el borde angulado hacia dentro 39 facilita la migración hacia dentro del plástico fundido desde la región de la región de corrugación plana 40 hacia el borde de la región de corrugación interior 38. De forma adicional o alternativa, la región de corrugación puede incluir un borde angulado exterior (no mostrado) que separa la región de corrugación plana 40 del borde de la región de corrugación exterior 42, borde angulado exterior que facilita la migración hacia fuera del plástico fundido desde la región de la región de corrugación plana 40 hacia el borde de la región de corrugación exterior 42.

**[0052]** A pesar de que la Figura 8 ilustra la región de corrugación 36 como parte de la plantilla de corrugación cóncava inferior 18a, en otra realización (no mostrada), la región de corrugación es parte de la plantilla de corrugación superior, y la región perimetral de la plantilla de corrugación cóncava inferior es sustancialmente plana. En otro aspecto (no mostrado), tanto la plantilla de corrugación superior como inferior incluyen regiones de corrugación (es decir, ni la plantilla de corrugación superior ni la inferior incluyen una región sustancialmente plana en su periferia).

**[0053]** La Figura 10 ilustra la región de corrugación 36 con el papel de aluminio sellante inferior 2a colocado contra la plantilla de corrugación cóncava inferior 18a, y después de que el orificio 34 haya aceptado el papel de aluminio sellante 2a, pero antes de que el papel de aluminio sellante superior 2b y la plantilla de corrugación plana superior 18b se hayan prensado contra el papel de aluminio sellante inferior 2a y la plantilla de corrugación inferior 18a. Por último, se aplica fuerza presionando la plantilla de corrugación plana superior 18b y el papel de aluminio sellante superior 2b contra el papel de aluminio sellante inferior 2a y la plantilla de corrugación inferior 18a, preferentemente en presencia de calor (se puede calentar cualquiera de ellas o las dos plantillas de corrugación cóncava inferior 18a y/o plantilla de corrugación plana superior 18b) para formar la bolsa que contiene fluidos 100 corrugada. Como se ha indicado anteriormente, los laterales plásticos del papel de aluminio 2a, 2b preferentemente están frente a frente o en contacto entre sí de manera que el plástico del papel de aluminio 2a y el papel de aluminio 2b se funden el uno en el otro y migran hacia dentro y/o hacia fuera desde la región de corrugación plana 40 para formar rebordes de sellado plástico interiores y/o exteriores, respectivamente.

**[0054]** La anchura (W) de la región de corrugación plana 40 puede variar mucho. Se han probado diversas variaciones (A-H) de diferentes diseños para determinar el impacto que tiene la anchura de la región de corrugación plana 40 sobre la capacidad de la bolsa que contiene fluidos 100 para soportar la liberación de CO<sub>2</sub> gaseoso. En las Figuras 7A-7C se muestran diversos diseños dimensionales, A, B, C y D. Los parámetros de diseño para los diseños de prueba A-H se proporcionan en la Figura 21. En una realización, la diferencia entre las dimensiones A y B proporciona la anchura de la región de corrugación plana 40 sobre dos lados de la bolsa que contiene fluidos 100 ( $[A - B]/2$  para una sola cara), y la diferencia entre las dimensiones C y D proporcionan la anchura de la región de corrugación plana 40 sobre las otras dos caras de la bolsa que contiene fluidos 100. En otros aspectos, la región de corrugación plana 40 es menor que la diferencia entre las dimensiones A y B sobre dos lados de la bolsa que contiene fluidos 100 (por ejemplo, del 10 al 90 % inferior, del 25 al 75 % inferior, o del 45 al 55 % inferior a la diferencia entre las dimensiones A y B), y es inferior a la diferencia entre las dimensiones C y D sobre las otras dos caras de la bolsa que contiene fluidos 100 (por ejemplo, del 10 al 90 % inferior, del 25 al 75 % inferior, o del 45 al 55 % inferior a la diferencia entre las dimensiones C y D). En aquellos aspectos en los que la región corrugada sea

inferior a la diferencia entre las dimensiones A y B y/o las dimensiones C y D, las regiones de corrugación preferentemente están centradas entre las dimensiones A y B o las dimensiones C y D, respectivamente. Los resultados están tabulados en la Figura 21, se muestran gráficamente en la Figura 22, y se describen con mayor detalle a continuación. La Figura 21 también contiene el área sellante, en pulgadas cuadradas, que es una función de las dimensiones de A, B, C y D.

**[0055]** La Figura 5 ilustra una micrografía de una sección transversal de una región sellada de una bolsa convencional que contiene fluidos 100 después del prensado térmico. La micrografía muestra que la región sellante de plástico 12 tiene un espesor sustancialmente uniforme a lo largo del sello. El efecto de la etapa de corrugación de acuerdo con una realización ilustrativa de la invención, en cambio, se muestra en las micrografías de las Figuras 6A y 6B. Como se muestra, parte del plástico 10 tanto del papel de aluminio sellante 2 superior como inferior se ha extruido a partir de la región sellante 12 en el interior de la bolsa que contiene fluidos 100, es decir, alejado de la región de corrugación 36, para formar un reborde de sellado plástico interior 14. También cabe señalar que las imágenes muestran claramente que después de la corrugación, la capa plástica en la región de corrugación 36 reduce sustancialmente su grosor, puesto que es forzada tanto hacia el borde exterior de la región de corrugación 36 como hacia el interior de la región de corrugación 36. El espesor del sello en la región de corrugación puede variar mucho, pero en algunas realizaciones ilustrativas oscila entre 2 y 30  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, entre 2 y 20  $\mu\text{m}$  o entre 2 y 10  $\mu\text{m}$ . En aquellas realizaciones en las que el espesor varía a lo largo de la región corrugada, estos intervalos se refieren al espesor medio a lo largo de la región corrugada.

**[0056]** En las realizaciones mostradas en las Figuras 6A y 6B, el espesor fabricado inicial de la capa de plástico 10 sobre cada capa de papel de aluminio sellante es de 0,0008 pulgadas aproximadamente (o 0,020 mm o 20  $\mu\text{m}$  aproximadamente). Así, el espesor medio del plástico antes de la corrugación está en el intervalo de 0,0016 pulgadas o 40  $\mu\text{m}$  aproximadamente teniendo en cuenta tanto el papel de aluminio 2a como el papel de aluminio 2b. Después de la corrugación, la región sellante de plástico 12 preferentemente tiene un espesor medio en el intervalo de 1  $\mu\text{m}$  aproximadamente a 10  $\mu\text{m}$  aproximadamente, de 3  $\mu\text{m}$  aproximadamente a 7  $\mu\text{m}$  aproximadamente, o preferentemente de 5  $\mu\text{m}$  aproximadamente. Así, esta realización de la invención reduce sustancialmente el área plástica de la sección transversal de todo el sello en un factor importante. En una realización preferida, la anchura total del sello es de 2 mm aproximadamente y la longitud del perímetro del sello es de 75 mm aproximadamente.

**[0057]** En diversas realizaciones de la invención se pueden emplear muchos patrones de corrugación diferentes. La eficacia de los sellos resultantes de diversos patrones de prueba ilustrativos se muestra en la Figura 21. Los diversos diseños A-H tenían diferentes superficies sellantes seleccionadas. Cabe señalar que estos diseños de bolsa tenían una forma general rectangular, como se muestra en las Figuras 7A-7C. En consecuencia, los sellos internos y externos del eje de mayor y el eje menor de los diseños rectangulares tenían dimensiones específicas. Para cada uno de los diseños A-H, se preparó un lote de bolsas, cada una que contiene un fluido de calibración, para someter a ensayo el intercambio de gases. El sistema y el método del Ensayo de integridad de la bolsa (EIB) se describen con mayor detalle a continuación.

#### 40 Ensayo de integridad de la bolsa

**[0058]** Las Figuras 11A y 11B ilustran el recipiente de almacenamiento para el control de gases 44 usado para almacenar bolsas que contienen fluidos en un entorno de gases controlado durante un período de tiempo prolongado a una temperatura controlada con el fin de llevar a cabo el EIB, y la Figura 12 ilustra un despiece del recipiente de almacenamiento para el control de gases 44 como se muestra en las Figuras 11A y 11B. El recipiente de almacenamiento 44 comprende una caja metálica sellable 45 con un puerto de entrada de gases 46 y un puerto de salida de gases 48. El recipiente de almacenamiento 44 permite la incubación de bolsas que contienen fluidos en condiciones controladas, por ejemplo, temperatura, presión y composición del gas externo antes del ensayo. Las bolsas que contienen fluidos colocadas en el recipiente de almacenamiento 44 se pueden incubar durante períodos de tiempo diferentes y a continuación se someten a ensayo para determinar la cantidad de intercambio de gases que se ha producido a través del sello. En el EIB, las bolsas de calibración se rompen con un tubo capilar o una jeringa y su contenido se introduce en un sistema de análisis químico, por ejemplo, un analizador de gases sanguíneos o un analizador químico clínico comerciales. Los expertos en la materia reconocerán que el ensayo de analizadores de gases sanguíneos comerciales para la  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  y pH, y que tienen puertos de introducción de muestras que pueden acomodar muestras administradas por medio de un tubo capilar o el depósito de una jeringa. Cabe señalar que el EIB no depende del aparato específico para determinar la composición del gas. El factor importante es que el medio de ensayo proporciona una forma fiable determinar la composición del gas disuelto de una muestra antes y después de la incubación en el recipiente 44. Además, se aprecia que, puesto que las bolsas son componentes desechables de un solo uso, es necesario preparar un lote de bolsas de la misma forma y a continuación someter a ensayo partes del lote en fases diferentes del proceso de EIB para determinar el rendimiento global del diseño del sello con el tiempo.

**[0059]** El EIB se llevó a cabo de la forma siguiente. Bolsas que contienen fluidos se pusieron en el recipiente de almacenamiento 44, asegurándose de que las muestras no cubrían el puerto de entrada de gases 46 y el puerto de salida de gases 48 en la parte interior del recipiente de almacenamiento 44. A continuación se limpió la junta tórica

56 y se colocó en la ranura de la junta tórica 58, verificando que el área y la junta tórica 56 estén libres de todo contaminante que pudiera impedir un sellado adecuado. A continuación la tapa 54 del recipiente de almacenamiento 44 se sella a una caja metálica sellable 45 usando el material suministrado, en el que seis pernos 64 se aprietan en forma de cruz. A continuación se abren la válvula de entrada 60 y la válvula de salida 62 sobre el recipiente de almacenamiento 44, y la válvula de entrada 60 se conecta a un cilindro de gases de CO<sub>2</sub> (no mostrado). Se usa una corriente de CO<sub>2</sub> gaseoso, preferentemente al menos 10 veces el volumen del recipiente de almacenamiento 44, para purgar el recipiente de almacenamiento 44 durante un mínimo de 15 minutos aproximadamente. Por último, la válvula de entrada 60 se cierra y a continuación se cierra la válvula de salida 62. A continuación el recipiente de almacenamiento 44 se almacena en un entorno de ensayo deseado, por ejemplo, a una temperatura controlada.

10

**[0060]** En el EIB descrito en el presente documento, cada bolsa que contiene fluidos contenía lo siguiente: 160 µm de una solución acuosa que contiene glucosa (90 mg/dl), urea (4,0 mM), sodio (118 mM), potasio (4,0 mM), cloruro (100 mM), calcio (1,5 mM), y lactato (2,0 mM) en tampón HEPES 47 mM a pH 7,3. Naturalmente, se pueden emplear otros fluidos y analizarse en el EIB dependiendo del fin específico de la bolsa sometida a ensayo. También había bicarbonato suficiente para proporcionar una pCO<sub>2</sub> inicial de 28 mm de Hg, en la que la fase gaseosa en la bolsa es de 100 µm aproximadamente. En el EIB, la bolsa se almacena en el recipiente de incubación descrito anteriormente a una atmósfera de dióxido de carbono durante un período de 8 días. Los experimentos se realizaron a una temperatura de 50 °C. Se midió la pCO<sub>2</sub> inicial en las bolsas y la pCO<sub>2</sub> en las bolsas se volvió a medir al final del experimento. Normalmente, la pCO<sub>2</sub>(inicial) se determina rompiendo una primera bolsa con un capilar, y la pCO<sub>2</sub>(final) se determina de la misma manera pero en una segunda bolsa formada en el mismo lote que la primera bolsa. La diferencia entre la pCO<sub>2</sub>(inicial) y la pCO<sub>2</sub>(final) proporciona un valor de ΔpCO<sub>2</sub> que es indicativo de la integridad de la bolsa, con valores de ΔpCO<sub>2</sub> más bajos que reflejan un menor intercambio de gases y, por tanto, un mejor sellado.

15

20

**[0061]** Cada uno de los diseños propuestos se evaluó en un modo de ensayo acelerado usando el recipiente de incubación descrito anteriormente. Se pusieron varias muestras de bolsas que contienen fluidos (A-H) en el recipiente de incubación a una atmósfera de dióxido de carbono y se almacenaron durante un período de 8 días. Los experimentos se llevaron a cabo a una temperatura de 50 °C. La pCO<sub>2</sub> inicial en las bolsas se midió (en general 28 mm de Hg aproximadamente) y la pCO<sub>2</sub> se volvió a medir al final del experimento. Para el proceso normal, con sellos convencionales, la pCO<sub>2</sub> final era de 60 mm de Hg aproximadamente. Ello se debió al ingreso de CO<sub>2</sub> a través del sello, como se ha descrito anteriormente. Este valor de ΔpCO<sub>2</sub> de 32 mm de Hg se usó como resultado basal frente al cual se sometieron a ensayo diversos diseños de corrugación. La tabla de la Figura 21 lista un factor de mejora, que se define en el presente documento como ΔpCO<sub>2</sub> para el proceso normal dividido por el ΔpCO<sub>2</sub> para el nuevo proceso. Para el diseño A, el valor de ΔpCO<sub>2</sub> fue muy inferior a los 32 mm de Hg observados para el proceso normal, proporcionando un factor de mejora de 4,8. Factores de mejora para otros diseños se listan en la Figura 21 y se presentan gráficamente en la Figura 22, con el diseño E que proporciona el mejor resultado. El diseño E se usó en el ensayo descrito inmediatamente a continuación.

30

35

#### Estudios de estabilidad a largo plazo

**[0062]** El siguiente grupo de experimentos estaba diseñado para indicar el rendimiento a largo plazo del diseño E en condiciones de almacenamiento normales, es decir, al aire ambiente a temperatura refrigerada o ambiente. Estos experimentos también se realizaron en modo acelerado, es decir, almacenando la muestra de ensayo a 50 °C. Los expertos en la materia reconocerán que resultados satisfactorios obtenidos en el modo acelerado deben ser indicativos de un rendimiento similar o (más probablemente) mejorado a temperaturas ambiente o refrigerada puesto que la permeabilidad a gases de los plásticos en general se incrementa con la temperatura.

45

**[0063]** El espacio de cabeza o la fase gaseosa en la bolsa que contiene fluidos 100 del diseño E tiene un volumen de 100 µm aproximadamente, y la presión parcial de CO<sub>2</sub> dentro de la bolsa que contiene fluidos 100 era similar a la encontrada en una muestra de sangre, por ejemplo, de 28 mm de Hg aproximadamente. En contraste, la concentración de CO<sub>2</sub> en el aire ambiente es del 0,03 % aproximadamente, o de 0,24 mm de Hg aproximadamente. Esto es sustancialmente inferior y así la fuerza impulsora es para la pérdida de CO<sub>2</sub> procedente de la bolsa que contiene fluidos 100. La fuerza impulsora se basa en la ley de acción de masas; el proceso neto será, para el CO<sub>2</sub>, la difusión lenta a través del sello de plástico y su salida de la bolsa que contiene fluidos 100. Los expertos en la materia reconocerán que se pueden realizar ensayos similares a los experimentos del EIB, descrito anteriormente, con aire ambiente en lugar de dióxido de carbono gaseoso. El uso de dióxido de carbono a 1 atmósfera (760 mm de Hg) proporciona una fuerza impulsora para el ingreso de CO<sub>2</sub>, mientras que el aire ambiente proporciona una fuerza impulsora para su salida. Ambos pueden proporcionar información acerca de la integridad del sello, no obstante el EIB usa una atmósfera de dióxido de carbono puesto que es más sencillo medir un incremento en la pCO<sub>2</sub> de la bolsa y también se obtienen resultados más rápidamente debido a la mayor fuerza impulsora. Cabe señalar que se usa una temperatura elevada para incrementar la velocidad de transporte de gases, con la intención de observar una diferencia demostrable entre los dos tipos de bolsas, por ejemplo, corrugada de acuerdo con una realización ilustrativa, y una bolsa que contiene fluidos sellada de forma convencional 50.

55

60

**[0064]** Para determinar cualquier cambio en la presión parcial inicial interna de CO<sub>2</sub> de una bolsa que contiene fluidos 100, un subgrupo de bolsas que contienen fluidos 100 se sometieron a ensayo de forma intermitente.

65

Específicamente, a períodos de 0, 30, 60, 90, 120, 150, y 180 días, bolsas que contienen fluidos 100 y bolsas que contienen fluidos convencionales 50 se extrajeron del incubador al aire ambiente a 50 °C y se sometieron a ensayo. Esto se realizó ensamblándolas en cartuchos i-STAT EG7+ y sometiendo a ensayo la presión parcial resultante de dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ) frente a un fluido de control tonometrado a una  $p\text{CO}_2$  de 28 mm de Hg. Cabe señalar que la  $p\text{CO}_2$  es un ensayo convencional ofrecido por el sistema i-STAT usando un sensor de  $p\text{CO}_2$  electroquímico.

**[0065]** Como recordatorio, es importante señalar que el algoritmo del ensayo en el lector i-STAT asigna un valor de 28 mm de Hg a la señal registrada en el fluido de calibración. Este es un proceso de calibración de fábrica, en el que el lector está pre-programado con un *software* que asume que el valor de  $p\text{CO}_2$  del fluido de calibración es de 28 mm de Hg, y las bolsas que contienen fluidos 100 están fabricadas con una composición de fluido que está previsto que sea de 28 mm de Hg. Una vez preparado un lote de bolsas que contienen fluidos 100 y ensambladas en los dispositivos de prueba, una muestra estadísticamente válida del lote se sometió a ensayo para determinar si se observa realmente el valor de  $p\text{CO}_2$  previsto. Si es así, el lote de bolsas que contienen fluidos 100 se puede ensamblar en los cartuchos y su envío a los clientes.

**[0066]** En consecuencia, si el fluido de calibración y el fluido tonometrado en el experimento tienen ambos una concentración de 28 mm de Hg aproximadamente, entonces éste será el valor registrado (véanse los puntos de datos en la Figura 23). No obstante, si se ha perdido  $\text{CO}_2$  de la bolsa que contiene fluidos 100 y el valor real es, por ejemplo, de 10 mm de Hg, puesto que el lector asignará el valor pre-programado de 28 mm de Hg a la señal procedente del fluido de calibración, cuando el sensor se exponga a una muestra tonometrada que realmente es de 28 mm de Hg, el valor registrado será más alto. El grado en que el valor registrado es superior a 28 mm de Hg es una medida de cuánto  $\text{CO}_2$  se ha perdido de la bolsa durante el almacenamiento.

**[0067]** La Figura 23 ilustra una gráfica de datos de la presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) frente al tiempo para dos grupos de bolsas que contienen fluidos almacenadas a 50 °C durante un período de 180 días aproximadamente, en la que un primer grupo de bolsas que contienen fluidos 50 se ha sellado de forma convencional, y un segundo grupo de bolsas que contienen fluidos se ha corrugado usando un método de acuerdo con una realización ilustrativa (diseño E) de la invención. En la Figura 23, los diamantes representan los valores de  $p\text{CO}_2$  para bolsas que contienen fluidos de diseño E, y los cuadrados representan valores de  $p\text{CO}_2$  para bolsas convencionales que contienen fluidos 50, ambas almacenadas a 50 °C, con un ajuste lineal calculado mediante los puntos de los datos. Inicialmente, la lectura de la  $p\text{CO}_2$  en ambos grupos de bolsas es de 28 mm de Hg aproximadamente. No obstante, después de 180 días, la  $p\text{CO}_2$  en las bolsas convencionales ha caído suficientemente para provocar que la lectura de la muestra de fluido tonometrada sea de 47 mm de Hg aproximadamente, mientras que las bolsas que contienen fluidos fabricadas de acuerdo con el diseño E sólo han cambiado ligeramente para una lectura de 31 mm de Hg aproximadamente.

**[0068]** Este es un resultado sorprendente, inesperado e importante puesto que se esperaba que la etapa de corrugación tuviese un efecto deletéreo sobre el sello, a pesar de estrechar la sección transversal del sello. Por ejemplo, cabría esperar que la creación de fisuras microscópicas en cualquiera o ambas de la capa plástica 10 o la capa de papel de aluminio 8 del papel de aluminio sellante 2 redujese el rendimiento de la bolsa. En consecuencia, sorprendentemente se ha encontrado que la característica de corrugación mejora sustancialmente el sellado al reducir el intercambio de gases.

**[0069]** Como se ha descrito anteriormente, también será evidente que la pérdida de  $\text{CO}_2$  se puede determinar de forma alternativa rompiendo una bolsa que contiene fluidos 100 (o una bolsa convencional que contiene fluidos 50) y llenando un tubo capilar de vidrio con una porción del fluido en la bolsa que contiene fluido. A continuación el fluido se transfiere a un analizador convencional de sobremesa de gases sanguíneos, en el que el fluido se inyecta y el analizador registra los resultados de la  $p\text{CO}_2$ . En estos experimentos, también se demostró que las bolsas que contienen fluidos de diseño E tenían un valor de  $p\text{CO}_2$  sustancialmente invariable después de 180 días a 50 °C, mientras que las bolsas convencionales que contienen fluidos 50 presentaban una pérdida de  $\text{CO}_2$ .

#### Ensayos de resistencia a la rotura

**[0070]** Las conclusiones basadas en los datos de la Figura 23 se confirmaron mediante experimentos separados sobre la resistencia a la rotura de la bolsa que contiene fluidos 100. En el ensayo de resistencia a la rotura se usó una plantilla diferente para determinar la fuerza necesaria para romper la bolsa que contiene fluidos 100, es decir, provocar el fallo destructivo del sello. En circunstancias en las que la corrugación provoca el daño del sello, esto produciría una resistencia a la rotura del sello más variable. Como se muestra en la Figura 24, a pesar de que la resistencia a la rotura de la bolsa convencional que contiene fluidos 50 es superior (con un promedio de 551,7 N con  $n = 102$  y una desviación estándar de 66,1 (12 %)), es más variable que la bolsa que contiene fluidos 100 de acuerdo con el diseño E de una realización ilustrativa (con un promedio de 307,2 N con  $n = 105$  y una desviación estándar de 30,7 (10 %)). Se comprobó que la resistencia a la rotura más consistente, es decir, la menor variación absoluta del diseño E de la bolsa que contiene fluidos 100 es indicativa de un proceso más fiable y reproducible. Cabe señalar que la menor resistencia a la rotura es indicativa de la menor cantidad de adhesivo Primacor™ en la región sellante.

- [0071]** Como se ha descrito anteriormente, la Figura 21 ilustra una tabla que muestra diferentes diseños de corrugación, en la que el diseño E corresponde a una realización preferida de la bolsa que contiene fluidos 100. Estos resultados también indican que el proceso de corrugación puede producir un proceso de fabricación mejorado y viable para un gran volumen de demanda. Un diseño de corrugación deseable es aquel en el que se minimiza sustancialmente la separación entre las capas de papel de aluminio. No obstante, la corrugación no debe alterar la integridad del revestimiento del polímero (plástico) 10 del papel sellante 2 debido a la naturaleza potencialmente corrosiva del fluido contenido dentro de la bolsa que contiene fluidos 100 y su interacción con la capa de aluminio 8. La corrugación tampoco debe provocar fisuras u otro tipo de daños a la capa de aluminio 8.
- 10 **[0072]** Mediante experimentación adicional y su diseño se comprobó que las siguientes características reflejan realizaciones preferidas para bolsas que contienen fluidos. De acuerdo con una realización preferida, las dos porciones del papel de aluminio sellante 2 son rectangulares, por ejemplo, de 1,5 cm × 2,2 cm con un área de 3,3 cm<sup>2</sup> aproximadamente. Se comprobó que las áreas útiles del papel de aluminio pueden oscilar entre 0,5 cm<sup>2</sup> y 20 cm<sup>2</sup> aproximadamente.
- 15 **[0073]** De acuerdo con una realización preferida, el volumen del recinto de la bolsa que contiene fluidos 100 es de 100 a 300 µl aproximadamente, no obstante se pueden usar bolsas con volúmenes internos en el intervalo de 5 µl aproximadamente a 5 ml aproximadamente. Así, el volumen de la fase líquida en el recinto puede estar en el intervalo de 5 µl aproximadamente a 5 ml aproximadamente. Asimismo, el volumen de la fase gaseosa en el recinto puede estar en el intervalo de 5 µl aproximadamente a 5 ml aproximadamente.
- 20 **[0074]** De acuerdo con una realización preferida, el volumen de la fase líquida en el recinto es del 50 % al 95 % aproximadamente, por ejemplo, del 60 % al 65 % del volumen total del recinto. Además, el volumen de la fase gaseosa en el recinto puede estar en el intervalo del 5 % aproximadamente al 50 % del volumen del recinto aproximadamente.
- 25 **[0075]** De acuerdo con una realización preferida, una porción de la capa de plástico 10 se fuerza mediante la acción del sellante y la corrugación en el recinto, y forma un reborde sellante plástico interior 14 a lo largo de al menos una porción del perímetro interior del sello, como se muestra en las Figuras 6A y 6B. Este proceso acomoda el plástico que se pierde de la región sellante durante el sellado y la corrugación. Como se puede observar en las Figuras 5 y 6, el espesor medio del plástico en el sello perimetral es sustancialmente inferior, y al menos un 20 % inferior al espesor original combinado de las dos capas plásticas 10.
- 30 **[0076]** De acuerdo con una realización preferida, el sello perimetral tiene una anchura perimetral (o un camino de difusión del gas) inferior a 20 mm aproximadamente, por ejemplo, inferior a 10 mm aproximadamente o inferior a 5 mm aproximadamente. En términos de intervalos, el sello perimetral opcionalmente tiene una anchura de entre 1 mm aproximadamente y 20 mm aproximadamente, y lo más preferentemente de 2 mm aproximadamente a 3 mm aproximadamente. La anchura perimetral preferentemente es igual o inferior a la longitud definida por la mitad de A menos B, o la mitad de C menos D, como se muestra en la Figura 7A. La anchura específica del perímetro normalmente estará determinada por la anchura de la región de corrugación. Además, de acuerdo con la realización preferida, el sello perimetral tiene una longitud perimetral de 1 cm aproximadamente a 20 cm aproximadamente, y lo más preferentemente de 7 cm aproximadamente a 8 cm aproximadamente, como se muestra en la Figura 7A, es decir, la longitud definida por 2A más 2C.
- 40 **[0077]** A pesar de que en las Figuras 8 y 9 se muestra una realización preferida de un aparato para la bolsa que contiene fluidos corrugada 100, la corrugación también puede estar comprendida de múltiples anillos de corrugación concéntricos, en la que los anillos pueden oscilar entre, por ejemplo, 2 y 10 anillos de corrugación. En este contexto, el término "anillos" y "concéntricos" no está limitado a formas circulares, puesto que se hace referencia a características de corrugación cuadrada o rectangular. Normalmente éstos tendrán esquinas redondeadas. Por ejemplo, en referencia a la Figura 9, la región de corrugación plana 40 se puede dividir en cinco partes iguales, en la que una porción interna, externa y central tienen la misma altura que la representada para la región de corrugación plana 40, con las otras dos porciones en cualquiera de los dos lados de la porción central que tiene la altura representada para la región 52. Esta configuración se muestra en la Figura 25, y actúa para formar tres anillos de corrugación concéntricos. Como se muestra, los anillos están formados de los picos 40a, 40b, y 40c, y están separados por espacios que corresponden a los valles 42a, 42b y 42c. Naturalmente, de manera similar se pueden formar muchos otros patrones variando el número y/o la anchura de los picos.
- 55 **[0078]** Bolsas que contienen fluidos ilustrativas fabricadas de acuerdo con los principios de la invención divulgada y descrita en el presente documento han demostrado su eficacia para calibrar sensores de detección de sangre. Además, las bolsas que contienen fluidos de la invención presentan una vida útil prolongada con refrigeración, y también permanecen sustancialmente inalteradas en el almacenamiento prolongado a temperatura ambiente, por ejemplo, seis meses. Las bolsas que contienen fluidos de la invención preferentemente tienen una vida útil a temperatura ambiente superior a 3 meses, superior a 6 meses, superior a 9 meses o superior a 1 año. En consecuencia, las bolsas que contienen fluidos de la invención ofrecen la ventaja de simplificar el transporte para la fabricación de cartuchos de ensayo que contienen las bolsas que contienen fluidos de la invención, y también
- 65

simplifican el almacenamiento de cartuchos para hospitales y otros usuarios.

**[0079]** De acuerdo con una realización ilustrativa alternativa, se pueden fabricar bolsas que contienen fluidos que tienen un sello sustancialmente impermeable a líquidos y a gases usando una máquina de soldadura ultrasónica 66, mostrada en la Figura 13. Los expertos en la materia reconocerán que los polímeros se pueden caracterizar por sus velocidades de transmisión de gases y por tanto son materiales no herméticos. Por tanto también se considera ventajoso la obtención del sellado de metal contra metal, puesto que los metales, por ejemplo, aluminio, en ausencia de picaduras generalmente son impermeables a gases. No obstante, las ventajas del sellado de metal contra metal se deben sopesar frente a posibles interacciones del fluido de calibración con el metal, como se ha descrito anteriormente. El uso de una capa polimérica inerte de intervención evita este problema potencial.

**[0080]** De acuerdo con diversas realizaciones ilustrativas, con la máquina de soldadura ultrasónica 66 se pueden usar al menos dos tipos de papel de aluminio sellante adicionales: el primero es el papel de aluminio recubierto de Primacor del tipo descrito anteriormente (es decir, papel de aluminio sellante 2, con la capa de papel de aluminio 8 y la capa de plástico 10), y el segundo es un papel de aluminio sellante recubierto de laca (papel de aluminio sellante 2', con la capa de papel de aluminio 8 y la capa de laca 11). De acuerdo con una realización ilustrativa, es deseable que esté presente la capa de laca 11 sobre la capa de papel de aluminio 8 para evitar el contacto directo entre el fluido de calibración y el aluminio. La laca puede comprender, por ejemplo, uno o más de nitrocelulosa, urea y resinas acrílicas, y se puede aplicar, por ejemplo, mediante impresión. La cantidad de laca aplicada en general es de 0,1 aproximadamente a 10 g/m<sup>2</sup> aproximadamente y preferentemente de 1,5 g/m<sup>2</sup> aproximadamente.

**[0081]** La Figura 13 ilustra la máquina de soldadura 66 de acuerdo con una realización ilustrativa. La soldadura ultrasónica se consigue mediante la aplicación de presión a piezas mantenidas entre la placa multi-estriada estacionaria 70 y la placa multi-estriada móvil 68, que vibra a una frecuencia ultrasónica. La acción del rozamiento de la pieza estacionaria del papel de aluminio sellante 74 contra la pieza móvil del papel de aluminio sellante 72 provoca que los óxidos se dispersen permitiendo que se produzca la unión del metal contra metal. Naturalmente, en otras realizaciones, la placa inferior puede vibrar en lugar de o junto con la placa superior.

**[0082]** La Figura 14 ilustra una micrografía de una región sellante formada usando el papel de aluminio sellante 2 que tiene una capa plástica (formada de Primacor™) y formada a partir de una máquina de soldadura ultrasónica que tiene placas estriadas. La Figura 14 muestra que el papel de aluminio sellante superior 2b y el papel de aluminio sellante inferior 2a de 38 μm por encima y por debajo del sello no presentan daños, y que permanece una capa contigua de Primacor (de espesor variable ~5-30 μm). El sello mostrado en la Figura 14 tiene una primera región plástica 76 y una segunda región plástica 78, que es más gruesa que la primera región plástica. Las Figuras 15A y 15B muestran una micrografía de una región sellante similar también formada por soldadura ultrasónica y que tiene una primera región plástica 76 con una capa plástica que tiene un espesor de 5 μm aproximadamente y una segunda región plástica 78 que tiene una capa plástica que tiene un espesor de 15 μm aproximadamente. De acuerdo con una realización ilustrativa, esencialmente no se produce contacto o unión directa de metal contra metal incluso en las regiones más delgadas, como se muestra en la región 82 de las Figuras 15A y 15B. Específicamente, la región 82 representa una región en la que el espesor de las capas plásticas 10a, 10b es de 10 μm aproximadamente. La región 80 representa una región en la que el espesor de las capas plásticas 10a, 10b es de 30 μm aproximadamente.

**[0083]** La Figura 16 es una micrografía de la región sellante formada mediante soldadura ultrasónica de papeles de aluminio sellantes que tienen capas de laca protectoras en contacto. La realización mostrada se forma a partir de una máquina de soldadura ultrasónica que tiene sustancialmente placas planas. La Figura 16, y específicamente la Figura 17, que es un primer plano de la región sellante mostrada en la Figura 16, muestra que existe una separación mínima entre la capa de papel de aluminio sellante superior 2a, y la capa de papel de aluminio sellante inferior 2b, y que en algunas regiones, existe un contacto de metal contra metal, como se muestra en la región 81 de la vista ampliada en la Figura 17.

**[0084]** Así, de acuerdo con realizaciones ilustrativas, es evidente que los sellos preparados mediante la máquina de soldadura ultrasónica 66, como en el caso de los sellos de corrugación preparados mediante las plantillas de corrugación 18a, b, también pueden minimizar o eliminar de forma ventajosa el intercambio de gases entre el interior de la bolsa que contiene fluidos y el aire ambiental exterior.

**[0085]** En otra realización, el sello sustancialmente impermeable a líquidos y a gases se forma mediante un sistema de soldadura láser. La Figura 18 ilustra el sistema de soldadura láser 84. La soldadura láser también se puede aplicar de forma útil para sellar bolsas que contienen fluidos usando un papel de aluminio sellante recubierto de Primacor o un papel de aluminio sellante recubierto de laca. La soldadura láser se consigue poniendo dos láminas, por ejemplo, papel de aluminio, en contacto íntimo seguido de la aplicación de una densidad de energía de luz de láser suficientemente elevada (107 W/pulgada<sup>2</sup> aproximadamente para el aluminio) para provocar la fusión de los materiales. En la Figura 18 está representado un sistema de soldadura láser 84 para la soldadura de materiales delgados, tales como papeles de aluminio sellantes recubiertos de polímero. En esta representación, se usan ópticas láser 86 para enfocar la luz de láser, usando la guía óptica láser 88, hasta una densidad energética

suficientemente elevada para provocar la fusión tanto del papel de aluminio sellante superior 2b como del papel de aluminio sellante inferior 2a. Con la soldadura láser también son posibles geometrías de soldadura alternativas, por ejemplo, para formar uniones de soldadura en T o en contacto.

5 **[0086]** De acuerdo con una realización preferida, la máquina de soldadura láser 84 consigue la soldadura láser hermética del papel de aluminio sellante 2a, 2b con un láser pulsado YAG de neodimio acoplado mediante las ópticas láser 86 y la guía óptica láser 88. La anchura del pulso láser tiene una duración de 1,5 ms aproximadamente y la energía suministrada por pulso es de 1,0 Julios aproximadamente. Se puede conseguir una soldadura (o sello) continuo superponiendo los pulsos láser mediante el traslado del ensamblaje, es decir, la posición del papel de aluminio sellante 2a, 2b con respecto a la máquina de soldadura láser 84, a una velocidad, por ejemplo, de 1-20 mm/s, preferentemente de 5 mm/s.

15 **[0087]** Con el fin de demostrar que la máquina de soldadura láser 84 puede generar un sello de metal contra metal usando el papel de aluminio sellado recubierto con Primacor 2 (es decir, el papel de aluminio sellante 2 con la capa de papel de aluminio 8 y la capa plástica 10), se invirtieron las capas de papel de aluminio sellante 2a, 2b de manera que las capas de papel de aluminio 8a, 8b estuvieran en contacto entre sí. La Figura 19 es una micrografía de la región sellante, e ilustra que no existe separación entre las capas de papel de aluminio sellante superior e inferior 2a, 2b y se forma un enlace de metal contra metal en la región sellada por láser 90. La Figura 20A proporciona una micrografía adicional de una cara de una soldadura que tiene una región sellada por láser 90, y la Figura 20B muestra un primer plano de una región de la Figura 20A. Como se ha mencionado anteriormente, es altamente deseable un sello completo de metal contra metal puesto que elimina la posibilidad del intercambio de gases a través del sello de plástico y por tanto forma un sello sustancialmente impermeable a líquidos y a gases. Cabe señalar que la unión de metal contra metal también se puede formar mediante contacto juntando las capas de papel de aluminio con las capas de plástico, y llevando a cabo el proceso de soldadura láser. Aquí, el plástico en la región sellante preferentemente se vaporiza para permitir la formación de la unión de metal contra metal.

30 **[0088]** De acuerdo con una realización que no forma parte de la presente invención, se pueden fabricar bolsas que contienen fluidos 100 completamente selladas de metal contra metal en las que el fluido contenido está completamente encapsulado dentro del polímero con la condición de que esté disponible en el polímero con un patrón sobre el papel de aluminio. El papel de aluminio polimérico con un patrón se puede producir controlando espacialmente la adición del polímero al papel de aluminio o mediante la retirada selectiva del polímero de un papel de aluminio completamente recubierto de polímero. Ejemplos de los métodos que se pueden usar para permitir la adición controlada espacialmente de polímero al papel de aluminio incluyen la impresión, fotolitografía, y laminación. La retirada selectiva de polímero a partir de un papel de aluminio completamente recubierto de polímero se puede conseguir mediante corte con láser. Para una fabricación continua de dichas bolsas, un aspecto importante de control del proceso es el alineamiento de las partes superior e inferior del papel de aluminio con un patrón. No obstante, un método por el cual se puede conseguir un alineamiento consistente es mediante el uso de materias primas clasificadas sobre carretes. De acuerdo con una realización adicional que no forma parte de la presente invención, se pueden fabricar bolsas que contienen fluidos 100 completamente selladas de metal contra metal en las que el fluido interior está completamente contenido dentro del polímero sellando en primer lugar una bolsa polimérica que contiene el fluido y a continuación el sellado de ese contenedor dentro de una bolsa sellada hermética de metal contra metal. Se puede producir una bolsa polimérica sellando térmicamente y cortando un segmento de tubo polimérico relleno con fluido. A continuación estas bolsas poliméricas se pueden colocar de forma adecuada para el sellado dentro de una bolsa de papel de aluminio.

45 **[0089]** La presente invención se ha descrito con referencia a algunas de sus realizaciones ilustrativas. No obstante, será muy evidente para los expertos en la materia que es posible materializar la invención en formas específicas distintas de las de las realizaciones ilustrativas descritas anteriormente. Esto se puede realizar sin apartarse del alcance de la invención. Las realizaciones ejemplares son meramente ilustrativas y no se deben considerar restrictivas de ningún modo. El alcance de la invención está definido por las reivindicaciones adjuntas.



## REIVINDICACIONES

1. Una bolsa que contiene fluidos (**100**), que comprende:  
una primera y segunda láminas opuestas (**2a** y **2b**); y  
5 un fluido dispuesto entre la primera y segunda láminas opuestas, en la que la primera lámina incluye una primera capa de papel de aluminio (**8a**) y una primera capa de plástico (**10a**), y la segunda lámina incluye una segunda capa de papel de aluminio (**8b**) y una segunda capa de plástico (**10b**), en la que la primera lámina y segunda lámina tienen un sello perimetral sustancialmente impermeable a líquidos y a gases en el que al menos una porción del mismo tiene una anchura de sello inferior a 4 mm aproximadamente, que comprende  
10 además un reborde de sellado plástico interior (**14**) dispuesto en el borde interior del sello perimetral, en el que la bolsa tiene un volumen de bolsa de entre 5  $\mu$ m aproximadamente y 5 ml aproximadamente y contiene un volumen de gas de 5  $\mu$ m aproximadamente a 5 ml aproximadamente, en la que el volumen de gas es del 5 % aproximadamente al 50 % aproximadamente, en base al volumen total de la bolsa y en la que la bolsa produce un valor de  $\Delta pCO_2$  en el Ensayo de integridad de la bolsa como se define en el presente  
15 documento inferior a 10 mm de Hg aproximadamente.
2. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que la primera lámina (**2a**) y segunda lámina (**2b**) están plegadas en un patrón ondulante que tiene una pluralidad de dobleces.
- 20 3. La bolsa que contiene fluido de la reivindicación 1, en la que el sello perimetral comprende una tercera capa de plástico (**12**) dispuesta entre el primer y el segundo papel de aluminio y que tiene un espesor medio inferior al espesor combinado de la primera y segunda capas de plástico.
4. La bolsa que contiene fluido de la reivindicación 3, en la que la tercera capa de plástico tiene un espesor medio  
25 que es al menos un 25 % inferior aproximadamente al espesor combinado de la primera y segunda capas de plástico.
5. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 3, en la que el sello perimetral tiene una anchura perimetral de entre 1 mm aproximadamente y 2 cm aproximadamente.  
30
6. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que el fluido es un fluido de calibración que contiene una concentración conocida de uno o más analitos.
7. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que la bolsa tiene una desviación estándar de  
35 resistencia a la rotura inferior al 12 %.
8. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que la primera lámina y segunda lámina, respectivamente, son porciones plegadas opuestas de un único papel de aluminio revestido de plástico.
- 40 9. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que la primera lámina y segunda lámina, respectivamente, son dos piezas del papel de aluminio separadas.
10. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que la bolsa contiene un líquido que tiene un volumen de líquido de entre 5  $\mu$ m aproximadamente y 5 ml aproximadamente.  
45
11. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que el sello perimetral incluye una o más regiones corrugadas (**36**).
12. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que la bolsa contiene un fluido de calibración usado  
50 para calibrar un sensor.
13. La bolsa que contiene fluidos de la reivindicación 1, en la que la bolsa contiene un fluido de calibración con una presión parcial predeterminada de dióxido de carbono, el fluido de calibración que se usa para calibrar un sensor para la presión parcial de dióxido de carbono.  
55
14. Un cartucho de un solo uso que comprende la bolsa de la reivindicación 1 y que contiene al menos un sensor, y en el que el cartucho se usa junto con un lector para medir un analito en una muestra.

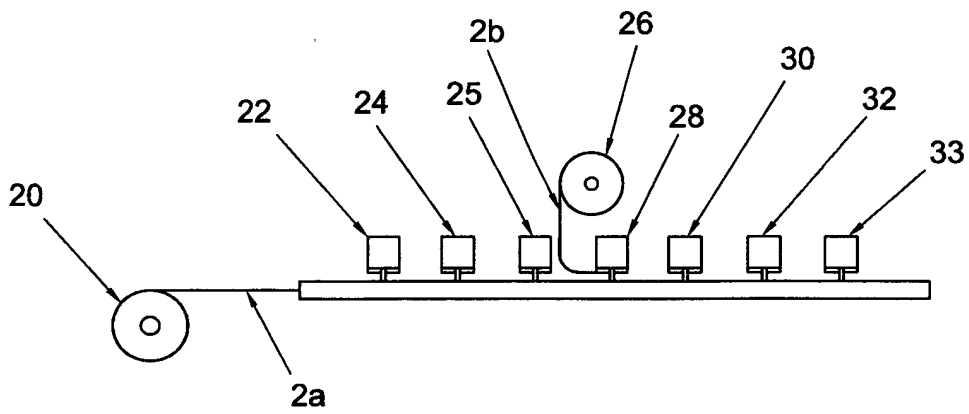


FIG. 1

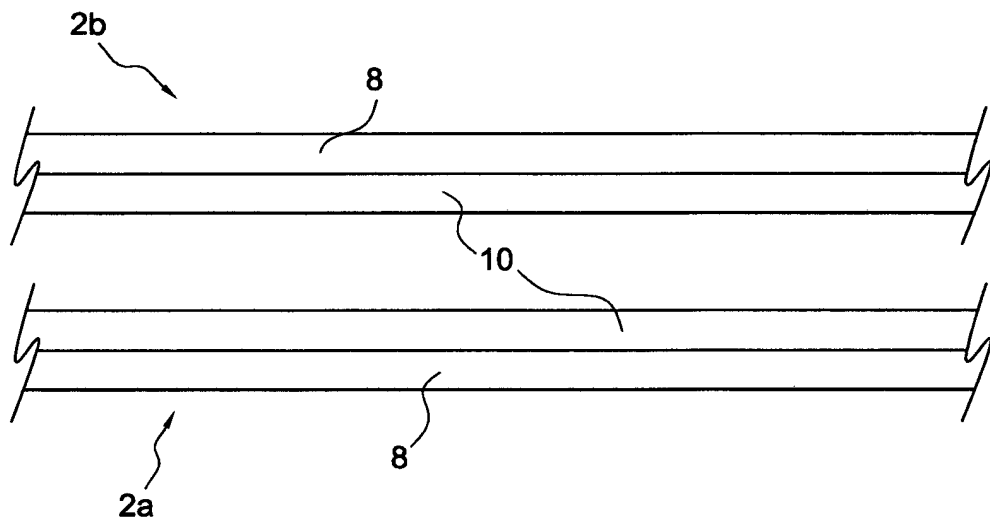


FIG. 2

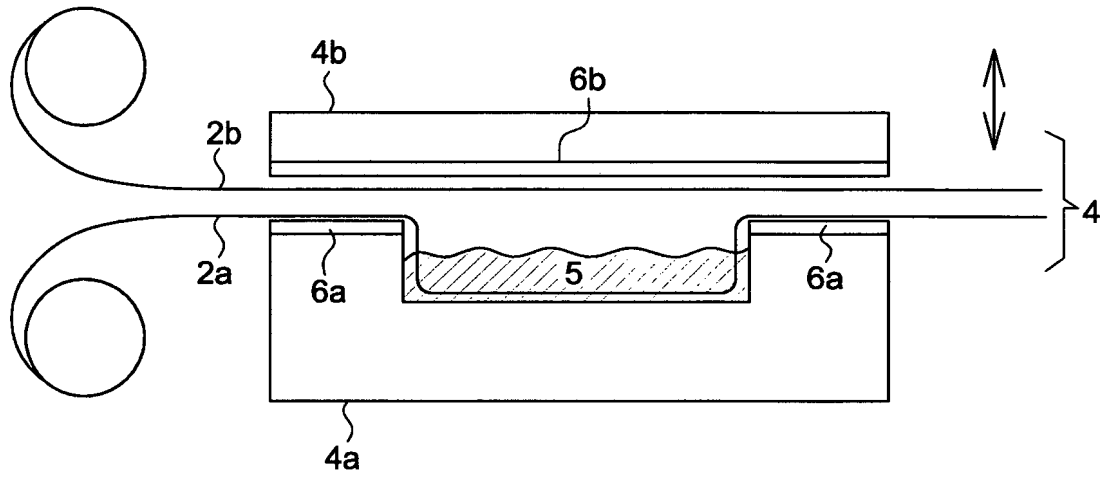


FIG. 3

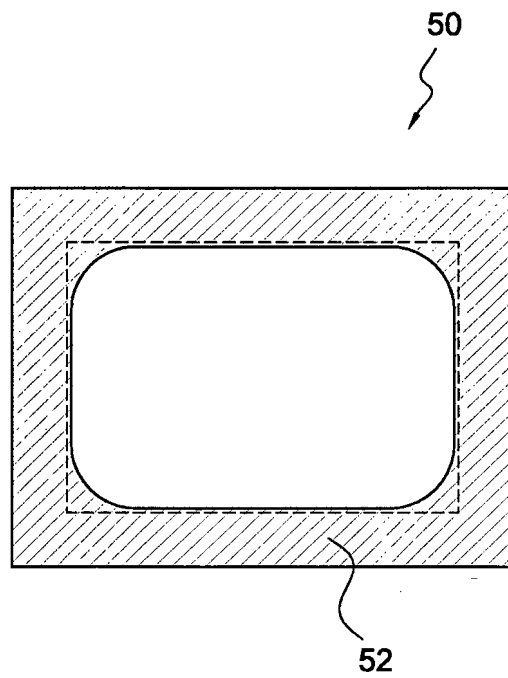


FIG. 4

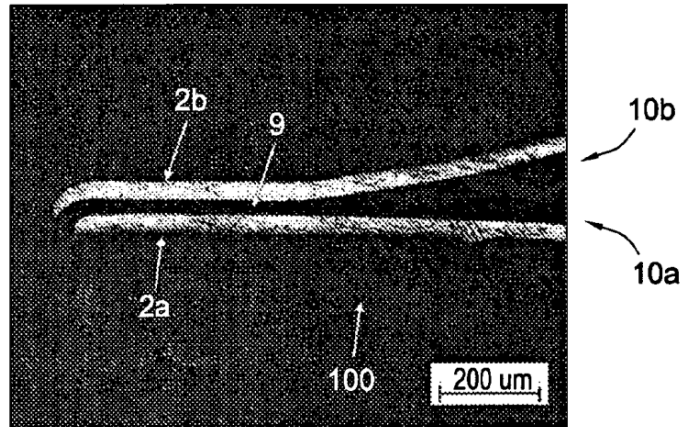


FIG. 5

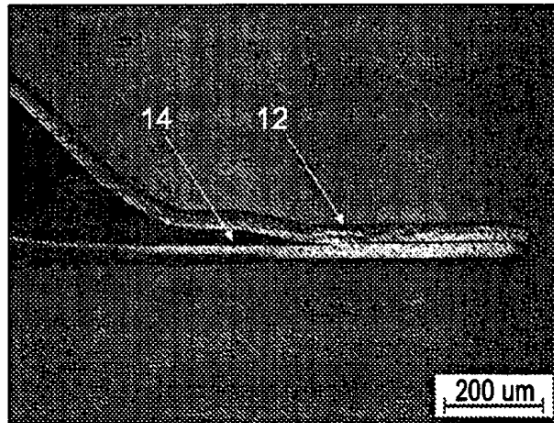


FIG. 6A

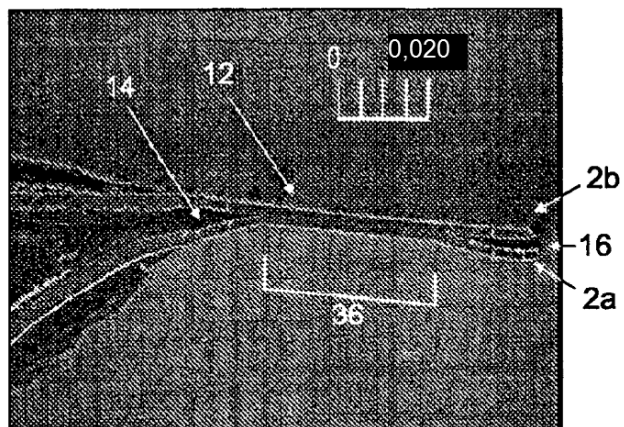
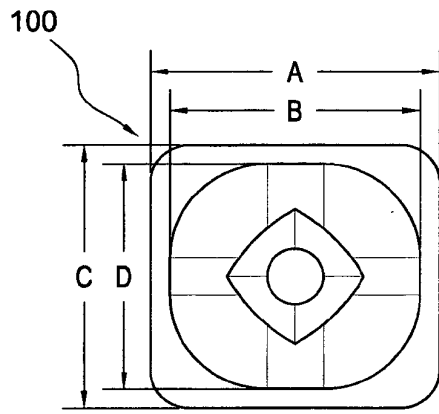
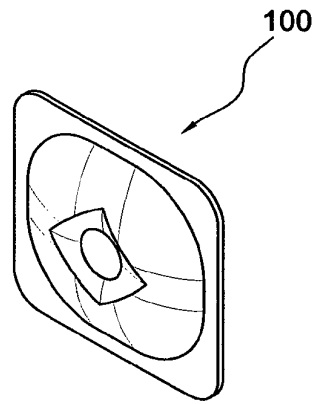


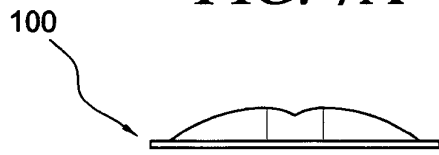
FIG. 6B



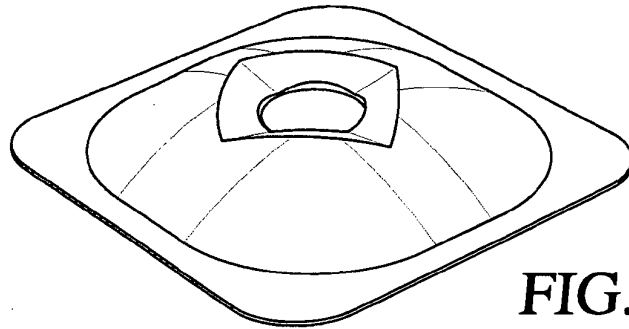
**FIG. 7A**



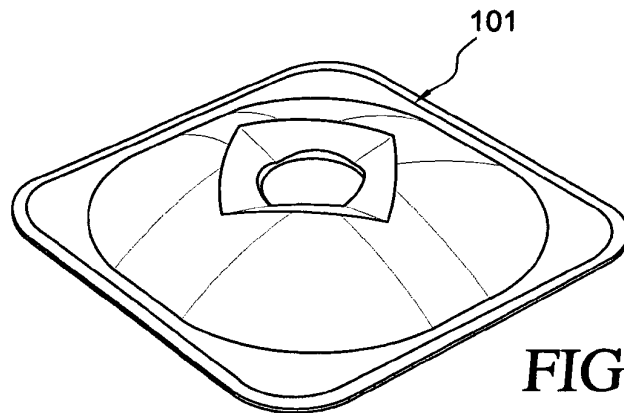
**FIG. 7B**



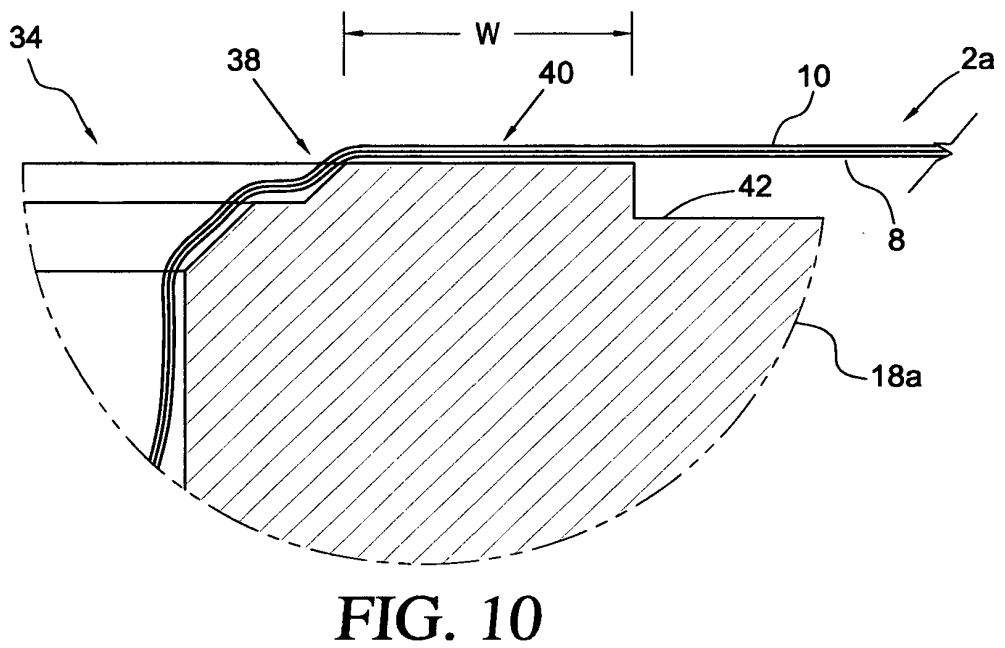
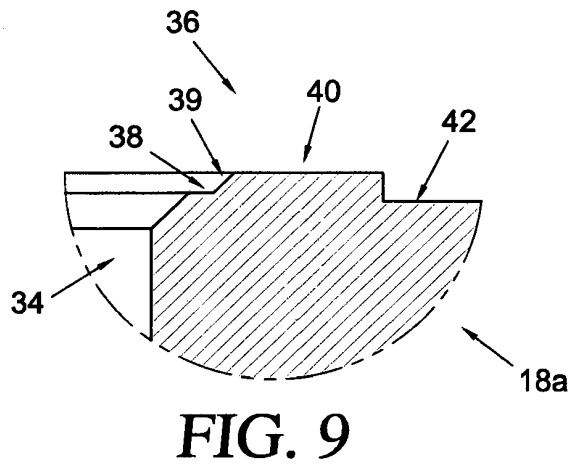
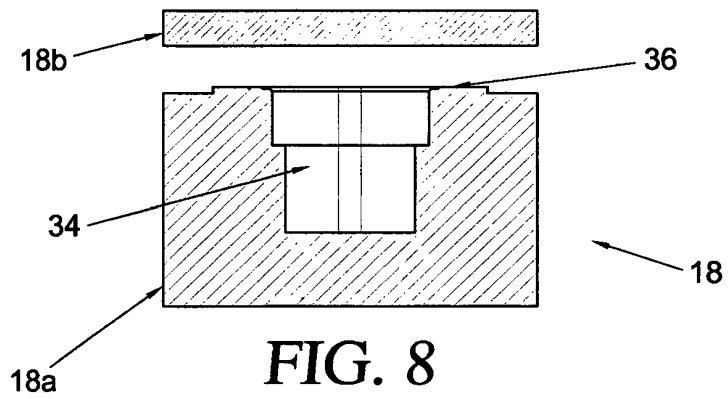
**FIG. 7C**

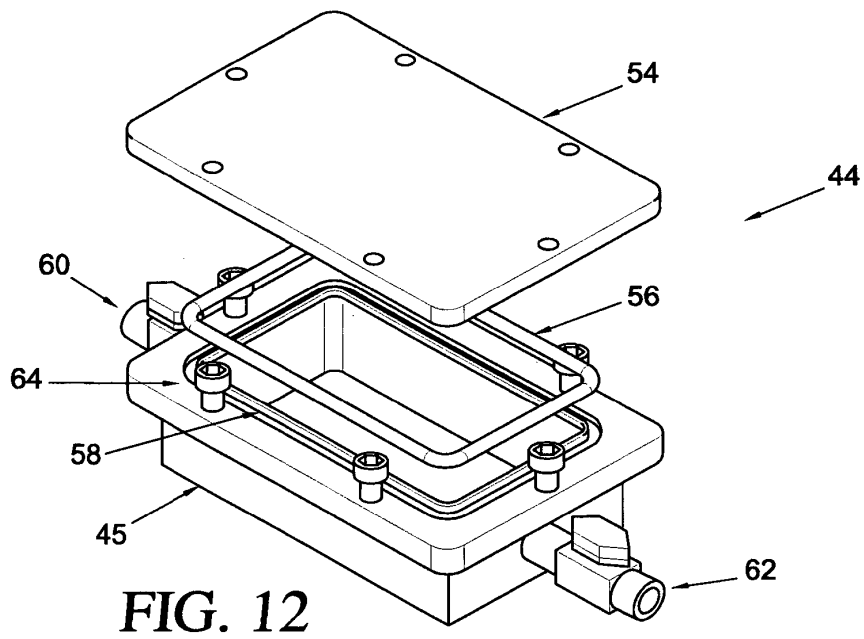
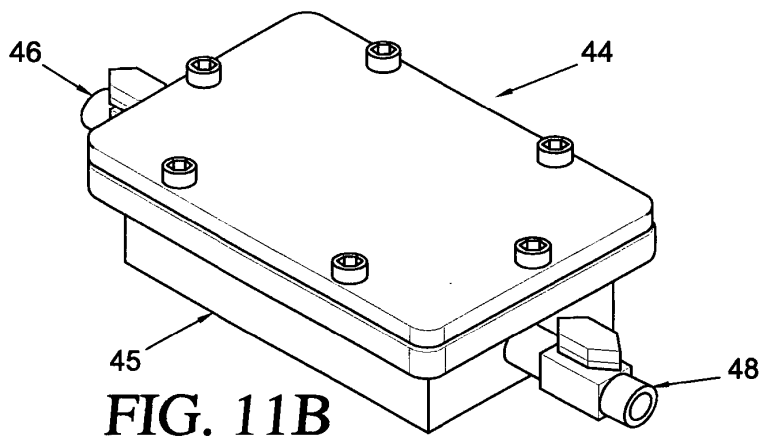
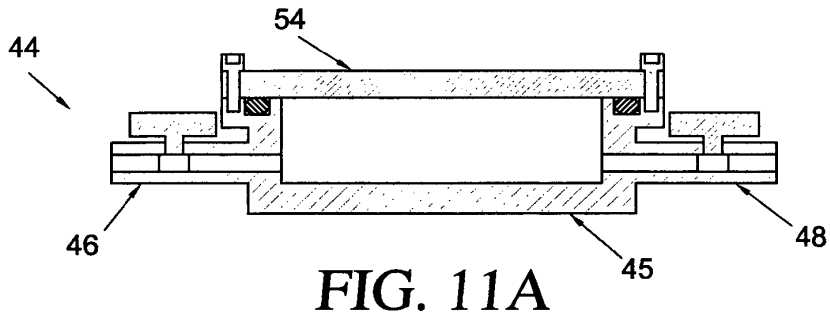


**FIG. 7D**



**FIG. 7E**





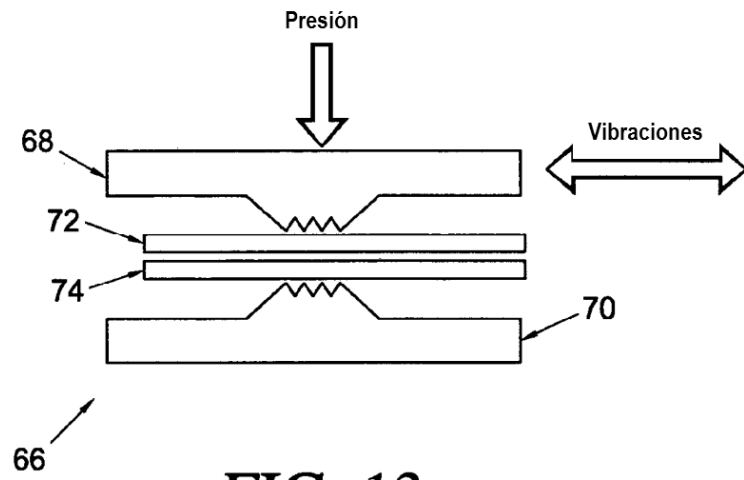


FIG. 13

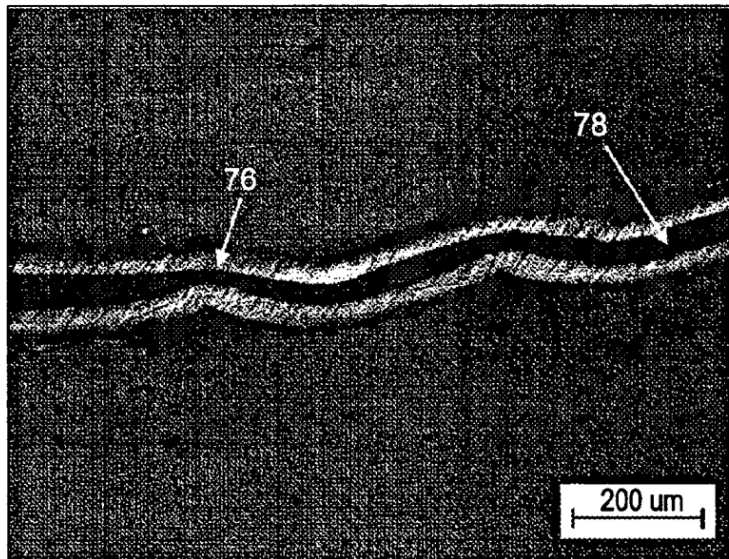


FIG. 14



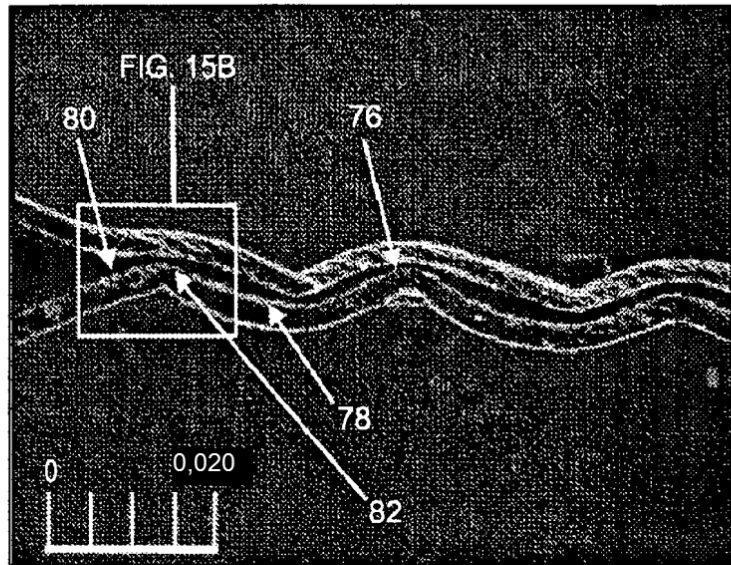


FIG. 15A

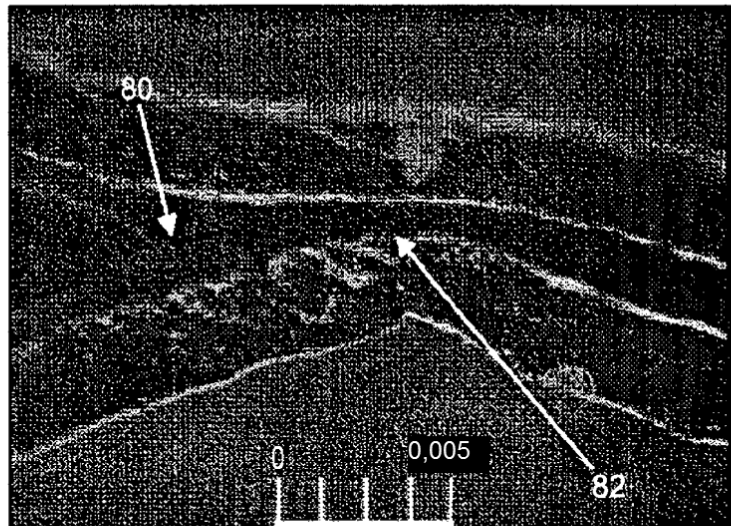


FIG. 15B

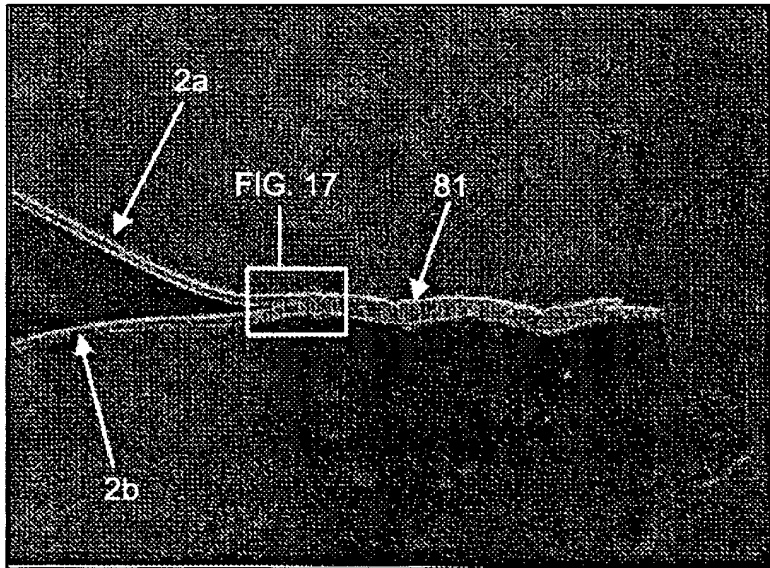


FIG. 16

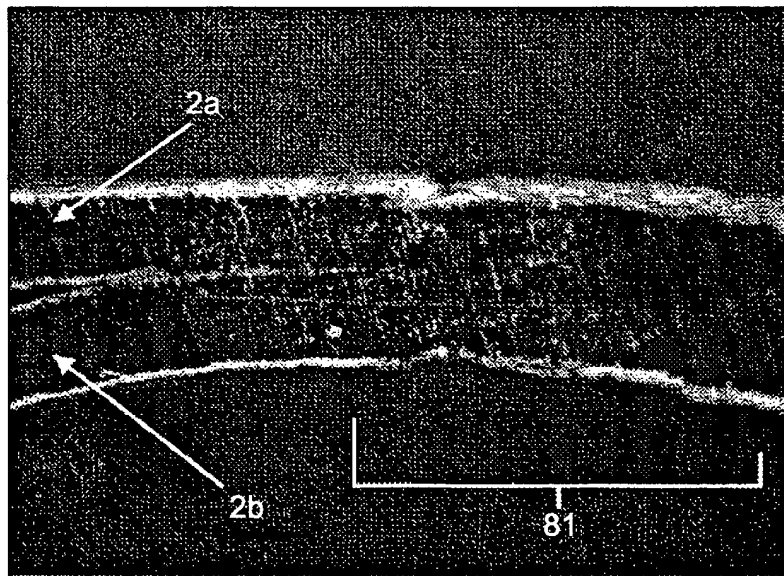


FIG. 17

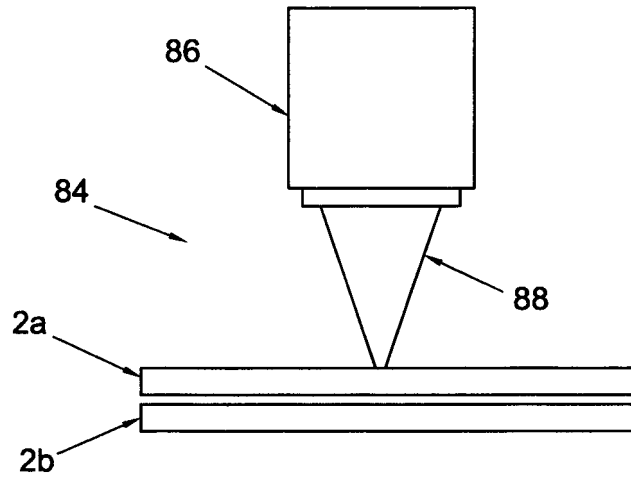


FIG. 18

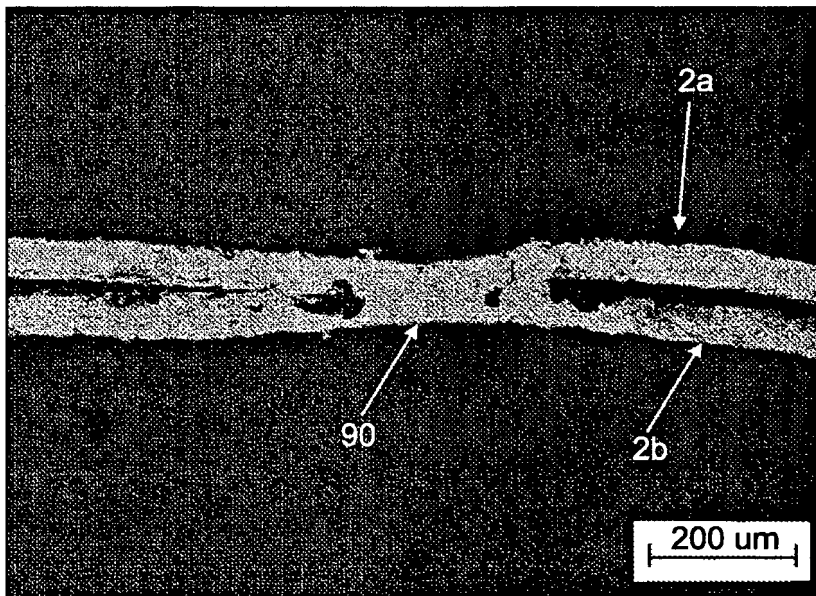


FIG. 19

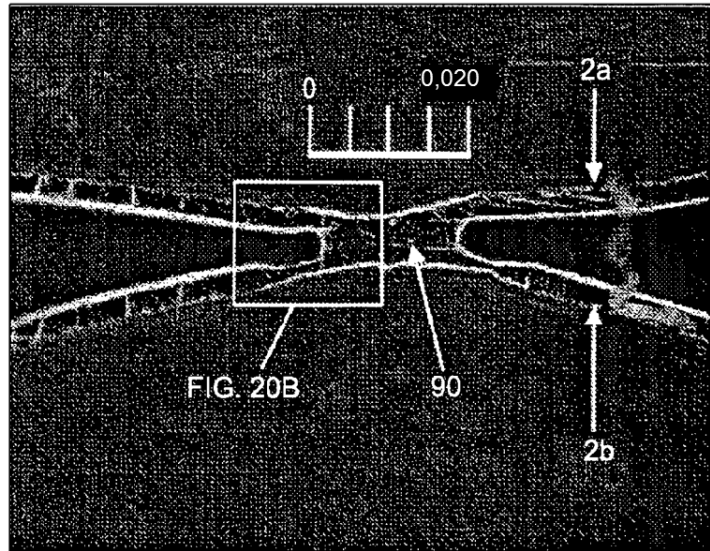


FIG. 20A

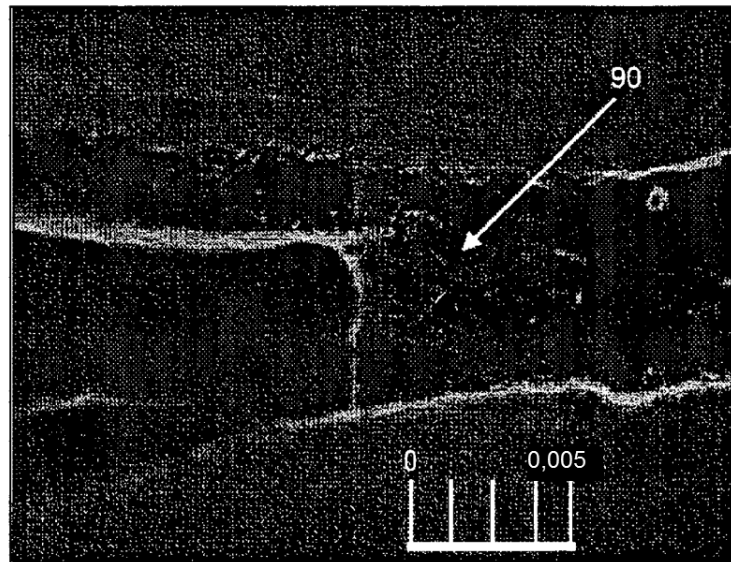


FIG. 20B

Diseño	Descripción	Superficie de sellado		Dimensión A		Dimensión B		Dimensión C		Dimensión D		Factor de mejora
		(in <sup>2</sup> )	(mm <sup>2</sup> )	in	mm	in	mm	in	mm	in	mm	
A	Posición de corrugación exterior	0,089	57,42	0,690	17,5	0,630	16,0	0,650	16,5	0,570	14,5	4,8
B	Posición de corrugación interior	0,048	30,97	0,650	16,5	0,610	15,5	0,590	15,0	0,450	11,4	1,2
C	Borde de conjugación redondeado	N/A	N/A	0,650	16,5	0,570	14,5	0,690	17,5	0,630	16,0	Sin sello
D	Diseño de conjugación	0,099	63,87	0,690	17,5	0,610	15,5	0,630	16,0	0,550	14,0	Sin mejora
E	Multinivel	0,105	67,74	0,715	18,2	6,250	158,8	0,655	16,6	0,565	14,4	5,6
F	Multinivel	0,080	51,61	0,715	18,2	0,655	16,6	0,655	16,6	0,595	15,1	Sin sello
G	Multinivel	0,067	43,23	0,715	18,2	0,665	16,9	0,655	16,6	0,605	15,4	0,79
H	Ángulo interior (15°)	0,148	95,48	0,715	18,2	0,590	15,0	0,655	16,6	0,530	13,5	0,47

FIG. 21

Factor de mejora en la liberación de CO<sub>2</sub> en comparación con paquetes de producción convencionales

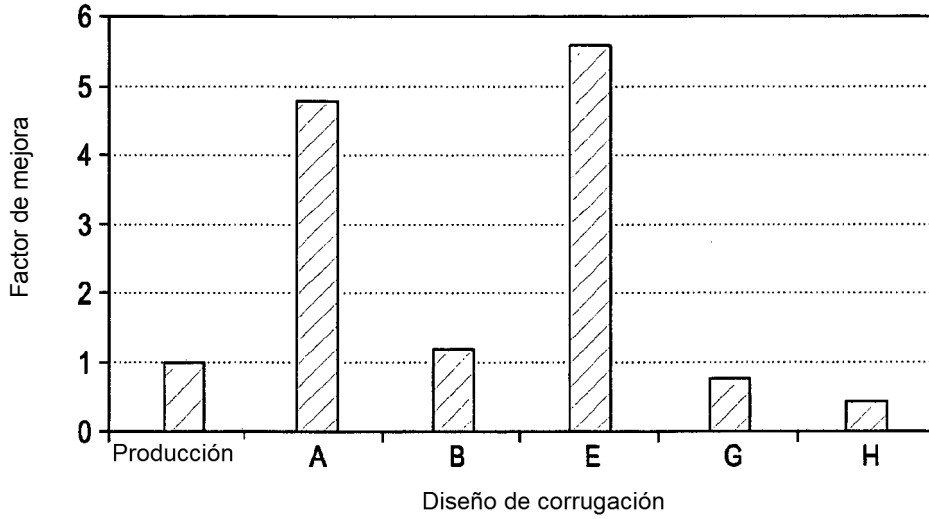
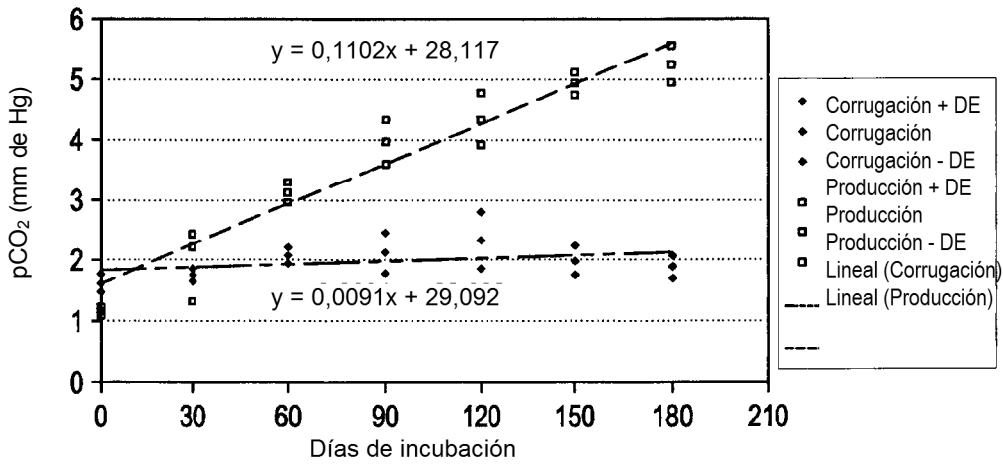


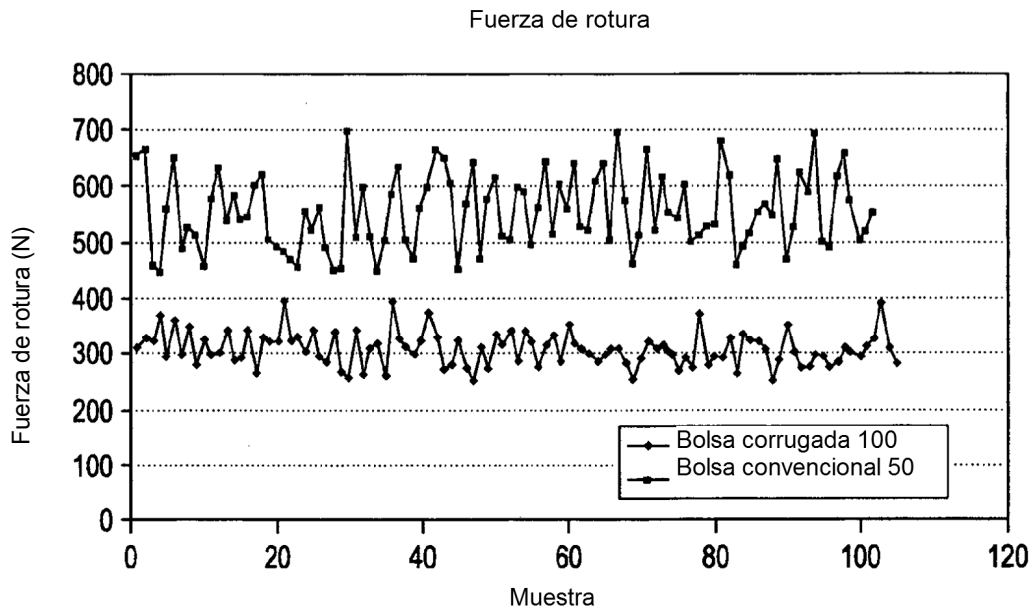
FIG. 22

pCO<sub>2</sub> frente a días de incubación a 50 °C

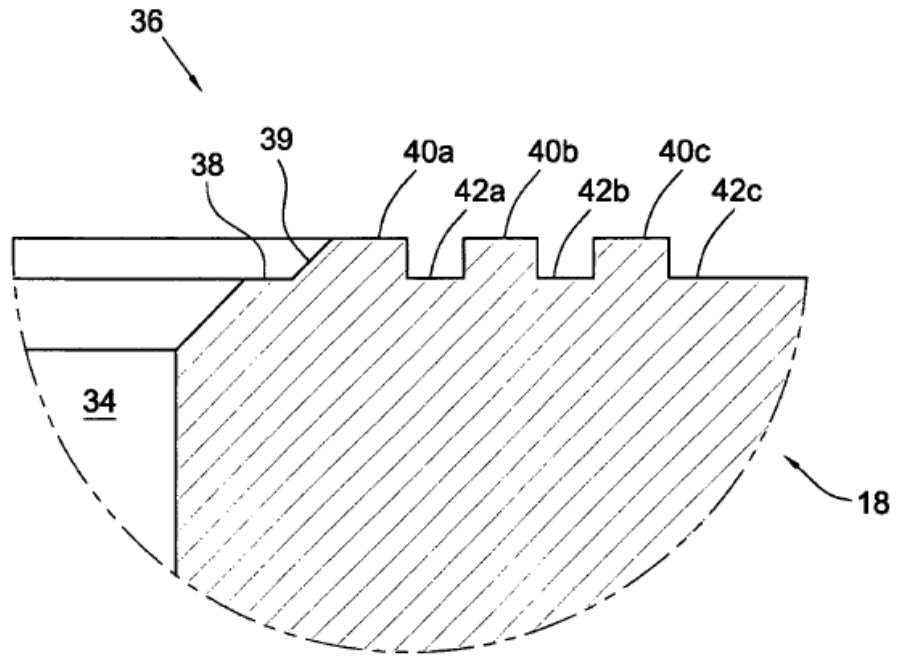


\* Ensayo atípico aplicado a los datos originales

FIG. 23



**FIG. 24**



**FIG. 25**