

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 529**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2010 E 10752431 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2470147**

54 Título: **Bolsa de almacenamiento de una solución terapéutica**

30 Prioridad:

**24.08.2009 FR 0904031**

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

**05.02.2016**

73 Titular/es:

**LABORATOIRE FRANÇAIS DU  
FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES  
(100.0%)**

**3, Avenue des Tropiques, ZA de Courtaboeuf  
91940 Les Ulis, FR**

72 Inventor/es:

**PARUIT, PRISCILLE y  
CHAUMETON, BRIGITTE**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**ES 2 558 529 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).

**Bolsa de almacenamiento de una solución terapéutica****Descripción****5 Campo de la invención**

**[0001]** La presente invención se refiere a una bolsa de almacenamiento de solución terapéutica.

**Antecedentes tecnológicos**

10 **[0002]** Se entiende por opción terapéutica cualquier producto en forma líquida utilizada con fines terapéuticos. Se trata generalmente de componentes de la sangre en forma líquida, por ejemplo, plasma sanguíneo, las plaquetas, o un concentrado globular. Esto puede derivarse de plasma sanguíneo, por ejemplo albúmina o una inmunoglobulina. También puede incluir soluciones farmacéuticas o soluciones de nutrientes. Puede tratarse, por ejemplo, de una  
15 solución al 5% de glucosa, G5, o soluciones de sales, en particular isotónica o solución de Ringer. También puede ser de soluciones recién preparadas, en particular mediante la adición de un fármaco en una bolsa que contiene una solución de un fluido portador, típicamente para el tratamiento de enfermedades de transmisión por vía intravenosa, así como para el tratamiento del cáncer.

20 **[0003]** Los bolsillos de almacenamiento hoy representan una alternativa al envasado en botellas de vidrio para los productos de la biotecnología. De uso general en la administración intravenosa de las soluciones de soluto o infusión para nutrición parenteral o para la sangre, las bolsas de almacenamiento flexibles tienen muchas ventajas, las cuales incluyen la ligereza y facilidad para ser manipulado.

25 **[0004]** Los bolsillos de almacenamiento tales como lentes de viales, están sujetos a una regulación muy exigente especialmente en cuanto a su fabricación y la trazabilidad. Los bolsillos deben tener en efecto un aviso con información sobre la solución, los elementos de seguridad, el nombre del fabricante, fecha de caducidad, número de lote, recipiente e incluso el nombre del paciente, lo que permite la trazabilidad de la solución. Los bolsillos son usualmente empaquetados y enviados a los hospitales o a los destinatarios capaces de administrar de la solución a  
30 un paciente. El paciente puede ser el propio beneficiario, quien se administra la solución a sí mismo.

**[0005]** Los bolsillos que se ofrecen actualmente en el mercado tienen una entrada hecha directamente sobre una membrana que define un compartimiento para la recepción de la solución, como es el caso de la bolsa flexible Flexbumin®, bolsa flexible que contiene albúmina humana fabricado y vendido, en particular en Suecia por la  
35 empresa Baxter. La inscripción también se puede realizar pegando una etiqueta en la que previamente escrita, impresa y / o fijada, o pegando una etiqueta en blanco en la que se escribe y / o sello. La inscripción también se puede hacer directamente a la membrana escribiéndose a mano típicamente con un marcador o un bolígrafo y el sello de tinta. Esto es particularmente cierto cuando la bolsa se utiliza para la administración de una infusión a un paciente. Puede ser que en el curso de la administración el contenido de la bolsa se modifique, por ejemplo  
40 mediante la adición de un medicamento, y luego el personal de enfermería aplican una inscripción que indica la modificación de que se trate, la cantidad a administrar o el tiempo de administración que hay que cumplir.

**[0006]** Sin embargo, las moléculas contenidas en la tinta y / o pegamento utilizados puede pasar a través de la membrana y migrar a la solución terapéutica. Tales moléculas son propensas a provocar toxicidad al destinatario o  
45 modificar las propiedades de la solución. Su presencia es indeseable y, por tanto, debe ser evitado. Además, el material que constituye la membrana es probable que se deteriore cuando se aumente el registro que las moléculas de la membrana pueden disociar y contaminar la solución. Esta contaminación de la solución y / o el deterioro de la membrana puede ser particularmente importante en el caso en el se haya realizado la inscripción a mano con un rotulador o directamente en la membrana o en una etiqueta en blanco pegada previamente en la membrana.  
50

**[0007]** Bolsas de almacenamiento flexibles se describen en la solicitud de patente WO 02/072429 y la patente US 4,654,240 de Baxter. La solicitud de patente WO 02/072429 describe una bolsa flexible hecha de polímero para el almacenamiento de una solución de péptidos y / o proteínas, y un método de introducción de una solución de este tipo en un recipiente polimérico flexible. La forma de introducir una inscripción en la bolsa de almacenamiento no se  
55 menciona en este documento. La patente US 4,654,240 describe un material de film laminado para una bolsa flexible capaz de almacenar un producto que se mantenga y se extrajo bajo condiciones estériles. La bolsa se esteriliza eventualmente a vapor. La forma en que se marca en la bolsa de almacenamiento tampoco se menciona en este documento.

60 **[0008]** Una solución para reducir el riesgo de contaminación en el caso donde el registro se realiza en la membrana es el uso de una tinta especial cuyas moléculas pasan más fácilmente a través de la membrana. Sin embargo, esta tinta es cara. Además, esta solución no reduce suficientemente el riesgo de contaminación debido a que las moléculas de tinta continúan pasando a través de la membrana, y porque la membrana todavía puede deteriorarse. Por último, esta solución no aborda el riesgo de contaminación relacionada con la inscripción realizada por pegado  
65 una etiqueta. Por tanto, existe una necesidad de reforzar la seguridad de los lotes solución terapéutica. El solicitante ha desarrollado de modo sorprendente en la presente invención una bolsa de almacenamiento de una solución

terapéutica, proporcionando una mejora en la seguridad de solución terapéutica y permitiendo que se aplique una inscripción que reduzca el riesgo de contaminación.

**Resumen de la invención**

5 [0009] La invención propone una bolsa (10) de solución terapéutica que comprende al menos un compartimento de almacenamiento (11) que recibe una solución delimitada por una membrana multicapa, y al menos un apéndice (13) en la extensión de la membrana multicapa (12) y que tiene una zona de entrada (14), y una inmunoglobulina o albúmina, en el compartimento (11) de la bolsa (10), caracterizado porque dicha bolsa incluye una capa exterior impermeable y / u opaca y en que la proporción de la superficie del apéndice / superficie de la bolsa de almacenamiento está comprendido entre 0,20 y 0,35.

10 [0010] Para ello, la solicitud describe una bolsa de almacenamiento de solución terapéutica que comprende al menos un compartimento de recepción de solución definido por una membrana. La bolsa comprende además al menos un saliente en la extensión de la membrana e incluye un área de inscripción.

15 [0011] De acuerdo con realizaciones preferidas, este bolsillo de almacenamiento comprende además una o más de las siguientes características:

- 20 - La membrana es transparente;
- La membrana comprende uno o más orificios;
- La capa exterior consiste en una película de múltiples capas que contiene una capa de aluminio rodeado de un lado a otro de una capa de plástico;
- 25 - El fondo tiene una capacidad de contenimiento máximo comprendido entre un mililitro y un litro ventajosamente entre 5 y 500 ml, preferiblemente entre 10 y 500 mililitros, más preferiblemente entre 20 y 200 mililitros, y aún más preferiblemente entre 50 y 100 mililitros;
- El compartimento contiene una solución terapéutica normal de inmunoglobulina G (IGNG).

30 [0012] La solicitud también describe un método de fabricación de una bolsa de almacenamiento de solución terapéutica, descrita anteriormente, que comprende las etapas de:

- 35 (i) la formación simultánea de la membrana y del apéndice,
- (ii) la formación del compartimento por soldadura
- (iii) la perforación de la bolsa de almacenamiento y, eventualmente, la formación del elemento de sujeción,
- (iv) los puertos de inserción, y el sellado de los orificios.

40 [0013] La solicitud también describe un método de fabricación de una bolsa de almacenamiento de solución terapéutica del que el compartimento contiene una solución terapéutica o albúmina o una inmunoglobulina, descrito anteriormente, que comprende las etapas de:

- 45 (i) llenado de la bolsa de almacenamiento con una solución terapéutica,
- (ii) sello de la bolsa de almacenamiento lleno con la solución terapéutica por un elemento de cierre,
- (iii) espejismo de la bolsa de almacenamiento lleno con la solución terapéutica y cerrado por el elemento obturador,
- (iv) colocación de inscripciones en el apéndice de la bolsa de almacenamiento que contiene la solución terapéutica,
- (v) envuelta opcional de la bolsa de almacenamiento que contiene la solución terapéutica por una carcasa exterior, y
- 50 (vi) colocación opcional de inscripciones en la capa exterior que contiene la bolsa de almacenamiento.

[0014] Opcionalmente, el método comprende además una etapa de irradiación de la bolsa de almacenamiento antes de la etapa

- 55 (i) de llenado.

**Breve descripción de las figuras.**

[0015] En los dibujos, se proporciona:

- 60 - La figura 1 es una vista de una bolsa de almacenamiento de acuerdo con una realización preferida de la invención.

**Exposición detallada de realizaciones de la invención.**

65 [0016] Otras características y ventajas de la invención aparecerán en la lectura de la descripción detallada que sigue de una realización de la invención, dada a modo de ejemplo solamente y con referencia a la figura 1.

**[0017]** La invención se refiere a una página <a> 4a. La bolsa comprende al menos un compartimento receptor de solución. La bolsa incluye también una membrana, siendo el compartimento el espacio delimitado por la membrana. La bolsa también incluye al menos un saliente en la extensión de la membrana e incluye un área de inscripción.

5 **[0018]** La membrana puede estar formada de una sola pieza plegada y / o soldada a fin de definir el compartimiento. La membrana también puede consistir de un ensamblaje de varias piezas soldadas entre sí a fin de definir el compartimiento.

10 **[0019]** El compartimiento permite recibir un volumen de solución para el almacenamiento. El área de inscripción permite llevar una inscripción, al proporcionar información relacionada a la bolsa. Dicha información incluye, sin limitaciones, uno o más de los siguientes: el contenido de la solución, el productor de la solución y su logo, el vendedor de la solución, la concentración de la solución, la información sobre el hospital o establecimiento o destinatario individual, el nombre del paciente. La información puede codificarse por aparecer por ejemplo como un código de barras o matriz de datos (matriz que consta de puntos de bolsillo (10) de solución terapéutica que  
15 comprende al menos un compartimento de almacenamiento (11) solución receptora delimitada por una membrana multicapa y al menos un apéndice (13) en la extensión de la membrana multicapa (12) y que tenga una área de inscripción (14), y una inmunoglobulina o albúmina, en el compartimiento (11) de la bolsa (10), caracterizado porque dicha bolsa incluye una capa exterior resistente al agua y / u opaco, y en que la proporción de superficie del apéndice de bolsa de almacenamiento está comprendida entre 0,20 y 0,35 o de cuadrados yuxtapuestos, equivalentes de código de barras de dos dimensiones). La inscripción puede llevarse, sin limitación, por escritura de tinta que utiliza el apéndice, por encolado o grapado una etiqueta en la que se imprimió por adelantado, escrito a mano, o tampón, o por encolado o grapado una etiqueta en blanco en el que la inscripción está escrita después a mano o amortiguada.

20 **[0020]** El área de inscripción, al estar en el apéndice en la extensión de la membrana, puede ser marcado en la bolsa con un menor riesgo de contaminación. De hecho, expresar en una región de una proyección en la extensión de la membrana y no directamente sobre la membrana en contacto con la solución reduce el riesgo de un deterioro de la membrana y una migración de moléculas contaminantes hacia el compartimiento.

30 **[0021]** Con el fin de eliminar antes de su comercialización los casos en que podría haberse producido la migración, se realiza normalmente una etapa de espejismo. Se llama "espejismo" a una comprobación visual de la operación en los contenedores para detectar contaminación u otros defectos, tales como partículas, defectos de llenado o piezas de plástico.

35 **[0022]** La invención se describe ahora con referencia a la figura 1 que muestra una vista de una bolsa de almacenamiento 10 de acuerdo con una realización preferida de la invención.

**[0023]** En esta realización, la bolsa 10 comprende un compartimiento 11 para recibir solución delimitada por una membrana 12. La bolsa 10 también comprende un apéndice 13 en la extensión de la membrana 12. En general, el apéndice 13 se proyecta desde la membrana 12, pero no necesariamente en el eje o en el plano de la membrana 12. El apéndice 13 comprende un área de registro 14, que está separado de la membrana 12 en una zona separada. Un bolsillo de registro 15 que proporciona la información relacionada se puede realizar con un menor riesgo de contaminación.

45 **[0024]** Además, en una realización preferida, la membrana 12 es transparente. Esto permite inspeccionar visualmente o de cualquier otro medio equivalente de una solución almacenada en el bolsillo 10. De hecho, llevar una inscripción en un área de un apéndice en la prolongación de una membrana transparente y no directamente sobre la membrana mejora la efectividad del espejismo, especialmente en el momento de llenarse porque la membrana está libre de cualquier impresión, y también en el momento de su uso por el personal del hospital para comprobar la claridad de la solución de infusión.

50 **[0025]** Hay en el campo de la medicina de las normas que requieren personal de salud a tomar ciertas medidas de precaución antes de la administración de una solución terapéutica a un paciente. Un ejemplo de una medida de precaución de este tipo es la operación de inspección visual que consta de varios pasos para el personal de salud para verificar visualmente que no se formó ningún depósito, ni impurezas están presentes en una solución terapéutica antes de la infusión. La transparencia de la membrana 12 permite que el personal de salud pueda tomar medidas de precaución que requieran inspección visual de la solución almacenada en el bolsillo, y especialmente comprobar el color de la solución terapéutica o la presencia de contaminación bacteriana o de partículas en relación de la solución de infusión terapéutica 10.

60 **[0026]** Las bolsas de almacenamiento en el mercado llevan una marca en la membrana. Ahora, además de los problemas de contaminación vinculados al mismo, una inscripción en el diafragma es una molestia para el personal de salud cuando quiere tomar las precauciones antes mencionadas. Una inscripción en el diafragma es una molestia cuando el personal de salud también quiere comprobar el volumen de la solución contenida en el compartimiento 11, por ejemplo, para verificar que la perfusión se realiza correctamente. Además, la presencia de esta entrada en la membrana es una molestia durante las soluciones terapéuticas de operación de espejismo.

**[0027]** En la bolsa 10 que se muestra en la Figura 1, el área de registro 14 se separa del diafragma 12 transparente. Por lo tanto, ninguna inscripción obstaculiza el ojo, lo que facilita y por lo tanto acelera el trabajo del personal de salud. Facilitar el trabajo del personal de salud es de gran importancia sobre todo en la atención de emergencia.

5 **[0028]** En otra realización, la membrana 12 no es transparente, sino opaca con el fin de proteger la solución de irradiación de luz. Este puede ser el caso cuando la solución almacenada en la bolsa 10 no se administra directamente, por ejemplo, cuando se use una jeringa antes de la administración. En este caso, las precauciones antes mencionadas pueden tomarse después de la recogida de la solución en la jeringa. También es posible que la solución se administra desde la bolsa 10 en el caso de la membrana opaca.

10 **[0029]** La invención utiliza una proporción de superficie de la orejuela / bolsa de almacenamiento comprendida entre 0,20 y 0,35, en especial entre 0,25 y 0,30, en particular, igual a 0,27.

15 **[0030]** La membrana 12 de la Figura 1 incluye un orificio 16. El orificio 16 permite la inyección en el compartimento 11 en una solución para el almacenamiento. El orificio 16 también permite que el flujo de una solución almacenada fuera del compartimento 11 para la administración por infusión a un paciente. En el caso de tal uso, el orificio 16 está conectado a un conducto, no mostrado, la administración de la solución a un paciente. Normalmente, el conducto conecta el compartimento 11 a una vena del paciente. El orificio 16 también se puede utilizar como puerta de entrada para recoger una cierta cantidad de solución usando una jeringa u otra herramienta de muestreo. El orificio 20 **[0031]** también puede ser utilizado como una ruta para la inyección de una cantidad dada de medicamento, tal como para el tratamiento de pacientes con cáncer para el cual se inyecta una solución de principio activo en la bolsa, opcionalmente después de la reconstitución por el personal de salud.

25 **[0031]** La membrana también puede comprender varios orificios. Por ejemplo, la membrana puede comprender dos orificios: un primer orificio para inyectar la solución en el compartimento para el almacenamiento, y un segundo orificio para el flujo de la solución desde el compartimento para su administración a un paciente. En este caso, una bolsa que comprende una pluralidad de orificios para añadir elementos a una solución almacenada en la bolsa a través del primer orificio al mismo tiempo que fluye la solución a través del segundo orificio durante la infusión.

30 **[0032]** El orificio 16 está situado ventajosamente en una zona opuesta al apéndice 13 con respecto al compartimento 11. En este caso, el apéndice 13 puede estar provisto de un miembro de sujeción 17, como es el caso en la realización de la Figura 1. En esta forma de realización 1, el elemento de acoplamiento 17 consta de un agujero que pasa a través del apéndice 13. Esta configuración sin embargo, no es limitante. De hecho, un número diferente de agujeros se puede lograr. Por otra parte, otros tipos de miembros de fijación tales como un imán, un gancho que se proyecta desde el apéndice 13 o un adhesivo puede ser utilizado. Del mismo modo, es posible tener un gancho pre-corte en el apéndice 13, y que puede ser desplegado para permitir la unión.

35 **[0033]** El elemento de sujeción 17 permite colgar la bolsa en un apoyo preferentemente situado en alto. El orificio 16 está situado en una zona opuesta al apéndice 13 con respecto al compartimento 11, la suspensión de la bolsa 10 por el miembro de acoplamiento 17 permite el flujo de la solución desde el compartimento 11 a través del orificio 16 bajo el efecto de la gravedad. La bolsa 10 puede así ser suspendido por encima de un paciente y ser utilizado como una bolsa de infusión. Así, el término "zona opuesta al apéndice en relación con el compartimento": la zona de la membrana 12 más baja cuando la bolsa está suspendida por un elemento de sujeción 17 del apéndice 13.

45 **[0034]** En el caso en el que el diafragma 12 incluye varios orificios, el orificio u orificios para el flujo de la solución fuera del compartimento 11 están situados en una zona opuesta al apéndice 13 con respecto al compartimento 11, lo cual asegura el flujo de la solución bajo el efecto de la gravedad.

50 **[0035]** Alternativamente, el flujo de la solución se realiza mediante una bomba, o incluso mediante la compresión del compartimento 11, especialmente en el modo de infusión asistida en la bomba de infusión. En esta realización, el orificio 16 también puede estar situado en una zona opuesta al apéndice 13 con respecto al compartimento 11 en otra zona, la gravedad ya no es necesaria para garantizar el flujo de la solución.

55 **[0036]** El orificio 16 está provisto de un elemento de cierre 18. El órgano de cierre permite evitar el flujo no deseado de la solución.

60 **[0037]** Típicamente, después de inyectar la solución en el compartimento 11 a través del orificio 16, que equipa el orificio 16 del elemento obturador 18, por ejemplo soldando una parte fija 19 del cuerpo de obturador 18 en el contorno del orificio 16. En el uso de la bolsa, por ejemplo para la infusión, se retira una parte extraíble 20 del miembro de sellado 18 rompiendo una junta rompible entre la parte fija 19 y la porción extraíble 20. Típicamente, la unión se puede romper por una rotación de la parte móvil 20 con relación a la parte fija 19. Este mecanismo se conoce bajo el nombre inglés "twist-off". Una junta frangible permite el uso rápido de la bolsa 10.

65 **[0038]** Configuraciones diferentes de la representada pueden sin embargo ser utilizadas para el miembro de sellado 18. Por ejemplo, la porción fija 19 puede ser cerrado por la parte extraíble 20, o por otro componente, aunque este último haya sido eliminado previamente usando por ejemplo un mecanismo de tornillo. Esta configuración hace

posible sellar la abertura 16 a pesar de un primer comienzo de flujo de la solución. Esta configuración es interesante, por ejemplo cuando se desea interrumpir temporalmente la infusión.

5 **[0039]** La membrana 12 está hecha preferiblemente de un material flexible. Es ventajosamente de un material plástico. PVC se puede utilizar, polietileno, polipropileno o cualquier otro material comúnmente utilizado para la realización de bolsas flexibles. El espesor del film es convencional.

**[0040]** En una realización preferida, la membrana está hecha de polipropileno.

10 **[0041]** La flexibilidad de la bolsa 10 permite un almacenamiento más fácil de la bolsa 10, una eliminación de residuos más simple y mayor facilidad de uso en comparación con los contenedores rígidos. Además, la membrana está hecha de un material flexible, es irrompible. Esto evita los problemas del uso de descontaminación viales de vidrio.

15 **[0042]** La membrana 12 está hecha de láminas de varias capas, en particular de tres capas, los materiales que constituyen las diversas capas con funciones específicas, como barrera (por ejemplo, de barrera al oxígeno o el producto de la infusión), medios de comunicación, la vinculación entre dos capas, etc ... Un uso de varias capas permite reducir aún más el riesgo de contaminación y aumentar las capacidades de resistencia de la membrana 12, incluyendo las limitaciones físicas e irradiación de rayos beta. El uso de tres capas permite un compromiso entre un aumento en la resistencia y la preservación de la transparencia de la membrana 12.

20 **[0043]** La bolsa se coloca en una capa exterior extraíble preferiblemente impermeable. Esta capa exterior tiene la ventaja de constituir una barrera física para la pérdida de agua. Además, la capa exterior si es opaca, protege la solución desnaturalizante que puede ser inducido por la luz. Dicha capa exterior es particularmente ventajosa en el caso en que la solución almacenada en la bolsa 10 es albúmina o una inmunoglobulina, por ejemplo, particularmente sensible a la luz.

25 **[0044]** En el caso de almacenamiento de una inmunoglobulina, la inmunoglobulina puede ser producida por el método descrito en el documento FR-2824568-A1 y FR-2895263-A1. Esto puede ser una inmunoglobulina G intravenosa (IVIG).

30 **[0045]** La capa exterior también puede consistir en film de múltiples capas, incluyendo tres capas, los materiales que constituyen las diferentes capas con funciones específicas, tales como la de bloqueo de la luz, o la de proporcionar un sello. La capa exterior puede estar hecha de aluminio o plástico o una mezcla de ambos. La capa exterior puede ser termoformada alrededor de la bolsa de almacenamiento 10.

35 **[0046]** En una realización preferida de la invención, la capa exterior se compone de un film de múltiples capas que contiene una capa de aluminio rodeado por ambos lados de una capa de plástico, por ejemplo polipropileno, que le da una particular resistencia a los golpes y es una barrera a la luz. De acuerdo con una realización preferida de la invención, la capa exterior está hecha de una capa de polietileno, una capa de aluminio y una capa de polipropileno.

40 **[0047]** Por lo general, una bolsa de almacenamiento 10 según la invención se embala en la capa exterior y enviado a un destinatario. Antes del uso de la bolsa 10, el receptor elimina la capa exterior. Por lo tanto, la capa proporciona protección adicional hasta que se retira, es decir, hasta el uso de la bolsa 10.

45 **[0048]** El compartimiento 11 tiene una capacidad de contenimiento máximo entre un mililitro y un litro, que contiene ventajosamente una capacidad máxima de entre 5 y 500 ml, preferiblemente entre 10 y 500 mililitros, y aún más preferiblemente entre 20 y 200 mililitros, preferiblemente de 50 a 100 mililitros. Por ejemplo, la bolsa tiene una capacidad máxima de hasta 100 mililitros.

50 **[0049]** En el caso en que la membrana 12 es transparente permitiendo así examinar al ojo desnudo la solución en el compartimiento 11, la invención es incluso más interesante que el volumen del compartimiento 11 es pequeño. De hecho, en general, cuanto mayor sea el volumen del compartimiento 11, cuanto más pequeña es la superficie de la membrana 12, y más una inscripción eventual en la membrana 12 constituye una molestia.

55 **[0050]** La bolsa 10 incluye una soldadura que separa la membrana 12 y el apéndice 13. En el caso en que la bolsa esté hecha de un material flexible y donde se llena con una solución, la soldadura da una flexibilidad en el apéndice 13 en relación con el compartimiento 11. Esta flexibilidad es particularmente útil en el caso en el que se almacenan una pluralidad de cavidades de almacenamiento de una solución en una caja de almacenamiento. Cuando la inscripción 15 se lleva en un área de registro 14 del apéndice 13, es posible identificar una bolsa sin sacarla de la caja. El trabajo del personal de salud de este modo se facilita.

60 **[0051]** En otra realización no mostrada, la bolsa comprende una pluralidad de compartimentos de recepción de solución. Una membrana delimita el compartimiento, y al igual que en la realización de la Figura 1, es una proyección en la extensión (salientes) de la membrana. Ya sea en esta forma de realización no mostrada o en las proyecciones anteriores, varios apéndices pueden estar en la extensión de la membrana, uno tras otro o uno junto al

otro superpuesto sobre la otra. Esto traerá varias inscripciones en la bolsa. Esto permite, por ejemplo, llevar una inscripción por compartimento cuando la bolsa tenga varios compartimentos.

5 **[0052]** En el modo de realización en que la bolsa comprende múltiples compartimentos, la bolsa puede estar provista de un mezclador que proporciona una mezcla de los contenidos de los diversos compartimentos, a continuación, la mezcla fluye a través del orificio. La bolsa también puede estar provista de un orificio por compartimento, una mezcla que luego se asegura por un mezclador exterior de la bolsa.

10 **[0053]** La nueva bolsa flexible está fabricada por un método convencional de fabricación de bolsas flexibles. Generalmente, el compartimento 11 se prepara por soldadura en un patrón predeterminado, por soldadura de una membrana plegada sí o dos films separados. Una tapa está provista durante la soldadura por medios convencionales. La soldadura también puede realizarse de manera convencional por el calor o ultrasonido. Apéndice en la extensión (proyectar) puede estar unido por soldadura a una bolsa existente o por el contrario se obtiene directamente durante la fabricación. La membrana plegada en sí puede ser continuada para formar el apéndice; también es posible que los dos films se sueldan entre sí para formar el apéndice, o un solo film se extiende para formar el apéndice AP. De acuerdo con una realización, la bolsa incluye una soldadura 21 entre la membrana de separación del apéndice.

20 **[0054]** Por ejemplo, un método de fabricación de una bolsa puede comprender las etapas de:

- (i) Formación simultánea de la membrana y del apéndice,
- (ii) Formación del compartimento por soldadura,
- (iii) Perforación de la bolsa de almacenamiento y, opcionalmente, formando el miembro de sujeción, y
- (iv) Orificios de inserción y el sellado de los orificios.

25 **[0055]** El método de embalaje bolsa comprende los siguientes pasos (después de la última etapa del proceso de fabricación de la bolsa):

- (i) Llenado de la bolsa de almacenamiento con una solución terapéutica,
- (ii) Taponado de la bolsa de almacenamiento lleno con la solución terapéutica por un elemento de cierre,
- (iii) Espejismo de la bolsa de almacenamiento llena con la solución terapéutica y cerrado por el elemento obturador,
- (iv) Colocación de marcas en el apéndice de la bolsa de almacenamiento que contiene la solución terapéutica,
- (v) Envuelta opcional de la bolsa de almacenamiento que contiene la solución terapéutica a través de la capa exterior,
- (vi) Colocación opcional de inscripciones en la capa exterior que contiene la bolsa de almacenamiento.

40 **[0056]** El método puede incluir una etapa de irradiación de la bolsa de almacenamiento antes de la etapa (i) de llenado para esterilizar la bolsa. Preferiblemente, la irradiación se lleva a cabo por rayos beta 25 kilograys. El método puede comprender una etapa intermedia de pasteurización y / o de almacenamiento de la bolsa que contiene la solución de incubación terapéutica después de la etapa (ii) de taponado y antes de la etapa (iii) de espejismo de la bolsa de almacenamiento. Ventajosamente, el método comprende un paso intermedio de la pasteurización y la incubación entre las etapas (ii) y (iii).

#### 45 **Ejemplos**

**[0057]** Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitarla.

50 **[0058]** En los ejemplos, las bolsas analizadas están en conformidad con la figura 1. Se tratan de bolsas que se esterilizan previamente por  $\beta$ -irradiación a 25 kGy. La membrana 12 es en cada caso transparente, comprende un orificio 16 provisto de un Twist-off, y es una membrana multicapa que consta de tres capas de polipropileno. La bolsa 12 comprende además una capa exterior formada de una película multicapa que contiene de una parte una capa envuelta de aluminio y de otra una capa de plástico. La capa de aluminio tiene un espesor de 8 mm. Las capas que rodean la capa de aluminio son de tereftalato de polipropileno y polipropileno y tienen un espesor de 12 mm y 75 mm respectivamente. La capa exterior (también denominado en lo sucesivo "sobrebolsa" y también después en las figuras) es apretada y opaca. La capa exterior tiene una anchura de sustancialmente 160 mm y una longitud de sustancialmente 270 mm. El compartimento 11 tiene una capacidad de contenimiento máximo sustancialmente igual a 100 mililitros. En ambos casos, igualmente, se imprime previamente la información en las etiquetas, y cada bolsa es entonces etiquetada en el área de inscripción (14) del apéndice (13) en la extensión de la membrana (12) y se pega otra etiqueta en la capa exterior.

Ejemplo 1: Estudio de la estabilidad de la albúmina al 20% almacenado en las bolsas de prueba.

65 1. Material

**[0059]** En este ensayo, la albúmina 20% se retiene en el compartimiento de bolsas de ensayo. Las bolsas se dividen en diferentes lotes controlados de forma independiente. Dentro de un lote, la cantidad de albúmina es uniforme y es sustancialmente igual a 50 ó a 100 ml, dependiendo del lote (denominado en lo sucesivo "lote de presentación 50/100 ml", siguiendo el volumen de las bolsas del lote en cuestión).

**[0060]** Las bolsas se colocan en recintos de temperatura y humedad controladas en dos conjuntos de condiciones experimentales (ECE):

- ECE 1: Temperatura de  $+25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , humedad relativa (HR) de  $40\% \pm 5\%$ ,
- ECE 2: Temperatura de  $+40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ , HR  $\leq 25\%$ .

**[0061]** Las bolsas son llevadas a los vencimientos programados para el análisis. Estos análisis siguen el siguiente orden:

- a) antes del envasado (Tavc), es decir, en la etapa MPVP (de materias primas a granel purificadas: albúmina estabiliza precalentada)
- b) después del acondicionamiento (BFT), es decir, después de la distribución de bolsa
- c) después de la pasteurización, la incubación y el embalaje secundario con sobrebolsa (T0), y
- d) cada mes durante seis meses.

**[0062]** Los análisis se pueden clasificar en tres categorías de acuerdo a su caracterización: cualitativa, microbiológicos y funcional. Caracterización cualitativa de las bolsas está unida a la aparición de la solución (color, grado de opalescencia), pH, osmolalidad, concentración de agregados de polímeros, productos de degradación enzimática, de sodio, en el potencial de absorción del estabilizador que es caprilato de sodio, para el estudio del componente altamente tóxico de la migración de sobrebolsa de aluminio que es, para el estudio de la activador de precalicreína, para observar la presencia de agua entre la membrana y la sobrebolsa, la medición de volumen extraíble y monitoreo del peso de la bolsa a fin de revelar una posible pérdida de agua durante el almacenamiento. La caracterización microbiológica se centra en la infertilidad. La caracterización funcional se centra en el contenido total de proteínas (contenido de ingrediente activo).

**[0063]** La Tabla I enumera los diversos análisis y proporciona para cada método utilizado y el criterio de aceptación acción aplicada.

Tabla I: Análisis, método de aplicación y criterios aplicados

<b>Análisis</b>	<b>Método</b>	<b>Criterio de aceptación</b>
Aspecto de la solución - Color - Grado de opalescencia	Ph.Eur 2.2.2 Ph.Eur 2.2.1	Prácticamente incolorado, amarillo (J,JB <sub>2</sub> JV3) Limpida
pH	Ph.Eur 2.2.3	6,7-7,3
Osmalidad (mosmol/kg)	Ph.Eur 2.2.35	200-300
Proteínas totales (g/l)	Ph.Eur 2.5.33 método 5	190-210
Polímeros y agregados (%)	Ph.Eur 2.2.29	≤5
Caprilato de sodio (mg/g proteínas)	Ph.Eur 2.2.28	12,80 - 16,80
Sodio (mmol/l)	Ph.Eur 2.2.22	114-126
Productos de degradación (%)	Ph.Eur 2.2.29	≤5
Volumen extraíble	Ph.Eur 2.9.17	≥ volumen nominal
Activador de prekalicreína (UI/ml)	Ph.Eur 2.6.15	≤35
Esterilidad	Ph.Eur 2.6.1	Estéril
Aluminio (µg/l)	Ph.Eur 2.2.23 Procesó I	≤200
Seguido de peso de la bolsa con sobrebolsa de referencia	Pesar	NA
Presencia de agua entre la membrana y la sobrebolsa	Observación visual	NA

**[0064]** Los resultados de cada análisis se comparan con los criterios de aceptación para cada vencimiento del producto. Por otra parte, la evolución del contenido de ingrediente activo (proteína total) es estudiado por la línea de regresión lineal con recomendaciones ICH Q1A (a partir de 5 plazos). La ausencia de una regresión lineal ( $p \geq 0,05$ ) demuestra la ausencia de un cambio en los resultados estudiados en el tiempo.

## 2. Resultados

### Lotes ECE 1

**[0065]** La Tabla II muestra los resultados para un lote en presentación 50ml sujeto a todas las condiciones de la CEPE 1, al ser representativa del lote.

5 **[0066]** Cualquiera que sea el lote y presentación (50 ml o 100 ml), los niveles de proteínas totales observados en cada vencimiento son consistentes con la aceptación.

10 **[0067]** El análisis estadístico de los resultados pone de manifiesto la ausencia de cambios en el contenido total de proteína en función del tiempo de almacenamiento para todos los lotes, a excepción de una presentación de lote 100 ml para el cual se observó una disminución en el contenido total de proteínas con el tiempo (la existencia de una regresión lineal,  $p < 0,05$ ). Pero esta disminución no afecta a la calidad del producto, teniendo en cuenta el cumplimiento de los resultados obtenidos para cada vencimiento.

15 **[0068]** Por otra parte, independientemente de la cantidad y la presentación (50 ml y 100 ml), los resultados obtenidos en cada madurez están conformes con los criterios de aceptación, con la excepción de la esterilidad de uno de los lotes en presentación 50 ml a madurez de seis meses. Sin embargo, después de la investigación, la falta de esterilidad observado resultó probablemente relacionada con un fallo del sello de la bolsa. De hecho, una prueba de esterilidad realizada en una bolsa que grava a una madurez cerca de 9 meses dio un resultado consistente.

20 **[0069]** Además, independientemente de la cantidad y de la presentación (50 ml y 100 ml), no se observa ningún cambio después de seis meses en los bolsillos de peso (sobrebolsas incluidas) de referencia, y ninguna presencia anormal de agua entre la membrana y sobrebolsa fue encontrada.

*Lotes ECE 2*

25 **[0070]** La Tabla III muestra los resultados para una presentación por lotes de 100 ml sujeta a todas las condiciones ECE 2, siendo el lote representativo.

30 **[0071]** Cualquiera que sea el lote y la presentación (50 ml y 100 ml), los niveles de proteínas totales observados en cada vencimiento son consistentes con la aceptación.

35 **[0072]** El análisis estadístico de los resultados pone de relieve la ausencia de cambios en el contenido total de proteínas en función del tiempo de almacenamiento para todos los lotes, a excepción de un lote en presentación 50 ml y de un lote en presentación 100 ml, para el cual se observó una disminución en el contenido total de proteínas con el tiempo (la existencia de una regresión lineal,  $p < 0,05$ ). Pero esta disminución no afecta a la calidad del producto, teniendo en cuenta el cumplimiento de los resultados obtenidos para cada vencimiento.

40 **[0073]** Por otra parte, independientemente de la cantidad y la presentación (50 ml y 100 ml), los resultados obtenidos en cada vencimiento están conformes con los criterios de aceptación, a excepción de la esterilidad de uno de los lotes en presentación 100 ml a vencimiento a seis meses. Pero después de la investigación, la falta de esterilidad observada resultó probablemente relacionada con un fallo del sello de la bolsa. De hecho, una prueba de esterilidad realizado en una bolsa que grava a una madurez cerca de 9 meses dio un resultado consistente.

45 **[0074]** Además, si se produce una pérdida de agua durante el almacenamiento, se confirma por un aumento en el pH, osmolaridad y el contenido de sodio, lo cual no es el caso.

*Conclusión*

50 **[0075]** Los resultados apoyan la conclusión de que la albúmina 20% almacenada en bolsas flexibles de prueba, en presentación 50ml y 100 ml, es estable:

- 6 meses a una temperatura de  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ,
- 6 meses a una temperatura de  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .

55 Ejemplo 2: Estudio de la estabilidad de IgNG (Inmunoglobulina G normal) 5% almacenado en las bolsas de prueba

*1. Material*

60 **[0076]** Las anotaciones del ejemplo 1 se repiten. Los compartimentos de las bolsas se llenan manualmente usando una bomba peristáltica, con 50 ml de inmunoglobulina G normal (IgNG) 5% producido por el método descrito en el documento FR-2824568-A1 y FR-2895263-A1, cubierto de sobrebolsas y almacenado bajo condiciones ECE 1 (es decir,  $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  RH =  $40\% \pm 5\%$ ) o ECE 2 (es decir,  $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  RH  $\leq 25\%$ ). Mientras tanto, la botella de vidrio se llena con la misma cantidad y se almacenó bajo las mismas condiciones para referencia.

65 **[0077]** Los análisis están destinados principalmente a comprobar la estabilidad de IgNG 5% en las bolsas y una posible pérdida de agua durante el almacenamiento, como resultado de la difusión de agua a través de la membrana

de múltiples capas de la bolsa.

**[0078]** Los análisis se realizaron a T0 y después de almacenamiento de 1 mes y 3 meses a 25°C y 40°C. Los métodos utilizados son los recomendados por la Farmacopea Europea en lo que atañe al aspecto de la solución (grado de opalescencia y color), pH, osmolaridad, el contenido total de proteínas (HPSEC, la actividad anti-HBs, AAC). Además, también la dosis de los fragmentos ( $\leq 3\%$ ), la evaluación de la presencia de partículas visibles y sub-visibles, y la dosificación de tween 80 se realizan también. El aspecto de la bolsa (flexibilidad de la membrana, la transparencia, sellado de soldaduras, la presencia de agua entre la membrana y la sobrebolsa) también se controla.

**[0079]** En segundo lugar, se evalúan las interacciones contenedor / contenido.

**[0080]** Para ello, lixiviados y extraíbles se determinan, de acuerdo con la "Directiva sobre materiales de envoltura inmediata" (CPMP/QWP/4359/03).

**[0081]** El estudio de la extracción se realiza con cuatro matrices de extracción (EPPI, NaOH, HCl y etanol) a 100°C durante 5 h. Se estudian únicamente los antioxidantes. Este estudio se realizó en las bolsas no irradiadas, un estudio sobre las bolsas y radiadas a 50 kGy también se lleva a cabo. El EPPI se utiliza como medio de extracción en este estudio.

**[0082]** Las sustancias lixiviadas de las bolsas de IgNG almacenadas durante 3 meses a 25°C y 40°C se dosifican, dados los resultados del estudio extraíble. Los análisis son semi-cuantitativos, lo que significa que los ensayos no han sido validados previamente. Para las técnicas que requieren de una extracción (en diclorometano) de compuestos orgánicos potencialmente lixiviados (GC/MS y PTVGC/MS), el rendimiento de extracción puede no ser total y los valores subestimados. Por otra parte, por este análisis semi-cuantitativo, el factor de respuesta de las especies detectadas se supone igual a la del patrón interno, que no siempre es correcta.

## 2. Resultados

### Estabilidad

**[0083]** Tablas IV y V muestran los resultados de las bolsas del estudio de estabilidad en las condiciones respectivamente ECE 1 y ECE 2, cada vez con el resultado de las referencias (viales de vidrio).

**[0084]** En general, los resultados muestran que el IgNG no se desestabiliza en las bolsas después de 3 meses a 25°C y 40°C, en comparación con el almacenamiento en vial de vidrio. El aumento de los fragmentos de polímero y velocidad a 40°C es comparable en bolsas y botellas de vidrio. La actividad anti-HBs disminuye en las mismas proporciones en las bolsas y botellas de vidrio. No se observa la evolución neta de AAC, los resultados individuales que se relacionan con la variabilidad de la prueba. En este estudio, el uso de una sobrebolsa totalmente de aluminio fue eficaz para prevenir la pérdida de agua. La concentración de Ig y la osmolaridad no se incrementan después de 3 meses de bolsa de almacenamiento con sobrebolsa.

### Extraíbles

**[0085]** En cuanto al estudio de extraíbles para bolsillos no irradiados, las entidades principales detectadas son Irganox 1076, Irganox 1010, Irganox 1330, Irgafos 168 e Irgafos 168 oxidados a concentraciones por debajo del límite de 1 ppm fijo por la Farmacopea Europea para las extracciones acuosas y en concentraciones muy bajas para la extracción en etanol. En el caso de bolsas y irradiadas, compuestos volátiles por HS-GC/MS y semi-volátiles mediante GC/MS, convencionalmente conocidos como productos de degradación o disolventes de polímeros han sido identificados.

### Lixiviables

**[0086]** Las tablas VI y VII siguientes muestran la evolución del contenido de volátiles de los compuestos detectados en las bolsas llenas de IgNG 5% después del almacenamiento durante tres meses a 25°C y 40°C respectivamente. Los valores se expresan en ppb.

**Tabla VI: Evolución del contenido de compuestos volátiles a 25°C**

Tiempo (mes)	0	1	3
Isobutileno	12	7	9
Cilcohexano	43	24	17
Acetato de etileno	0	170	180

**Tabla VII: evolución del contenido de compuestos volátiles a 40 ° C**

Tiempo (mes)	0	1	3
Isobutileno	12	8	12
Cilcohexano	43	17	14
Acetato de etileno	0	210	190
Acetona	0	0	5
Terbutanol	0	0	6

[0087] Para la mayoría de los compuestos, los valores detectados son del orden de ppb y cerca del límite de detección del método (5 ppb); las diferencias entre los plazos no son significativas. Se trata de productos de degradación de polímeros identificados en el estudio de polímeros extraíbles y disolventes utilizados durante la producción de las bolsas. Sólo los cambios en el contenido de acetato de etilo son significativos. Si bien no se detecta inicialmente el disolvente, se libera después de 1 mes de almacenamiento en concentraciones que se mantienen bajas.

[0088] Las tablas VIII y IX a continuación muestran la evolución del contenido de compuestos volátiles detectados en las bolsas llenas de IgNG 5% después del almacenamiento durante tres meses a 25°C y 40°C respectivamente. Los valores se expresan en ppb.

**Tabla VIII: evolución del contenido en compuestos semi-volátiles a 25°C**

Tiempo (mes)	0	1	3
2,4-di-ter-Butilfenol	25	240	200

**Tabla IX: evolución del contenido en compuestos semi-volátiles a 40°C**

Tiempo (mes)	0	1	3
2,4-di-ter-Butilfenol	25	130	110
Benzil alcohol	0	0	11
Ácido etilhexanoico	0	14	15
Desconocido	0	0	18
Bislactona	0	44	110
Terbutil-oxaspirodecadienediona	0	20	40
Ácido propiónico (ter-butil-hidroxifenil)	0	19	34

[0089] En la mayoría de los compuestos detectados, los valores no son significativos y cerca del límite de detección (10 ppb). Dos compuestos tienen niveles significativos después de un mes de almacenamiento: 2,4-di-terbutilfenol (CAS 96-76-4), un producto de degradación de antioxidantes, que se encuentra con mayor frecuencia en las bolsas de plástico. Es irritante, pero no sabe que son cancerígenos. La bislactona (CAS 6607-34-7) es un desprendible para los que no hay datos de toxicidad. El terbutilfenol había sido identificado en los extraíbles mientras que la bislactona sólo aparece después de una exposición larga.

[0090] En cuanto a los compuestos no volátiles por PTV-GC/MS y LC/UV (antioxidantes), los 5 antioxidantes identificados en el estudio de extraíbles han sido investigados. Su presencia más allá del límite de detección no se ha demostrado.

#### Conclusión

[0091] Los resultados del estudio de estabilidad muestran que el IgNG no se desestabiliza en bolsas Inerta 101 después de 3 meses a 25°C y 40°C, en comparación con el almacenamiento en un vial de vidrio.

[0092] El estudio de lixiviables muestra una buena inercia química de la bolsa Inerta 101. Sólo un disolvente para los polímeros, acetato de etilo y un producto de degradación de antioxidante convencionalmente encontrado en las bolsas de plástico, el terbutilfenol se detectaron en concentraciones muy bajas (del orden de ppb).

[0093] El uso de sobrebolsas de aluminio es eficaz en el bloqueo de la difusión de agua a través de la membrana.

**TABLA II**

Análisis	Criterios de aceptación	Tave	Tape	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses
Aspecto de la solución: Grado de opalescencia	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida
Aspecto de la solución colorada	Prácticamente incolora, amarillo (J, JB ≥ JV3 )	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3
Presencia de agua entre la bolsa y la sobrebolsa	NA	NA	NA	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Presencia de algunas gotas	Ausencia
pH	6,7-7,3	7,0	6,9	7,0	7,0	6,9	7,0	6,9	6,9
Osmalidad	200-300 mosmol/kg	218	220	221	219	219	220	219	222
Proteínas totales	190-210 g/l	201	202	204	204	205	204	204	201
Sodio	114 -126 mmol/l	116	119	119	122	120	120	118	121
Productos de degradación	≤ 5%	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Caprilato de sodio	12,80-16,80 mg/g prot.	15,30	14,62	14,20	15,17	14,76	15,19	14,84	15,03
Volumen extraíble	≥ 50 ml	NA	NA	51	NA	NA	51	NA	51
Polímero de agregados	≤ 5%	4	4	4	4	4	4	4	4
Aluminio	≤ 200 µg/l	NA	NA	<10	<10	<10	<10	<10	<10
Activador de precalicreina	≤ 35 VI/ml	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1
Esterilidad	Estéril	NA	NA	Estéril	NA	NA	NA	NA	Estéril
Peso de bolsa de referencia	NA	NA	NA	72,0	72,1	72,0	72,0	72,0	72,0

**TABLA III**

Análisis	Criterios de aceptación	Tave	Tape	T0	1 mes	2 meses	3 meses	4 meses	6 meses
Aspecto de la solución: Grado de opalescencia	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida	Límpida
Aspecto de la solución colorada	Prácticamente incolora, amarillo (J, JB $\geq$ N3 )	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3	JB3
Presencia de agua entre la bolsa y la sobrebolsa	NA	NA	NA	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Ausencia	Presencia de algunas gotas	Ausencia
pH	6,7-7,3	7,0	7,0	7,0	6,9	6,9	6,9	6,8	6,8
Osmalidad	200-300 mosmol/kg	218	221	220	220	219	222	220	222
Proteínas totales	190-210 g/l	201	201	202	204	204	200	201	202
Sodio	114 -126 mmol/l	116	118	117	118	118	120	120	120
Productos de degradación	$\leq$ 5%	$<$ 5	$<$ 5	$<$ 5	$<$ 5	$<$ 5	$<$ 5	$<$ 5	$<$ 5
Caprilato de sodio	12,80-16,80 mg/g prot.	15,30	16,57	14,78	14,78	14,73	15,76	13,95	15,18
Volumen extraíble	$\geq$ 100 ml	NA	NA	102	104	102	102	100	100
Polímero de agregados	$\leq$ 5%	4	4	4	45	5	5	5	5
Aluminio	$\leq$ 200 $\mu$ g/l	NA	NA	$<$ 10	$<$ 10	$<$ 10	$<$ 10	$<$ 10	$<$ 10
Activador de precalicreína	$\leq$ 35 V/ml	$<$ 1	$<$ 1	$<$ 1	$<$ 1	$<$ 1	$<$ 1	$<$ 1	$<$ 1
Esterilidad	Estéril	NA	NA	Estéril	NA	NA	NA	NA	NR <sup>(1)</sup>
Peso de bolsa de referencia	NA	NA	NA <sup>(2)</sup>	NA <sup>(2)</sup>					

TABLA IV

**BOLSAS**

Análisis	Especificaciones (Normas internas)	T0	T1	T3
Aspecto de la solución	-	RAS	Partículas blanquecinas*	RAS
pH	4,6-5,0	4,7	4,8	4,7
Osmalidad, mosm/kg	270-330	310	311	311
Proteínas totales, g/l	45-55	51	51	50
HPSEC				
% Polímeros	≤ 1,00	<LOD**	<LOD**	<LOD**
% Diméros	≤ 8,0	6,25	6,37	5,34
% Monómeros	≥ 90,0	93,46	93,26	94,22
% Fragmentos	≤ 0,70	0,29	0,37	0,44
Anti-Hbs	≥ 0,03 UI/ml	4,33	4,10	3,92
AAC	≤ 50%	40%	40%	38%
Dosis de tween 80	20,0-50,0 mg/l			

**FRASCOS DE CRISTAL**

Análisis	Especificaciones (Normas internas)	T0	T1	T3
Aspecto de la solución	-	RAS	RAS	RAS
pH	4,6-5,0	4,7	4,7	4,6
Osmalidad, mosm/kg	270-330	310	308	308
Proteínas totales, g/l	45-55	50	50	49
HPSEC				
% Polímeros	≤ 1,00	<LOD**	<LOD**	<LOD**
% Diméros	≤ 8,0	6,41	6,45	6,06
% Monómeros	≥ 90,0	93,32	93,20	93,51
% Fragmentos	≤ 0,70	0,27	0,34	0,43
Anti-Hbs	≥ 0,03 UI/ml	4,47	4,24	3,85
AAC	≤ 50%	42%	56%	39%
Dosis de tween 80	20,0-50,0 mg/l			

\*Contaminación microbiana probable en el curso del almacenamiento de muestra antes de análisis

\*\* LOD=0,0,5%

TABLA V

**BOLSAS**

Análisis	Especificaciones (Normas internas)	T0	T1	T3
Aspecto de la solución	-	RAS	RAS	RAS
pH	4,6-5,0	4,7	4,7	4,7
Osmalidad, mosm/kg	270-330	310	309	311
Proteínas totales, g/l	45-55	51	50	49
HPSEC				
% Polímeros	≤ 1,00	<LOD**	0,07	0,21
% Diméros	≤ 8,0	6,25	5,31	5,32
% Monómeros	≥ 90,0	93,46	93,74	92,63
% Fragmentos	≤ 0,70	0,29	0,89	1,84
Anti-Hbs	≥ 0,03 UI/ml	4,33	3,60	2,78
AAC	≤ 50%	40%	42%	36%
Dosis de tween 80	20,0-50,0 mg/l			

ES 2 558 529 T3

FRASCOS DE CRISTAL

	Análisis	Especificaciones (Normas internas)	T0	T1	T3
5	Aspecto de la solución	-	RAS	RAS	Partículas negruzcas*
	pH	4,6-5,0	4,7	4,7	4,7
	Osmalidad, mosm/kg	270-330	310	311	311
10	Proteínas totales, g/l	45-55	50	50	50
	HPSEC				
	% Polímeros	≤ 1,00	<LOD**	0,08	0,29
	% Diméros	≤ 8,0	6,41	5,89	5,82
	% Monómeros	≥ 90,0	93,32	93,17	92,09
	% Fragmentos	≤ 0,70	0,27	0,86	1,79
15	Anti-Hbs	≥ 0,03 UI/ml	4,47	3,41	2,76
	AAC	≤ 50%	42%	53%	38%
	Dosis de tween 80	20,0-50,0 mg/l			
	*Contaminación microbiana probable en el curso del almacenamiento de muestra antes de análisis				
20	** LOD=0,05%				

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

1. La bolsa (10) de almacenamiento de la solución terapéutica incluye:

- 5                   - Al menos un compartimento (11) de recepción de solución delimitada por una membrana multicapa, y  
                    - Al menos un apéndice (13) en la extensión de la membrana multi-capa (12) que tiene una zona de entrada  
                    (14), y  
                    - Una inmunoglobulina, o una albúmina, en el compartimento (11) de la bolsa (10), **caracterizado porque**  
10                   dicha bolsa incluye una capa exterior resistente al agua y/u opaco, y en que la relación de superficie del  
                    apéndice/bolsa de almacenamiento de área es de entre 0,20 y 0,35.

2. Una bolsa de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la membrana es transparente.

3. Una bolsa según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la membrana comprende uno o más orificios (16).

15                   4. Una bolsa de acuerdo con la reivindicación 3, en que la cubierta exterior está hecha de una película multicapa que  
                    contiene una capa de aluminio rodeada por ambos lados de una capa de plástico.

20                   5. Una bolsa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en que el compartimento tiene una  
                    capacidad máxima de la capacidad de un mililitro entre un litro y, ventajosamente entre 5 y 500 ml, de manera  
                    ventajosa entre 10 y 500 mililitros, más ventajosamente entre 20 y 200 mililitros, y aún más preferiblemente entre 50  
                    y 100 mililitros.

25                   6. Una bolsa de acuerdo con la reivindicación 1 en la que la inmunoglobulina es inmunoglobulina G normal (IGNG).

30

35

40

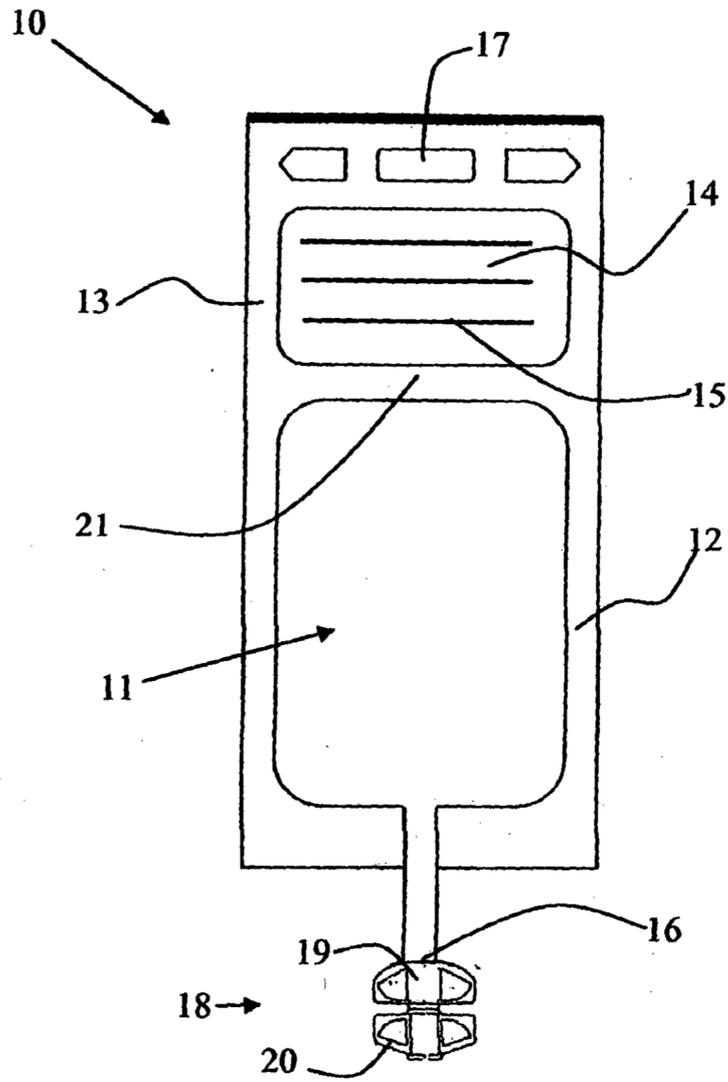
45

50

55

60

65



**Figura 1**