

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 724 408**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/10** (2006.01)

**A61J 1/20** (2006.01)

**F26B 5/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2017 E 17181049 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3409259**

54 Título: **Bolsa flexible con múltiples cámaras y métodos de uso de la misma**

30 Prioridad:

**31.05.2017 US 201715609870**

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

**10.09.2019**

73 Titular/es:

**ADIENNE PHARMA & BIOTECH SA (100.0%)**

**Via Zurigo 46**

**6900 Lugano, CH**

72 Inventor/es:

**DI NARO, ANTONIO FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 724 408 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**

Bolsa flexible con múltiples cámaras y métodos de uso de la misma

5 ANTECEDENTES

Campo de la invención

10 Las realizaciones de la invención se relacionan en general con una bolsa flexible con múltiples cámaras para usar con productos farmacéuticos. Más particularmente, las realizaciones se refieren a métodos para preparar productos farmacéuticos liofilizados.

Antecedentes

15 La liofilización o congelación-deseccación es una técnica aplicada a productos farmacéuticos. Dicho procedimiento se desvela en el documento US20090113753. Mediante liofilización, la vida útil de los productos farmacéuticos, que habría sido mínima en estado líquido, podría extenderse y estandarizarse. La liofilización es el proceso mediante el cual se elimina la porción de líquido de una muestra congelada al convertir la porción líquida directamente en vapor sin la formación intermedia del líquido. Los pasos principales de la liofilización son la congelación (de un estado líquido a un estado sólido), la desecación primaria (sublimación) y la desecación secundaria (con altas temperaturas para eliminar el líquido no congelado).

BREVE SÍNTESIS

25 A continuación, se presenta una síntesis simplificada de la presente divulgación a fin de brindar una comprensión básica de algunos aspectos descritos en el presente documento. Esta síntesis no es una perspectiva general exhaustiva ni tiene como finalidad identificar elementos clave o esenciales ni delinear el alcance de las reivindicaciones. La siguiente síntesis solo presenta diversos aspectos descritos de una forma simplificada como preludio de la descripción más detallada que se brinda más abajo.

30 Las presentes realizaciones están relacionadas con procesos, sistemas y aparatos para liofilizar un producto farmacéutico dentro de una bolsa flexible con múltiples cámaras. El producto farmacéutico liofilizado puede almacenarse y reconstituirse dentro de la misma bolsa flexible con múltiples cámaras en la cual el producto farmacéutico fue liofilizado. Al liofilizar, almacenar y reconstituir el producto farmacéutico dentro de la misma bolsa, la bolsa actúa como un producto autocontenido que está listo para ser administrado a un paciente sin tener que incluir pasos de manipulación adicionales fuera de la bolsa flexible con múltiples cámaras. Las ventajas de la bolsa flexible con múltiples cámaras incluyen una reducción del tiempo de reconstitución y de los errores, el evitar la exposición accidental de los trabajadores de la salud durante la dilución, reconstitución y manipulación de los productos farmacéuticos que resulta en un aumento del cumplimiento de las regulaciones.

40 Los aspectos de la divulgación pueden incluir un método para preparar un producto farmacéutico en una única bolsa flexible con múltiples cámaras. Un producto farmacéutico se introduce en estado líquido en una primera cámara de la bolsa flexible a través de un primer puerto. El producto farmacéutico se liofiliza dentro de la primera cámara de la bolsa flexible para proporcionar un producto farmacéutico liofilizado. La bolsa flexible tiene una segunda cámara y la primera cámara y la segunda cámara están separadas por un sello frangible. La segunda cámara también incluye una solución reconstituyente para reconstituir el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara. Un usuario puede aplicar presión sobre la bolsa flexible para romper el sello y mezclar el producto farmacéutico liofilizado y la solución reconstituyente a fin de administrar el producto farmacéutico a un paciente.

50 Otro aspecto de la divulgación puede incluir una bolsa farmacéutica flexible con una primera cámara configurada para contener un producto farmacéutico liofilizado y una segunda cámara separada de la primera cámara, la segunda cámara configurada para contener una solución reconstituyente para reconstituir el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara. La bolsa también puede incluir un sello dispuesto entre la primera cámara y la segunda cámara que separa y sella la primera cámara de la segunda cámara. Un primer puerto está vinculado a la primera cámara, primer puerto que está configurado para introducir un producto farmacéutico en la primera cámara y permitir el paso de vapor de agua desde el producto farmacéutico durante la liofilización del producto farmacéutico. La segunda cámara puede incluir un segundo puerto vinculado a la segunda cámara, segundo puerto que está configurado para introducir la solución reconstituyente a fin de reconstituir el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara. Un trabajador de la salud puede romper el sello para mezclar el producto farmacéutico liofilizado y la solución reconstituyente.

60 En otro aspecto de la invención, la bolsa puede fabricarse a partir de un material que pueda soportar la esterilización en autoclave a 121° Celsius y la liofilización a -45° Celsius. Basándose en la divulgación que está contenida en el presente documento, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un producto farmacéutico en una única bolsa flexible con múltiples cámaras, comprendiendo el procedimiento:

65 introducir un producto farmacéutico en estado líquido en una primera cámara de la bolsa flexible a través de un primer puerto; y

liofilizar el producto farmacéutico dentro de la primera cámara de la bolsa flexible para proporcionar un producto farmacéutico liofilizado,  
 en el que la bolsa flexible tiene una segunda cámara y la primera cámara y la segunda cámara están separadas por un sello frangible,  
 5 en el que el producto farmacéutico es un fármaco citotóxico.

La presente invención y sus realizaciones se exponen en las reivindicaciones adjuntas.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 Algunas características de la presente se ilustran a modo de ejemplo, y no a modo restrictivo, en los dibujos adjuntos. En los dibujos, los números iguales hacen referencia a elementos similares entre los dibujos.

15 La FIG. 1 ilustra una bolsa flexible con múltiples cámaras para contener un producto farmacéutico liofilizado y una solución reconstituyente correspondiente de acuerdo con una realización.

La FIG. 2 ilustra una vista transversal de la bolsa flexible con múltiples cámaras tomada a lo largo de la línea transversal 2-2 de la FIG. 1 de acuerdo con una realización.

La FIG. 3 ilustra un diagrama de flujo de un método para preparar un producto farmacéutico en una bolsa flexible con múltiples cámaras de acuerdo con una realización.

20 La FIG. 4 ilustra un diagrama de flujo de un método para preparar un producto farmacéutico en una bolsa flexible con múltiples cámaras de acuerdo con una realización.

La FIG. 5 ilustra una bolsa flexible con múltiples cámaras con un producto farmacéutico en una primera cámara de la bolsa flexible con múltiples cámaras de acuerdo con una realización.

25 La FIG. 6 ilustra una bolsa flexible con múltiples cámaras con un producto farmacéutico liofilizado (congelado-desechado) en una primera cámara de la bolsa flexible con múltiples cámaras de acuerdo con una realización.

La FIG. 7 ilustra una bolsa flexible con múltiples cámaras con un producto farmacéutico liofilizado (congelado-desechado) en una primera cámara de la bolsa flexible con múltiples cámaras y una solución reconstituyente en una segunda cámara de la bolsa flexible con múltiples cámaras de acuerdo con una realización.

30 La FIG. 8 ilustra una bolsa flexible con múltiples cámaras con un producto farmacéutico liofilizado (congelado-desechado) en una primera cámara de la bolsa flexible con múltiples cámaras y una solución reconstituyente en una segunda cámara de la bolsa flexible con múltiples cámaras con presión aplicada sobre la segunda cámara para romper un sello a fin de mezclar el producto farmacéutico liofilizado y la solución reconstituyente de acuerdo con una realización.

35 La FIG. 9 ilustra una bolsa flexible con múltiples cámaras con un producto farmacéutico reconstituido en funcionamiento de acuerdo con una realización.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

40 Las presentes invenciones se describirán a continuación en detalle con referencia a las realizaciones de las mismas, como se ilustra en los dibujos que las acompañan, en los cuales los números de referencia similares se usan para indicar elementos idénticos o elementos funcionalmente similares. Las referencias a "una realización", "una realización ejemplar", etc., indican que la realización descrita puede incluir un rasgo, estructura o característica particular, pero cada realización puede no incluir necesariamente el rasgo, estructura o característica particular. Además, dichas frases no se refieren necesariamente a la misma realización. Asimismo, cuando se describe un rasgo, estructura o característica particular en relación con una realización, se sostiene que el experto en la técnica conoce que afecta a dicho rasgo, estructura o característica en relación con otras realizaciones, estén explícitamente descritas o no.

45 Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no restrictivos, de la presente invención. Dentro del alcance de las invenciones hay otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de la variedad de condiciones y parámetros que normalmente se encuentran en el campo y que serán evidentes para aquellos expertos en la técnica.

50 Las presentes realizaciones están relacionadas con procesos, sistemas y aparatos para liofilizar un producto farmacéutico dentro de una bolsa flexible con múltiples cámaras. El producto farmacéutico liofilizado puede almacenarse y reconstituirse dentro de la misma bolsa flexible con múltiples cámaras en la cual el producto farmacéutico fue liofilizado. Al liofilizar, almacenar y reconstituir el producto farmacéutico dentro de la misma bolsa, la bolsa actúa como un producto autocontenido que está listo para ser administrado a un paciente sin tener que incluir pasos de manipulación adicionales fuera de la bolsa flexible con múltiples cámaras. Las ventajas de la bolsa flexible con múltiples cámaras incluyen una reducción del tiempo de reconstitución y de los errores, el evitar la exposición accidental de los trabajadores de la salud durante la dilución, reconstitución y manipulación de los productos farmacéuticos que resulta en un aumento del cumplimiento de las regulaciones.

55 La bolsa flexible con múltiples cámaras puede usarse con una cantidad de productos farmacéuticos. Por ejemplo, la bolsa flexible con múltiples cámaras puede ser beneficiosa para la preparación de fármacos citotóxicos y/o productos quimioterapéuticos. Ejemplos de compuestos citotóxicos y compuestos antineoplásicos incluyen al menos azacitidina, belinostat, bendamustina, brentuximab vedotin, bleomicina, bortezomib, busulfán, carboplatino, ciclofosfamida,  
 60

5 citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, deferoxamina, doxorubicina, clorhidrato de epirubicina, fludarabina, fotemustina, fulvestrant, gemcitabina, idarubicina, ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, melfalán, metotrexato, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, raltitrexed, romidepsina, temozolomida, tiotepa, topotecán, trabectedina, trastuzumab y vinblastina. Los fármacos citotóxicos describen un grupo de medicamentos que contienen productos químicos que son tóxicos para las células, lo cual impide su replicación o crecimiento y se utilizan para tratar el cáncer y otros trastornos. Los fármacos citotóxicos se fabrican comúnmente en forma liofilizada para prolongar la vida útil del fármaco, facilitar el transporte de los fármacos, y por la salud y el bienestar de los trabajadores de la salud que manipulan y administran los fármacos citotóxicos a los pacientes.

10 En la bolsa con múltiples cámaras se pueden usar otros productos farmacéuticos. Ejemplos de compuestos antibióticos incluyen al menos amikacina, eritromicina y mitomicina. Ejemplos de compuestos antimicóticos incluyen al menos anfotericina, anidulafungina, flucitosina, fluconazol, sulfato de isavuconazonio, micafungina, rifampicin y voriconazol. Ejemplos de compuestos antivirales incluyen al menos aciclovir y ganciclovir. Ejemplos de compuestos betabloqueantes incluyen al menos esmolol. Ejemplos de compuestos desintoxicantes incluyen al menos amifostina, dexrazoxano y levoleucovorina cálcica. Ejemplos de compuestos inmunomoduladores incluyen al menos abatacept, aldesleukina, belimumab, degarelix, infliximab, mifamurtida y tasonermina. Ejemplos de compuestos antibacterianos incluyen al menos amoxicilina, ampicilina, ampicilina/sulbactam, azitromicina, aztreonam, cefuroxima, claritromicina, daptomicina, caspofungina, cefalotina, cefamandol, cefotaxima, cefazolina, cefepima, ceftazidima, cefoxitina, ceftobiprolmedocaril, ceftarolinafosamil, cloranfenicol, clorhidrato de dalbavancina, doripenem, ertapenem, gentamicina, imipenem/cilastatina, meropenem, difosfato de oritavancina, oxacilina, piperacilina/tazobactam, pentamidina, fosfato de tedizolid, teicoplanina, clorhidrato de telavancina, tigeciclina y vancomicina. Ejemplos de compuestos antiinflamatorios incluyen al menos diclofenaco, ibuprofeno e indometacina. Ejemplos de compuestos antihemorrágicos incluyen al menos alfa-1 antitripsina, factor de coagulación VII, factor de coagulación VIII, factor de coagulación IX, complejo protrombínico antihemofílico humano, gabexato, moroctocog alfa, nonacog alfa, octocog alfa y simoctocog alfa. Ejemplos de compuestos antieméticos incluyen al menos fosaprepitant. Ejemplos de compuestos antitrombóticos incluyen al menos alteplase, bivalirudina, cangrelor, epoprostenol y uroquinasa. Ejemplos de inhibidores de las bombas de protones incluyen al menos esomeprazol, omeprazol y pantoprazol. Ejemplos de compuestos ansiolíticos incluyen al menos lorazepam. Ejemplos de compuestos bloqueantes de los canales de calcio incluyen al menos diltiazem. Ejemplos de compuestos antidotos incluyen al menos pralidoxima. Ejemplos de enzimas incluyen al menos agalsidasa beta, alglucosidasa alfa, alfa-glucosidasa, beta-glucosidasa, alfa-galactosidasa, beta-galactosidasa, taliglucerasa alfa y velaglucerasa alfa. Ejemplos de hormonas incluyen al menos glucagón, levotiroxina sódica, menotropina, somatostatina, somatropina y urofollitropina. Ejemplos de compuestos antineovascularización incluyen al menos verteporfina. Ejemplos de compuestos para el tratamiento de enfermedades de los huesos incluyen al menos ácido zoledrónico. Ejemplos de compuestos para terapia cardiovascular incluyen al menos nesiritide. Ejemplos de hormonas para uso diagnóstico incluyen al menos secretina y somatostatina.

40 Debido a la toxicidad de los fármacos citotóxicos, la exposición ocupacional de los trabajadores de la salud presenta riesgos significativos, especialmente cuando las medidas de control son inadecuadas. Las medidas de control pueden incluir el uso de vestimenta de protección, dispositivos protectores y equipo protector para evitar la exposición accidental. Los trabajadores de la salud pueden estar expuestos a fármacos citotóxicos por inhalación, contacto dérmico o por vía oral.

45 La exposición por inhalación puede suceder por medio de gotitas, partículas y vapores cuando se crea un aerosol. Como el tamaño molecular de los vapores es menor que las partículas, las cabinas de seguridad biológica quizás no puedan extraer los vapores de la atmósfera. La exposición dérmica puede suceder cuando los trabajadores de la salud tocan superficies contaminadas durante la preparación, administración o desechado de los fármacos. La contaminación puede encontrarse sobre superficies de trabajo ubicadas en todo el sistema de medicación del hospital (flujo de proceso de fármacos citotóxicos en las instalaciones desde la entrega inicial hasta la eliminación definitiva de los desechos) y no se limita estrictamente a la preparación de fármacos y a las áreas de administración. La exposición oral puede ocurrir por contacto de mano a boca.

50 Las realizaciones de la presente divulgación están dirigidas a una bolsa que está configurada para liofilizar un producto farmacéutico dentro de una cámara de la bolsa. En algunas realizaciones, la bolsa está configurada para contener una solución reconstituyente en otra cámara de la bolsa y permitir la mezcla del producto farmacéutico liofilizado con la solución reconstituyente en la bolsa. En algunas realizaciones, la bolsa está configurada para permitir la administración del producto farmacéutico reconstituido a un paciente desde la bolsa. En algunas realizaciones, la bolsa puede mantener de manera beneficiosa el producto farmacéutico dentro de la bolsa sin pasos adicionales de manipulación del producto farmacéutico fuera de la bolsa después de que el producto farmacéutico ha sido introducido en ella.

60 La FIG. 1 ilustra una realización ejemplar de una bolsa flexible con múltiples cámaras 100. Si bien la FIG. 1 ilustra la bolsa 100 con dos cámaras, la presente divulgación no queda limitada de ese modo. La bolsa 100 puede tener múltiples cámaras para contener diversos componentes y soluciones. La bolsa 100 puede incluir un sello exterior 102 que se extiende alrededor del perímetro de la bolsa 100. El sello exterior 102 puede proporcionar un sello para oxígeno y vapor de agua a fin de evitar la contaminación del contenido (por ejemplo, productos farmacéuticos, solución reconstituyente, etc.) almacenado dentro de la bolsa 100. El sello exterior 102 define los límites exteriores de una

primera cámara 110 y una segunda cámara 120. En una realización, como se muestra en la FIG. 1, la bolsa 100 incluye una primera cámara 110 para contener y liofilizar un producto farmacéutico. La primera cámara 110 puede incluir un puerto 112 para introducir el producto farmacéutico en la primera cámara 110 de manera estéril. El puerto 112 también se puede usar en el procedimiento de liofilización para permitir el paso de vapor de agua desde el producto farmacéutico. La primera cámara 110 puede tener un volumen adecuado para liofilizar un producto farmacéutico. Por ejemplo, la primera cámara 110 puede tener un volumen de 50 ml. Se pueden usar otros volúmenes adecuados.

La bolsa 100 puede incluir además una segunda cámara 120 para contener una solución reconstituyente o disolvente. La segunda cámara 120 puede incluir uno o más puertos para introducir la solución reconstituyente en la segunda cámara 120 y para administrar el producto farmacéutico reconstituido a un paciente. Por ejemplo, el puerto 122 puede ser usado para introducir la solución reconstituyente en la segunda cámara 120 de manera estéril. La segunda cámara 120 puede incluir además los múltiples puertos de administración 124 y 126. Los tipos de puertos 124 y 126 vinculados a la segunda cámara 120 pueden estar basados en las preferencias del cliente o del trabajador de la salud. Durante el funcionamiento, por ejemplo, los puertos de administración 124 y 126 pueden ser usados por un trabajador de la salud para administrar el producto farmacéutico reconstituido a un paciente, por ejemplo, por medio de terapia intravenosa. Como se preverá, la bolsa 100 puede ser usada por cualquier individuo apropiado, sin embargo, para simplificar, la divulgación se referirá a los usuarios como trabajadores de la salud. En una realización, la segunda cámara 120 puede tener el tamaño de la primera cámara 110 a fin de proporcionar volumen suficiente de solución reconstituyente para reconstituir el producto farmacéutico en la primera cámara 110. En una realización, la segunda cámara 120 puede tener un volumen mayor que el volumen de la primera cámara 110. Por ejemplo, la segunda cámara 120 puede tener un volumen de 500 ml. Se pueden usar otros volúmenes adecuados.

La bolsa 100 puede incluir además un sello 130 que separa y define la primera cámara 110 y la segunda cámara 120. El sello 130 mantiene la integridad del producto farmacéutico liofilizado y la solución reconstituyente e impide el paso involuntario de la solución reconstituyente al producto farmacéutico liofilizado, o viceversa, antes de un tiempo adecuado. La FIG. 1 ilustra el sello 130 que se extiende a lo largo de la bolsa 100, desde una parte superior de la bolsa 100 hasta una parte inferior de la bolsa 100. De manera alternativa, el sello 130 puede extenderse solo una porción de la longitud de la bolsa 100. En una realización, por ejemplo, como se muestra en las FIG. 5-7, el sello 130 puede extenderse desde el sello exterior 102 de la bolsa 100 hasta un sello interior 104. No obstante, la geometría del sello 130 no queda limitada de ese modo. En otra realización, el sello 130 puede ser curvo.

En una realización, la bolsa 100 puede estar fabricada con una película tubular o cortada como una película de doble hoja en un ancho deseado. Como se muestra, por ejemplo, en la FIG. 2, la bolsa 100 puede incluir una película delantera 210 y una película trasera 220 que están unidas. La película delantera 210 y la película trasera 220 pueden estar unidas en los bordes para crear el sello exterior 102. El sello exterior 102 puede crearse por medio de usar una temperatura predeterminada y una cantidad de presión predeterminada para sellar la película delantera 210 y la película trasera 220. El sello exterior 102 está hecho de manera que no sea frangible, al menos durante el funcionamiento normal. Además, la película delantera 210 y la película trasera 220 pueden estar unidas dentro del sello exterior 102 para definir el sello 130. El sello 130 se crea utilizando una temperatura predeterminada y una cantidad de presión predeterminada para sellar la película delantera 210 y la película trasera 220. De esta manera, el sello 130 puede definir una conexión entre la película delantera 210 y la película trasera 220. El sello 130 está creado para ser frangible. La película delantera 210 y la película trasera 220 pueden estar unidas por termosellado, soldadura por RF, moldeo y otras técnicas adecuadas. La FIG. 2 ilustra una vista transversal de la bolsa 100 a lo largo de la línea transversal 2-2 de la FIG. 1. La línea transversal 2-2 se interseca con el sello exterior 102, la primera cámara 110, el sello 130 y la segunda cámara 120.

En una realización, el sello 130 puede estar fabricado con el mismo material de toda la bolsa 100 (por ejemplo, la película delantera 210 y la película trasera 220). Debido a que la bolsa 100 y el sello 130 están fabricados con el mismo material, ningún otro material entra en contacto con el producto farmacéutico a fin de evitar la contaminación. El sello 130 puede estar ubicado en distintos lugares en la bolsa 100 para formar al menos dos cámaras dentro de la bolsa 100. Si la bolsa 100 incluye cámaras adicionales, la bolsa 100 puede incluir sellos adicionales para separar las cámaras y definir su geometría. El sello 130 se puede romper por medio de aplicar una cantidad de presión predeterminada a la bolsa 100. Por ejemplo, se puede aplicar presión a la segunda cámara 120 con la mano del trabajador de la salud. La cantidad de presión para romper el sello 130 puede variar entre 40-60 Kgf. De esta manera, el sello 130 es un sello frangible. La presión puede ser aplicada por un trabajador de la salud cuando el trabajador de la salud está listo para administrar el producto farmacéutico al paciente, a fin de prolongar la vida útil del producto farmacéutico liofilizado, como se muestra por ejemplo en la FIG. 8. Una vez que se ha roto el sello 130, la solución reconstituyente se mezcla con el producto farmacéutico congelado-desechado para producir un producto farmacéutico reconstituido. El sello 130 puede tener un ancho de entre 5 a 15 mm u 8 y 12 mm. El sello 130 es más fuerte a medida que el ancho del sello 130 aumenta y requiere más presión para romper el sello 130. El sello 130 está diseñado para soportar una cantidad de presión predeterminada antes de romperse. Por ejemplo, durante el transporte de la bolsa flexible, el sello 130 puede sufrir presión y/o fuerza durante procedimientos normales de transporte. El sello 130 está diseñado para mantener su integridad bajo cantidades de presión más pequeñas (por ejemplo, menos de 40 Kgf) de manera que el sello 130 no se rompe durante el transporte hasta que se aplica una cantidad de presión predeterminada.

## ES 2 724 408 T3

El sello 130 puede unirse de manera tal que se crea un punto débil 132 en el sello 130 de modo que el punto débil 132 se rompe primero cuando se aplica presión a la bolsa 100. El sello 130 puede incluir múltiples puntos débiles 132 a lo largo de la longitud del sello 130. El punto débil 132 puede tener un ancho menor que el resto del sello 130. Por ejemplo, el punto débil 132 puede tener un ancho de 5 a 8 mm.

5 En una realización, el sello 130 puede incluir una válvula entre la primera cámara 110 y la segunda cámara 120 para impedir el paso de la solución reconstituyente hasta que el trabajador de la salud esté listo para administrar el producto farmacéutico.

10 La bolsa 100 puede estar fabricada con un material que proporciona una barrera contra el vapor de agua y el oxígeno. El material también puede ser capaz de soportar las temperaturas extremas de la esterilización en autoclave y la liofilización. Por ejemplo, el material para la bolsa 100 es capaz de soportar la esterilización en autoclave a 121° Celsius y congelación-deseccación a -45° Celsius sin que el material se rompa y se fugue hacia dentro del producto farmacéutico y la solución reconstituyente que están dentro de la bolsa. Otros aspectos del material incluyen flexibilidad, de manera que la bolsa 100 es irrompible y fácil de transportar. El material también puede ser transparente, de manera que el trabajador de la salud puede ver fácilmente dentro de la bolsa 100 para identificar que se haya producido la liofilización y la reconstitución, y ver cuánto producto farmacéutico reconstituido se encuentra todavía en la bolsa 100 durante la administración del producto farmacéutico.

15 20 En una realización, la bolsa 100 comprende una película basada en copolímero en bloque de estireno/poliiolefina. El material utilizado para la bolsa 100 cumple con todos los requisitos exigidos por la regulación farmacéutica estadounidense y europea, la Norma SFDA para la "Norma de registro para materiales importados de envasado farmacéutico" (China), Norma Internacional ISO 15747 "Recipientes de plástico para inyecciones intravenosas" y la Norma Internacional ISO 10993 "Evaluación biológica de dispositivos médicos".

25 Los puertos 112, 122, 124 y 126 pueden incluir cada uno un conector 114 y un tubo 116. Los conectores 114 permiten el sellado de los puertos 112, 122, 124 y 126 y permiten que los trabajadores de la salud y/o el fabricante vinculen equipos para introducir soluciones en la cámara y para extraer soluciones de la cámara. Se puede usar una variedad de distintos tipos de conectores 114 para ampliar el tipo de equipo que se puede utilizar con los conectores 114. Los tubos 116 permiten el paso de líquido o gas desde el entorno externo a las cámaras, o viceversa. Los tubos pueden fabricarse con un copolímero en bloque de estireno/poliiolefina que está coextrudido en una dimensión deseada. Los tubos también pueden fabricarse con cualquier otro material adecuado. Las conexiones pueden fabricarse con polipropileno y policarbonato o cualquier otro material adecuado. Los puertos 112, 122, 124 y 126 son capaces de soportar la esterilización en autoclave a 121° Celsius y la congelación-deseccación a -45° Celsius. El diámetro exterior de los tubos puede ser de 8,1 mm  $\pm$  0,08 mm y el grosor del tubo puede ser de 1,0 mm  $\pm$  0,08 mm. En una realización, el material utilizado para los puertos 112, 122, 124 y 126 cumple con todos los requisitos exigidos por la regulación farmacéutica estadounidense y europea, la Norma SFDA para la "Norma de registro para materiales importados de envasado farmacéutico" (China), Norma Internacional ISO 15747 "Recipientes de plástico para inyecciones intravenosas" y la Norma Internacional ISO 10993 "Evaluación biológica de dispositivos médicos".

30 35 40 La bolsa 100 puede incluir además un área de etiqueta 140 que se utiliza para proporcionar información accesible sobre la bolsa 100, como por ejemplo, la información necesaria exigida por la legislación. Además, el área de etiqueta 140 puede incluir códigos de barra, códigos QR, etiquetas RFID (por sus siglas en inglés, identificación por radiofrecuencia), etc. Para una fácil identificación del producto farmacéutico, información sobre posología, advertencias, posibles reacciones adversas, información para el paciente, etc.

45 50 La bolsa 100 puede incluir además un agujero pasante 150 en el sello exterior 102. El agujero pasante 150 puede ser utilizado por el trabajador de la salud para vincular la bolsa 100 a un portasueros a fin de facilitar la administración del producto farmacéutico reconstituido a un paciente.

55 La FIG. 3 ilustra un diagrama de flujo de un método para preparar el producto farmacéutico con una sola bolsa 100, de acuerdo con una realización. El método incluye los pasos de S310 introducir el producto farmacéutico en la primera cámara 110, S320 liofilizar el producto farmacéutico en la primera cámara 110, S330 introducir la solución reconstituyente en la segunda cámara 120 y S340 romper el sello 130 y mezclar la solución reconstituyente y el producto farmacéutico liofilizado. Cada paso será explicado más detalladamente a continuación.

60 65 En el paso S310, se introduce una cantidad predeterminada del producto farmacéutico 500 de una concentración conocida en la primera cámara 110 de la bolsa 100 a través del puerto 112 de manera estéril. Por ejemplo, el producto farmacéutico puede pasar a través de un filtro estéril. La cantidad y concentración del producto farmacéutico es necesaria para calcular la dilución y reconstitución del producto farmacéutico después de la liofilización. La FIG. 5 ilustra el producto farmacéutico 500 en la primera cámara 110. La flecha 502 indica el paso del producto farmacéutico 500 a través del puerto 112. El producto farmacéutico 500 puede comprender un estado líquido. Una vez que el producto farmacéutico 500 se encuentra dentro de la primera cámara 110, el puerto 112 se cierra con un tapón estéril y se puede colocar la bolsa 100 en un liofilizador. El tapón estéril no cierra completamente el puerto 112 sino que deja el espacio necesario para permitir el paso de vapor durante el proceso de liofilización. La bolsa 100 está configurada para soportar las condiciones del liofilizador (por ejemplo, temperatura, presión, etc.).

En el paso S320, la bolsa 100, junto con otras bolsas que también contienen el producto farmacéutico 500 según sea necesario, se colocan sobre una bandeja dentro del liofilizador. La bolsa 100 puede orientarse en posición vertical o en posición vertical levemente en ángulo, con el puerto 112 en la parte superior y la parte inferior de la bolsa 100 puede asegurarse a la bandeja. Con el puerto 112 en la parte superior, el puerto 112 permite el paso de vapor de agua desde el producto farmacéutico durante el procedimiento de liofilización y evita el derrame del producto farmacéutico durante la liofilización. Cuando todas las bolsas están en posición segura, el proceso de congelación-desección puede comenzar. La tabla 1, que se ve a continuación, proporciona datos relacionados con un proceso de liofilización ejemplar para congelar-desechar el producto farmacéutico. Las temperaturas, tiempos y presiones pueden variar de acuerdo con el tipo de producto farmacéutico colocado en la bolsa 100. La FIG. 6 ilustra una bolsa 100 con el producto farmacéutico liofilizado 600 después de que ha finalizado el proceso de liofilización.

**Tabla 1.**

|  | Temperatura | Tiempo (hora:minuto) | Presión  |
|--|-------------|----------------------|----------|
| Congelación – enfriamiento de estantes           | -42 °C      | 2:00                 | atm.     |
| Congelación – mantenimiento de estantes          | -42 °C      | 6:00                 |          |
| Desección primaria (calentamiento de estantes)   | -5 °C       | 10:00                | 300 µbar |
| Desección primaria (mantenimiento de estantes)   | -5 °C       | 20:00                |          |
| Desección secundaria (calentamiento de estantes) | 10 °C       | 10:00                |          |
| Desección secundaria (mantenimiento de estantes) | 10 °C       | 6:00                 |          |
| Desección secundaria (calentamiento de estantes) | 15 °C       | 1:00                 |          |
| Desección secundaria (mantenimiento de estantes) | 15 °C       | 10:00                |          |

En S330, una cantidad predeterminada de una solución reconstituyente estéril se introduce en forma aséptica en la segunda cámara 120 a través del puerto 122. La cantidad de solución reconstituyente introducida en la segunda cámara 120 depende de la dilución deseada del producto farmacéutico 500 para administrarse a un paciente. La FIG. 7 ilustra la solución reconstituyente 700 en la segunda cámara 120. La flecha 702 indica el paso de la solución reconstituyente 700 a través del puerto 122. La solución reconstituyente 700 puede ser una solución salina 0,9 % estéril, o cualquier otra solución adecuada para la reconstitución y dilución del producto farmacéutico 500. Otros ejemplos de solución reconstituyente incluyen agua, soluciones con base de alcohol, etc. Algunos ejemplos de soluciones de dilución incluyen solución salina, solución de glucosa, solución de Ringer, etc.

En una realización, el paso S330 puede realizarse cuando la bolsa 100 está en una pluralidad de ubicaciones distintas. Por ejemplo, la solución reconstituyente 700 puede introducirse en la segunda cámara 120 cuando la bolsa 100 todavía está dentro del liofilizador. En otro ejemplo, la bolsa 100 puede retirarse del liofilizador y la solución reconstituyente 700 puede introducirse en la segunda cámara en una instalación de preparación y luego almacenarse y transportarse en condiciones refrigeradas y estériles.

En S340, un trabajador de la salud puede mezclar la solución reconstituyente 700 con el producto farmacéutico liofilizado 600 para reconstituir y diluir adecuadamente el producto farmacéutico liofilizado 600 a fin de que se transforme en un producto farmacéutico reconstituido 900. El trabajador de la salud puede romper el sello 130 aplicando presión con la mano sobre la bolsa 100, por ejemplo, sobre la segunda cámara 120, lo cual se ilustra en la FIG. 8. Dado que la bolsa 100 es flexible, cuando el trabajador de la salud presiona la bolsa, se crea presión dentro de la bolsa 100 y se la aplica a los sellos 102, 104 y 130. El sello exterior 102 y el sello interior 104 son más fuertes que el sello 130 que separa la primera cámara 110 y la segunda cámara 120 de manera que el sello 130 se rompe antes que el sello exterior 102 y el sello interior 104.

Cuando una cantidad predeterminada de presión (por ejemplo, 40–60 Kgf) se aplica a la bolsa 100, el sello 130 se rompe y la primera cámara 110 y la segunda cámara 120 se convierten en una única cámara para mezclar el producto farmacéutico liofilizado 600 con la solución reconstituyente 700. En una realización, el trabajador de la salud puede producir más presión al aplicar presión sobre la segunda cámara 120 en lugar de la primera cámara 110 ya que la segunda cámara contiene un líquido y la primera cámara 110 contiene un producto liofilizado y un gas. Además, el sello 130 puede incluir el punto débil 132 para iniciar la rotura del sello 130.

La FIG. 4 ilustra otro diagrama de flujo ejemplar para un método para preparar el producto farmacéutico con una única bolsa 100. El método incluye los pasos de S410 introducir el producto farmacéutico en la primera cámara 110, S420 liofilizar el producto farmacéutico en la primera cámara 110, S430, cerrar el puerto 112 a la primera cámara 110

mediante insuflación, S440 introducir la solución reconstituyente en la segunda cámara 120, S450 romper el sello 130 y mezclar la solución reconstituyente y el producto farmacéutico liofilizado, y S460 administrar el producto farmacéutico reconstituido a un paciente. Cada paso será explicado más detalladamente a continuación.

5 Los pasos S410, S420, S440 y S450 son similares a los pasos S310, S320, S330 y S340 según se explicaron más arriba respecto del método de la FIG. 3. En S430, una vez que el producto farmacéutico 500 es liofilizado, el puerto 112 puede cerrarse en forma permanente para mantener la integridad del producto farmacéutico liofilizado 600. Por ejemplo, el entorno externo -por ejemplo, el oxígeno, el vapor de agua, etc.- puede contaminar el producto farmacéutico liofilizado 600, de manera que el sellado de la primera cámara 110 ayuda a mantener la integridad del producto farmacéutico liofilizado 600. El puerto 112 puede sellarse mediante insuflación. El vacío de liofilización puede romperse por un gas de insuflación bajo un leve vacío y el gas se introduce en la primera cámara 110. En una realización, el gas de insuflación es nitrógeno. Si el producto farmacéutico no es sensible al oxígeno, se puede usar aire comprimido como gas de insuflación. Este proceso mantiene la esterilidad de la primera cámara 110 y evita la oxidación del producto farmacéutico liofilizado 600.

15 En S460, después de que el trabajador de la salud ha reconstituido el producto farmacéutico 900, el trabajador de la salud puede administrar el producto farmacéutico reconstituido 900 a un paciente. El producto farmacéutico reconstituido 900 puede ser administrado en una cantidad de formas. Por ejemplo, la FIG. 9 ilustra el producto farmacéutico reconstituido 900 siendo administrado mediante terapia intravenosa. El agujero pasante 150 en la bolsa 100 le permite al trabajador de la salud colgar la bolsa 100 de un portasueros y los puertos de administración 124 y 126 le permiten a un trabajador de la salud unir equipos intravenosos estándar para un tratamiento.

20 Además, la bolsa 100 puede esterilizarse en autoclave en la instalación de fabricación del producto farmacéutico. El material de la bolsa 100 permite que la bolsa 100 soporte la esterilización en autoclave a 121° Celsius.

25 El método para liofilizar, almacenar y reconstituir un producto farmacéutico dentro de la misma bolsa flexible puede tener uno o más beneficios. Por ejemplo, la bolsa 100 es un producto listo para administrar que exige poca manipulación por parte del trabajador de la salud. El producto farmacéutico está liofilizado lo cual aumenta la vida útil del producto farmacéutico. La solución reconstituyente se almacena en la segunda cámara que está preparada para la adecuada dilución y reconstitución del producto farmacéutico con lo cual se evitan posibles errores de cálculo de reconstitución y dilución. Se evita la manipulación adicional del producto farmacéutico fuera de la bolsa ya que el producto farmacéutico queda dentro de la bolsa después de ser introducido hasta que el producto farmacéutico se administra. La manipulación adicional introduce la posibilidad de contaminación del producto y/o de cuestiones de seguridad para los trabajadores de la salud, particularmente si el producto farmacéutico es un fármaco tóxico, como por ejemplo un fármaco citotóxico. La posible contaminación del producto farmacéutico se evita manteniendo el producto farmacéutico dentro de una única bolsa y sellando la primera cámara del entorno exterior.

35 Las realizaciones de la invención pueden estar dirigidas a un método para preparar un producto farmacéutico en una bolsa flexible con múltiples cámaras. El método incluye introducir un producto farmacéutico en estado líquido en una primera cámara de la bolsa flexible a través de un primer puerto y liofilizar el producto farmacéutico dentro de la primera cámara de la bolsa flexible para proporcionar un producto farmacéutico liofilizado, donde la bolsa flexible tiene una segunda cámara y la primera cámara y la segunda cámara están separadas por un sello frangible.

40 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el método también puede incluir introducir una solución reconstituyente en una segunda cámara de la bolsa flexible.

45 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el método también puede incluir introducir un gas en la primera cámara y sellar el primer puerto después de que el producto farmacéutico en la primera cámara ha sido liofilizado.

50 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el método también puede incluir aplicar una cantidad predeterminada de presión sobre la bolsa flexible para romper el sello frangible entre la primera cámara y la segunda cámara y mezclar la solución reconstituyente con el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara a fin de crear un producto farmacéutico reconstituido.

55 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el método también puede incluir administrar el producto farmacéutico final a un paciente a través de un puerto de administración dispuesto en la bolsa flexible.

60 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el sello frangible está formado entre la primera cámara y la segunda cámara mediante la unión de una superficie delantera de la bolsa flexible y la superficie trasera de la bolsa flexible.

65 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el sello frangible comprende un punto débil donde el sello frangible no es tan ancho como el resto del sello frangible y la rotura del sello frangible se inicia en el punto débil cuando se aplica presión sobre la bolsa flexible.



En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el producto farmacéutico es un fármaco citotóxico.

5 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el fármaco citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: azacitidina, belinostat, bendamustina, brentuximab vedotin, bleomicina, bortezomib, busulfán, carboplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, deferoxamina, doxorubicina, clorhidrato de epirubicina, fludarabina, fotemustina, fulvestrant, gemcitabina, idarubicina, ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, melfalán, metotrexato, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, raltitrexed, romidepsina, temozolomida, tiotepa, topotecán, trabectedina, trastuzumab y vinblastina.

10 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la solución reconstituyente es una solución salina 0,9 %.

15 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la bolsa se fabrica a partir de una película a base de copolímero en bloque de estireno/poliolefina.

20 Algunas realizaciones pueden incluir una bolsa farmacéutica flexible que incluye una primera cámara configurada para contener un producto farmacéutico liofilizado, una segunda cámara separada de la primera cámara, la segunda cámara configurada para contener una solución reconstituyente para reconstituir el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara, un sello dispuesto entre la primera cámara y la segunda cámara que separa y sella la primera cámara de la segunda cámara y un primer puerto vinculado a la primera cámara, el primer puerto configurado para introducir un producto farmacéutico en la primera cámara y permitir el paso de vapor de agua desde el producto farmacéutico durante la liofilización del producto farmacéutico.

25 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la bolsa también puede incluir un segundo puerto vinculado a la segunda cámara, el segundo puerto configurado para introducir la solución reconstituyente a la segunda cámara a fin de reconstituir el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara.

30 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el sello es una conexión entre una superficie delantera de la bolsa farmacéutica y una superficie trasera de la bolsa farmacéutica.

35 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el sello se extiende la longitud de la bolsa farmacéutica entre la primera cámara y la segunda cámara.

En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, una cantidad predeterminada de presión aplicada sobre la bolsa farmacéutica rompe el sello y conecta la segunda cámara a la primera cámara.

40 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el sello también comprende un punto débil para proporcionar un punto de quiebre inicial cuando una cantidad predeterminada de presión es aplicada a la bolsa farmacéutica.

45 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el producto farmacéutico es un fármaco citotóxico.

50 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, el fármaco citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: azacitidina, belinostat, bendamustina, brentuximab vedotin, bleomicina, bortezomib, busulfán, carboplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, deferoxamina, doxorubicina, clorhidrato de epirubicina, fludarabina, fotemustina, fulvestrant, gemcitabina, idarubicina, ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, melfalán, metotrexato, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, raltitrexed, romidepsina, temozolomida, tiotepa, topotecán, trabectedina, trastuzumab y vinblastina.

55 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la solución reconstituyente es una solución salina 0,9 %.

60 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la bolsa farmacéutica se fabrica a partir de una película a base de copolímero en bloque de estireno/poliolefina.

En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la bolsa farmacéutica soporta una temperatura de 121° Celsius.

65 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la bolsa farmacéutica soporta una temperatura de -45° Celsius.

En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la segunda cámara comprende además un puerto

5 de administración para administrar un producto farmacéutico reconstituido que es el resultado de mezclar el producto farmacéutico liofilizado y la solución reconstituyente.

10 Algunas realizaciones pueden incluir una bolsa farmacéutica flexible que puede incluir una película delantera, una película trasera, un sello exterior que une la película delantera con la película trasera alrededor de un perímetro de la bolsa farmacéutica, y un sello frangible que une el interior de la película delantera y la película trasera del sello exterior, sello frangible que define una primera cámara y una segunda cámara separada de la primera cámara. La primera cámara está configurada para contener un producto farmacéutico liofilizado, la segunda cámara está configurada para contener una solución reconstituyente para reconstituir el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara, y el sello frangible se rompe antes que el sello exterior cuando una cantidad predeterminada de presión es aplicada a la bolsa farmacéutica flexible.

15 En cualquiera de las diversas realizaciones que se exponen en el presente documento, la primera cámara y la segunda cámara están definidas por el sello exterior y el sello frangible.

20 Cabe señalar que la sección Descripción Detallada, y no las secciones Síntesis y Resumen, tiene como finalidad ser usada para interpretar las reivindicaciones. Las secciones Síntesis y Resumen pueden establecer una o más pero no todas las realizaciones ejemplares de la presente invención según la contempla el/los inventor/es y, de este modo, no tienen como finalidad limitar la presente invención y las reivindicaciones adjuntas de ningún modo.

25 La descripción precedente de las realizaciones específicas revelará tan exhaustivamente la naturaleza general de la invención que otros pueden, aplicando el conocimiento dentro de la técnica, modificar y/o adaptar fácilmente dichas realizaciones específicas para diversas aplicaciones, sin demasiada experimentación, sin apartarse del concepto general de la presente invención. Por consiguiente, se prevé que dichas adaptaciones y modificaciones queden dentro del significado y rango de equivalentes de las realizaciones reveladas, en base a la enseñanza y la orientación presentadas en el presente documento. Cabe señalar que la fraseología o la terminología de la presente tiene fines descriptivos y no restrictivos, de manera que la terminología o la fraseología de la presente memoria descriptiva debe ser interpretada por el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas y la orientación.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para preparar un producto farmacéutico en una bolsa flexible con múltiples cámaras (100), comprendiendo el método:
- 5            introducir un producto farmacéutico en estado líquido en una primera cámara (110) de la bolsa flexible (100) a través de un primer puerto (112); y
- 10            liofilizar el producto farmacéutico dentro de la primera cámara (110) de la bolsa flexible (100) para proporcionar un producto farmacéutico liofilizado,
- en el que la bolsa flexible (100) tiene una segunda cámara (120) y la primera cámara (110) y la segunda cámara (120) están separadas por un sello frangible (130),
- 15            en el que el producto farmacéutico es un fármaco citotóxico.
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende introducir una solución reconstituyente en una segunda cámara (120) de la bolsa flexible (100).
- 20 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende introducir un gas en la primera cámara (110) y sellar el primer puerto (112) después de que el producto farmacéutico en la primera cámara (110) ha sido liofilizado.
4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que también comprende aplicar una cantidad predeterminada de presión sobre la bolsa flexible (100) para romper el sello frangible (130) entre la primera cámara (110) y la segunda
- 25 cámara (120); y mezclar la solución reconstituyente con el producto farmacéutico liofilizado en la primera cámara (110) a fin de crear un producto farmacéutico reconstituido.
5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, que también comprende administrar el producto farmacéutico final a un paciente a través de un puerto de administración (124) dispuesto en la bolsa flexible (100).
- 30 6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sello frangible (130) está formado entre la primera cámara (110) y la segunda cámara (120) mediante la unión de una superficie delantera (210) de la bolsa flexible y la superficie trasera (220) de la bolsa flexible.
- 35 7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el sello frangible (130) comprende un punto débil (132) donde el sello frangible no es tan ancho como el resto del sello frangible, y en el que la rotura del sello frangible (130) se inicia en el punto débil (132) cuando se aplica presión sobre la bolsa flexible (100).
- 40 8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fármaco citotóxico se selecciona del grupo que consiste en: azacitidina, belinostat, bendamustina, brentuximab vedotin, bleomicina, bortezomib, busulfán, carboplatino, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, decitabina, deferoxamina, doxorubicina, clorhidrato de epirubicina, fludarabina, fotemustina, fulvestrant, gemcitabina, idarubicina, ifosfamida, clorhidrato de irinotecán, ixabepilona, melfalán, metotrexato, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, pentostatina, raltitrexed,
- 45 romidepsina, temozolomida, tiotepa, topotecán, trabectedina, trastuzumab y vinblastina.
9. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la solución reconstituyente es una solución salina al 0,9 %.
- 50 10. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la bolsa flexible (100) se fabrica a partir de una película basada en copolímero en bloque de estireno/poliiolefina.

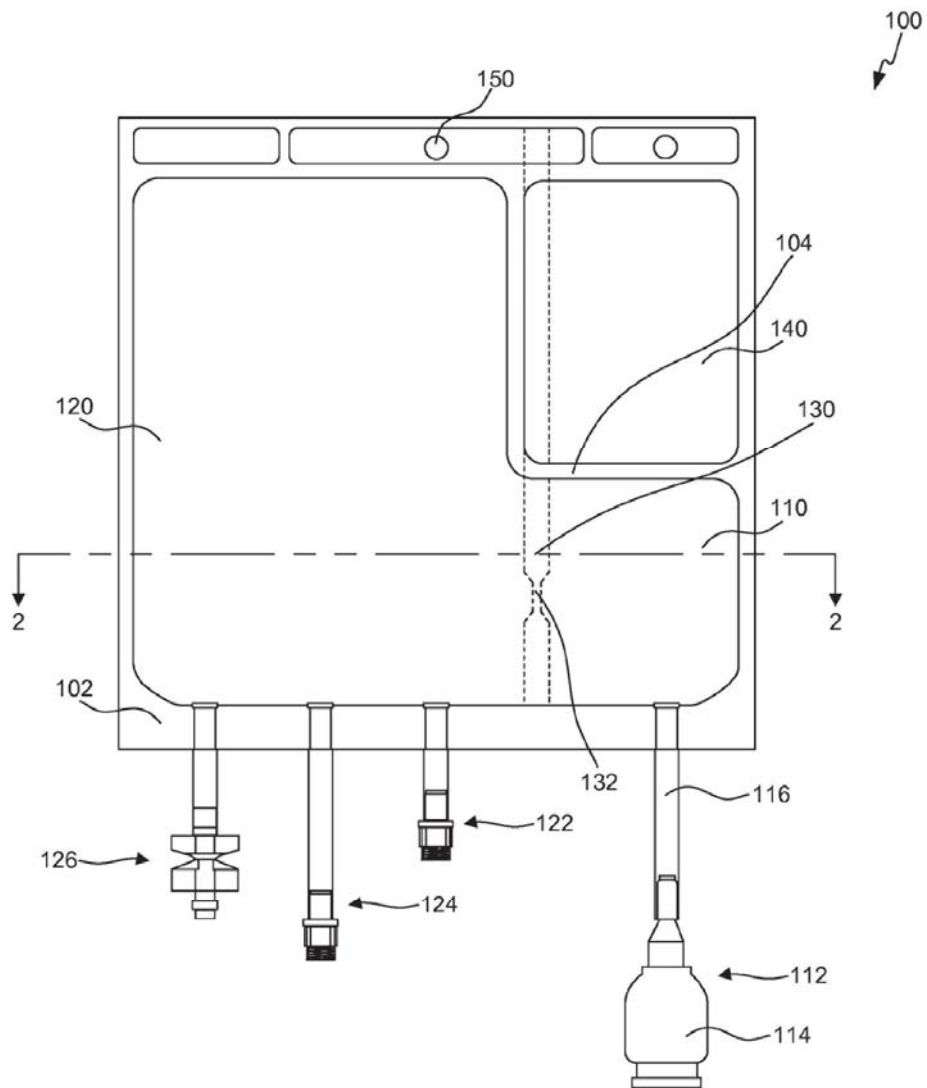
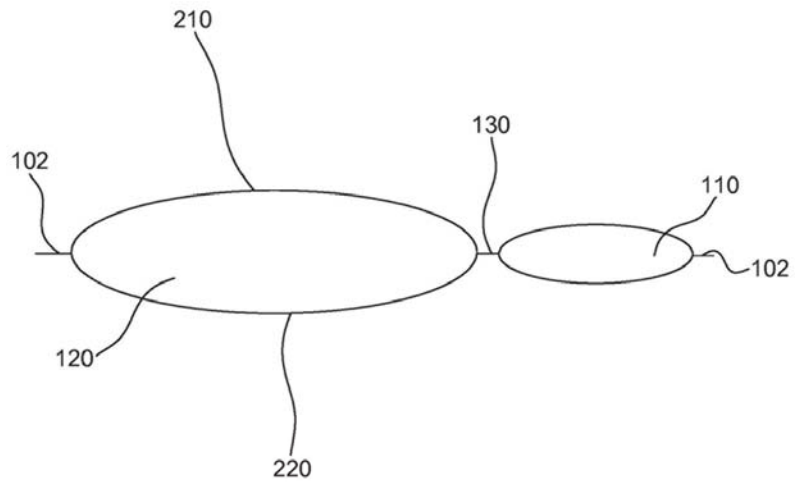
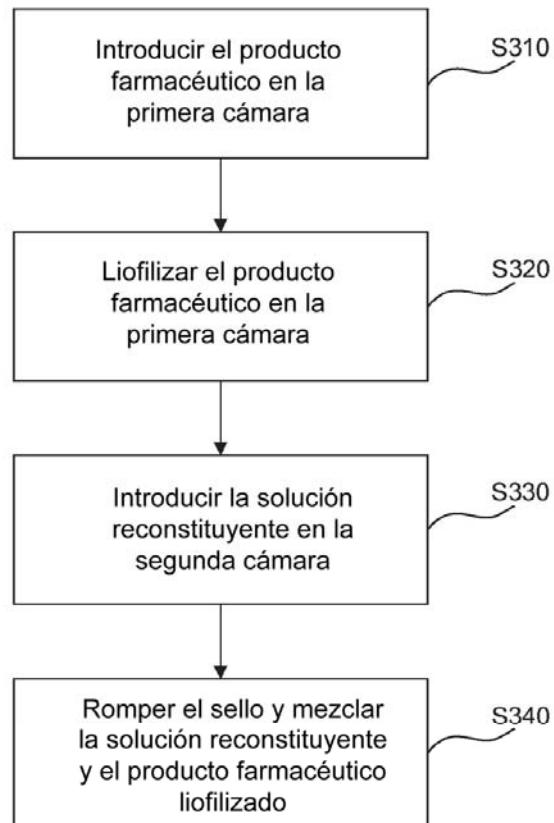


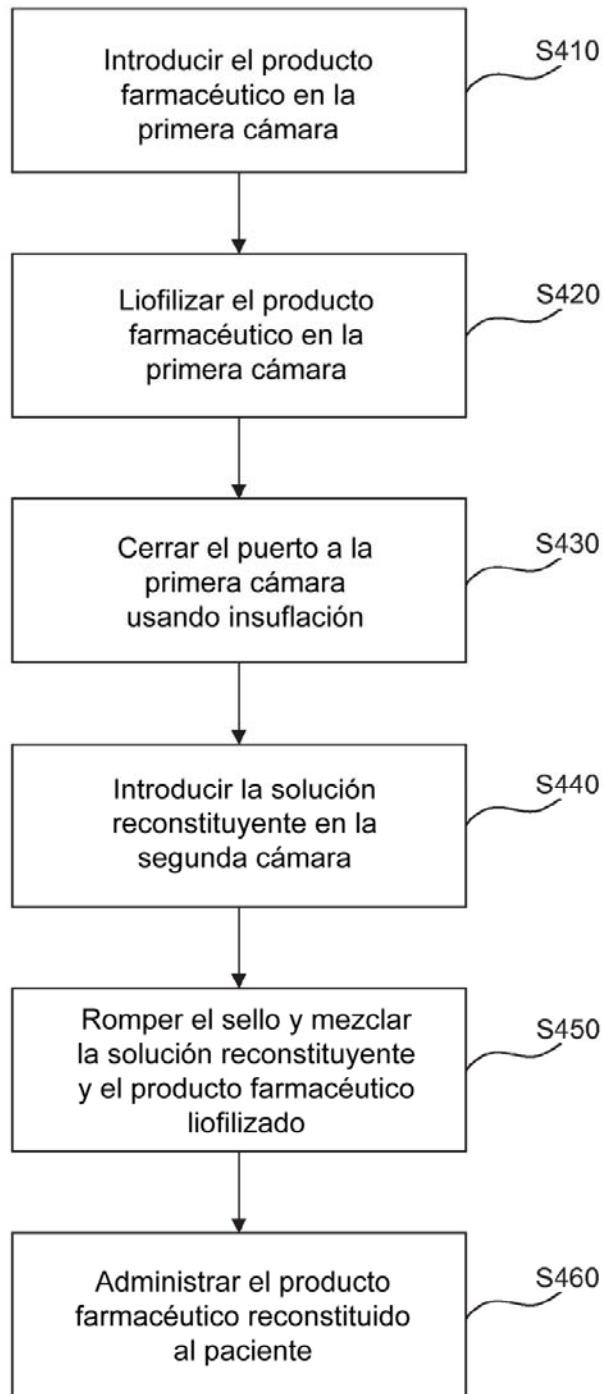
FIG. 1



**FIG. 2**



**FIG. 3**



**FIG. 4**

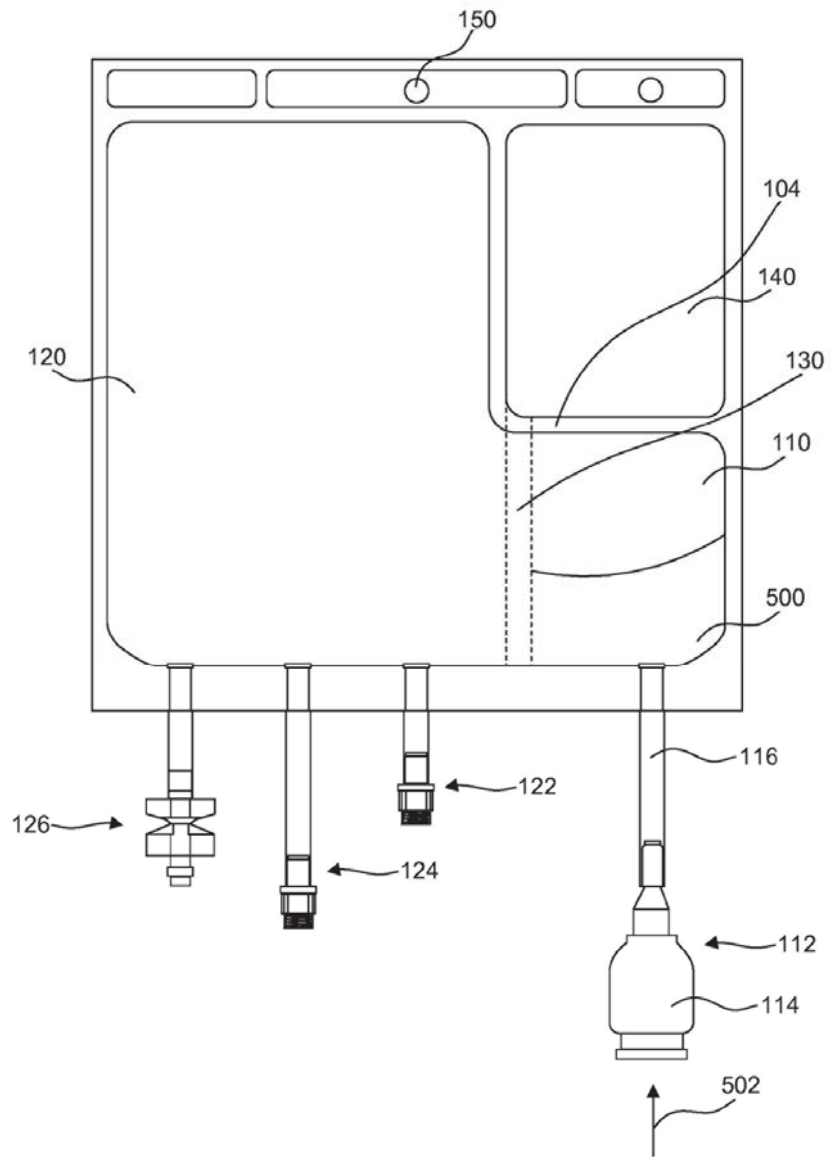


FIG. 5



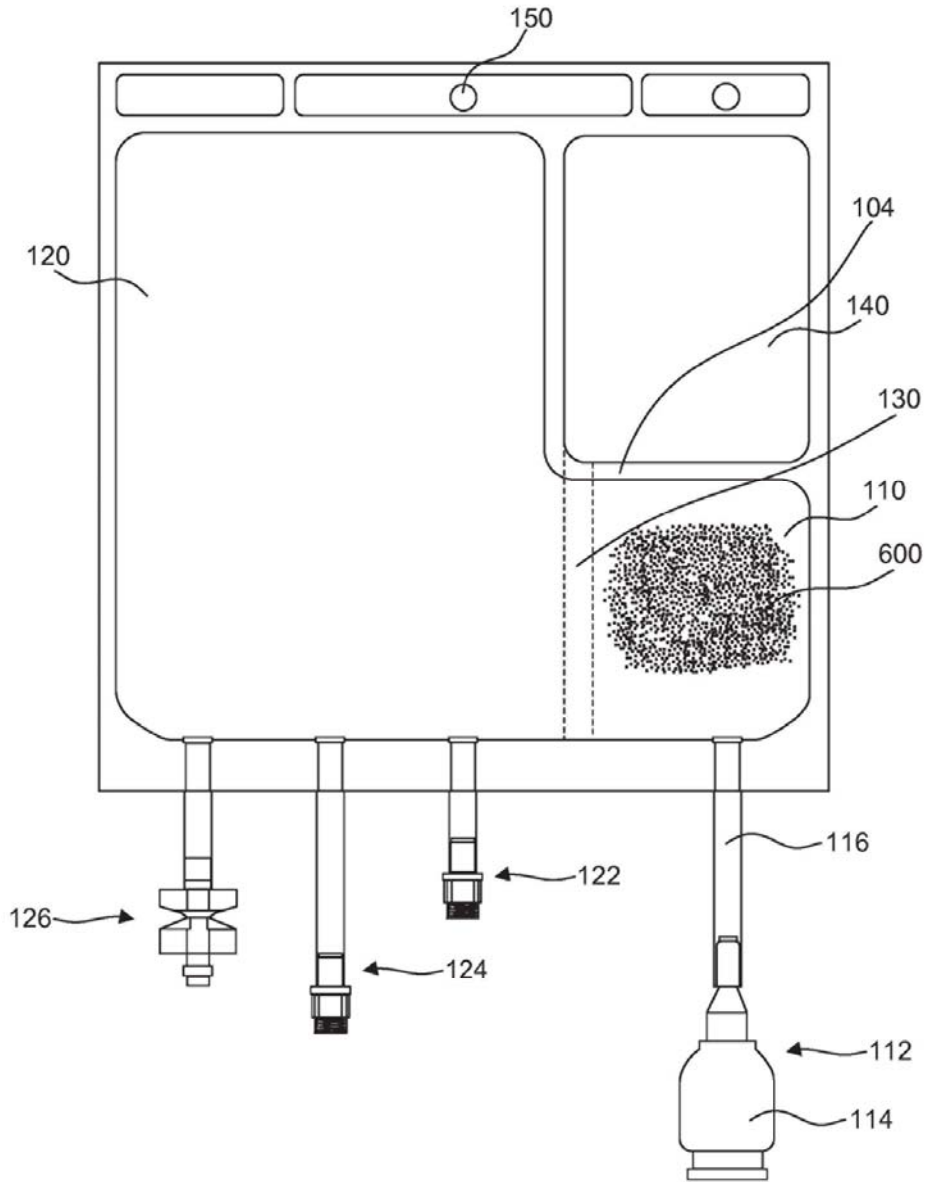


FIG. 6

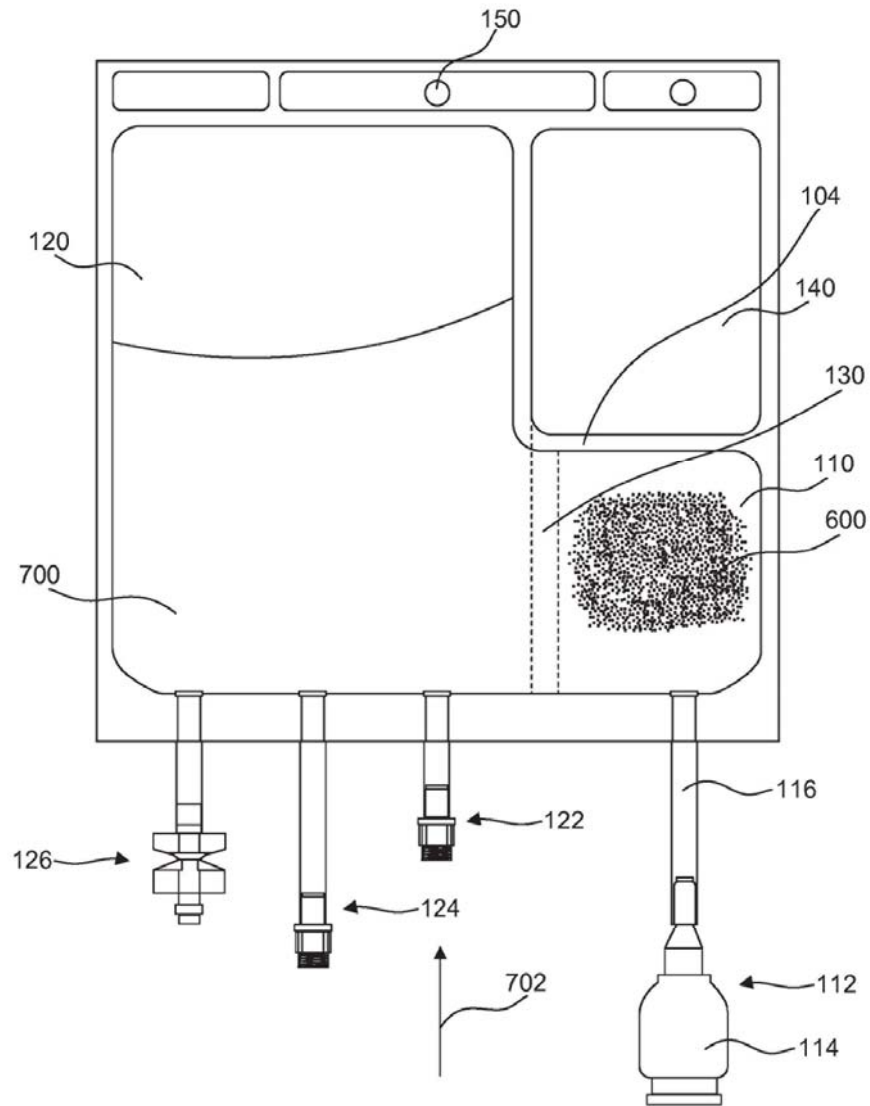


FIG. 7

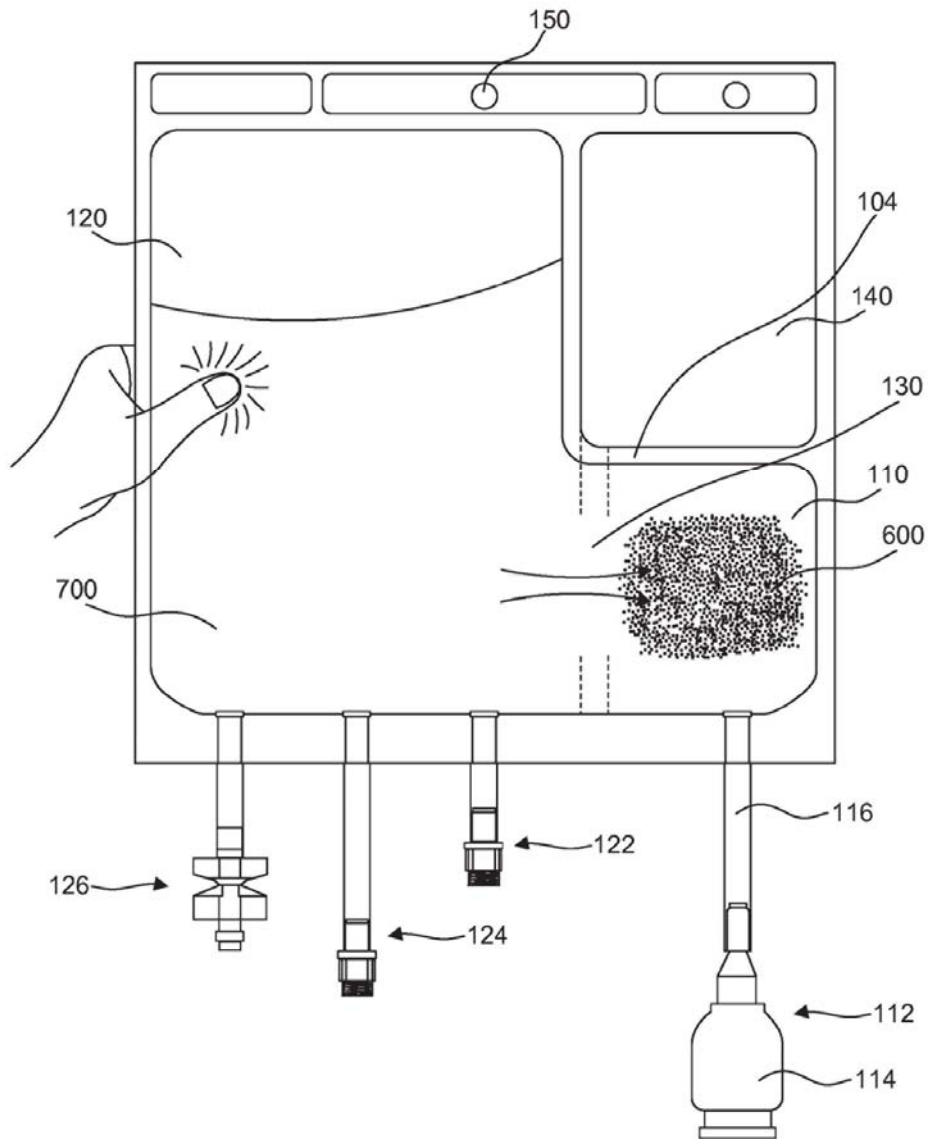


FIG. 8

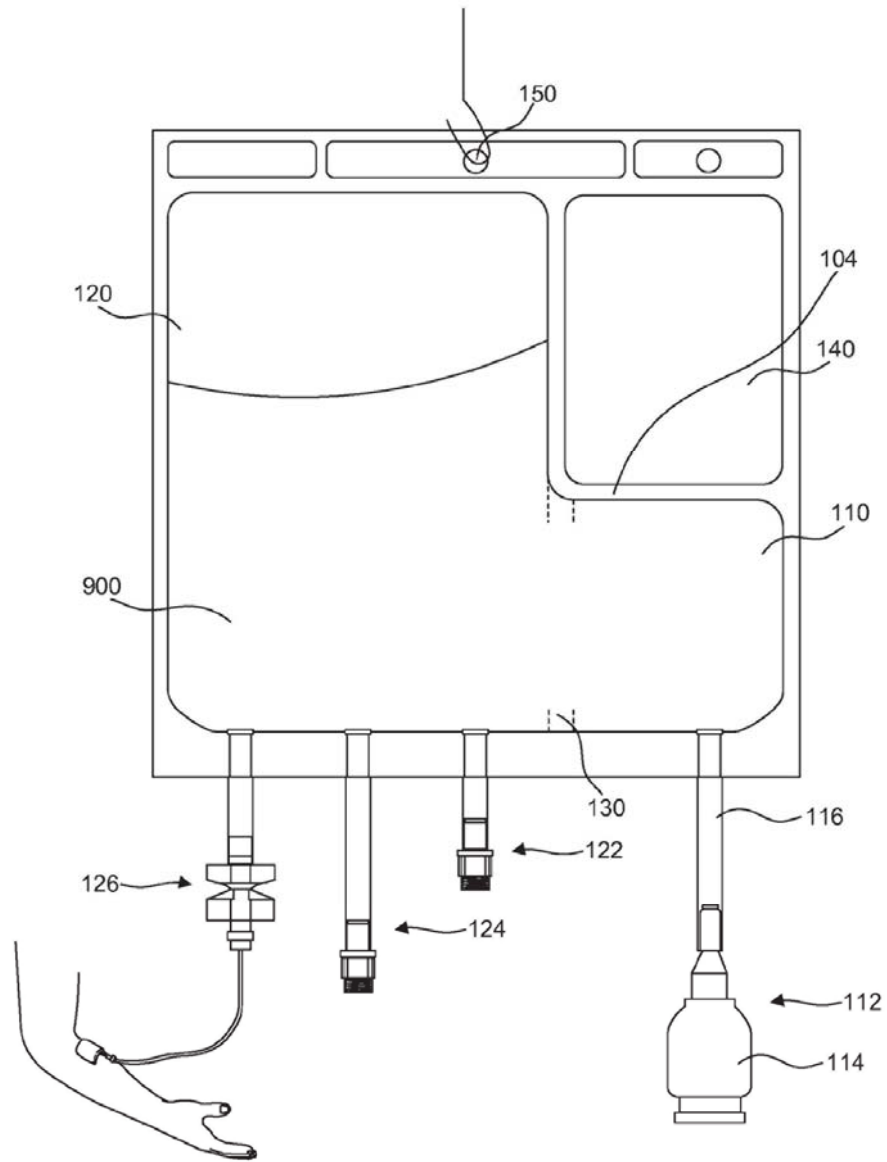


FIG. 9