

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 020**

51 Int. Cl.:

B32B 27/12 (2006.01)
B32B 5/02 (2006.01)
B32B 27/08 (2006.01)
B32B 27/32 (2006.01)
B32B 27/34 (2006.01)
B32B 27/40 (2006.01)
B65D 33/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.03.2016** **PCT/US2016/023534**
87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016** **WO16154180**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.03.2016** **E 16713264 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2022** **EP 3274168**

54 Título: **Película resistente a la abrasión para biocontenedores**

30 Prioridad:

23.03.2015 US 201562136691 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2022

73 Titular/es:

EMD MILLIPORE CORPORATION (100.0%)
400 Summit Drive
Burlington, MA 01803, US

72 Inventor/es:

DECOSTE, DAVID;
CIANCIOLO, JOSEPH;
FURBUSH, MICHAEL y
SARAGOSA, JOHN

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 928 020 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

Película resistente a la abrasión para biocontenedores

- 5 La presente invención se refiere a películas resistentes a la abrasión. Más particularmente se refiere a películas resistentes a la abrasión para biocontenedores.

Antecedentes de la invención

- 10 El uso de bolsas de un solo uso y otros biocontenedores está creciendo en el negocio farmacéutico y biofarmacéutico. Estas bolsas reemplazan los tanques, contenedores y recipientes de acero inoxidable para el procesamiento y transporte de líquidos y sólidos, tales como materias primas, productos intermedios y terminados.

- 15 Tales películas son típicamente estructuras de películas de plástico multicapas. Típicamente, suelen ser laminados de 4 o más capas (generalmente entre 4 y 10 capas). Generalmente tienen 3 o más zonas o capas, una zona de contacto interna que está en contacto con el líquido dentro de la bolsa y que es una o más capas de un material generalmente inerte tal como polietileno que no es probable que libere extractables, tal como aceites o rellenos en el contenido de la bolsa; una zona intermedia, que a menudo tiene una o más capas impermeables a los gases, tales como acetato de etilenvinilo (EVA), alcohol de polietilenvinilo (EVOH), y similares; y una zona de resistencia exterior que proporciona soporte, resistencia a la rotura y algunas medida de protección a las zonas restantes del biocontenedor y que generalmente está formada por una o más capas de plásticos tales como polietileno, polipropileno, acetato de polietilenvinilo (EVA), tereftalato de polietileno (PET), poliamida (nylon), y similares.

- 25 Los biocontenedores generalmente se inspeccionan y se someten a pruebas de detección de fugas graves antes de enviarlos al usuario; sin embargo, las películas actuales en los biocontenedores carecen de la resistencia, la dureza y la durabilidad para sobrevivir a los múltiples etapas de manipulación usados en instalaciones biotecnológicas atípicas para desempaquetar, instalar y usar tal biocontenedor. Debido principalmente a la manipulación del operador, todavía existe la posibilidad de que se produzca un corte, una punción o una abrasión en el biocontenedor. Esto puede conducir a la pérdida no solo del biocontenedor sino también de su contenido, lo que, en el caso de los productos farmacéuticos, especialmente los biofarmacéuticos, representa una pérdida monetaria significativa. El documento WO 2014/083466 A1 se refiere a un método para la fabricación de un material de empaque. El documento EP 1698523 A2 se refiere a tejidos resistentes a la abrasión y/o a las punciones, cojines de bolsas de aire y métodos. El documento US 2009/130355 A1 se refiere a artículos que contienen composiciones de ionómero bimodal. El documento JP 2005 341965 A se refiere a biorreactores o fermentadores desechables formados por un contenedor que tiene dos o más paredes.

Lo que se necesita es un nuevo biocontenedor y una película para biocontenedores que sea resistente a cortes, punciones y abrasiones.

- 40 Resumen de la invención

- Una película de biocontenedor mejorada con un sustrato resistente a la abrasión y al corte. Tales sustratos pueden combinarse con las películas de biocontenedores existentes actualmente, mediante varias técnicas, tales como incrustación, coextrusión y laminación, o bien, en la zona intermedia o en la zona exterior para mantener la limpieza y el bajo nivel de extractables de la zona interna que ya ha sido validada para la fabricación biotecnológica. El sustrato de elección está construido con materiales que se conoce que son más resistentes a la abrasión y a los cortes, o materiales que están orientados de manera que eviten que se produzcan punciones. Puede estar formado por polímeros u otros materiales tales como polímeros, vidrio, metal, o fibras de carbono solos o en combinación con polímeros. El nuevo sustrato es flexible para permitir el plegado típico del biocontenedor y también puede tener forma de trama. El sustrato es un material tejido o no tejido. El sustrato generalmente tiene una capa de unión o enlace mediante la cual el sustrato puede unirse a la superficie interna o externa de la película. Pueden formarse aberturas en el sustrato para proporcionar una abertura visual o ventana hacia el interior del contenedor fabricado por la película o un puerto. El biocontenedor tiene un volumen interno cerrado de manera selectiva que puede contener uno o más fluidos y/o sólidos. Preferentemente, el volumen interno contiene uno o más gases y uno o más fluidos.

- Es un objeto de la presente invención proporcionar un material para biocontenedores que comprende una película formada por una o más capas, la película tiene un lado interior y otro exterior, y un sustrato unido al lado exterior de la película en donde el sustrato está formado por un material fibroso para proporcionar resistencia a la abrasión al material.

- Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato está formado con un respaldo de polímero para unir el sustrato a la película.

- 65 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato está formado con un respaldo de polímero para unir el sustrato a la película, el

sustrato está formado por un material seleccionado del grupo que consiste en un material fibroso tejido y no tejido y el respaldo de polímero del sustrato se selecciona del grupo que consiste en poliolefinas, poliuretanos y nailon.

5 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato está formado por un material seleccionado del grupo que consiste en material fibroso tejido seleccionado del grupo que consiste en un material seleccionado del grupo formado por polímeros, fibras metálicas, fibras de vidrio, y fibras de carbono.

10 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato está formado por un material seleccionado del grupo que consiste en material fibroso tejido seleccionado del grupo que consiste en nailon, poliéster, aramidas y poliolefinas.

15 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato está formado por un material fibroso no tejido seleccionado del grupo que consiste en un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros, fibras metálicas y fibras de vidrio.

20 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato está formado por un material polimérico fibroso no tejido seleccionado del grupo que consiste en nailon, poliéster, aramida y poliolefina.

25 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde la película está formada por una película multicapa que tiene una primera capa lateral interior formada por una o más capas que forman una zona de contacto interna, una o más capas de una zona impermeable a los gases y una o más capas de polímeros en el lado exterior de la zona impermeable a los gases que forman una zona de resistencia exterior.

Es otro objeto de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato tiene una o más aberturas para formar una ventana o una abertura de puerto.

30 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un material formado por una película y un sustrato unido a ella, en donde el sustrato tiene una o más aberturas alargadas para formar una ventana.

35 Es un objeto de la presente invención proporcionar un material para biocontenedores que comprende una película formada por una o más capas, la película tiene un lado interior y exterior, y un sustrato unido al lado exterior de la película en donde el sustrato está formado por un material fibroso para proporcionar resistencia a la abrasión al material y el material fibroso está envuelto o encapsulado en una capa protectora exterior para aumentar la resistencia a la abrasión y disminuir el frizado.

40 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un biocontenedor formado por cualquiera, todos o combinaciones seleccionadas de los objetos anteriores.

45 Es otro objeto de la presente invención proporcionar un biocontenedor formado por cualquiera, todos o combinaciones seleccionadas de los objetos anteriores que sea capaz de probarse a presión sin la necesidad de restricciones o el uso de bajas presiones.

50 Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un biocontenedor formado por cualquiera, todos o combinaciones seleccionadas de los objetos anteriores que sea capaz de dispensar o mover fluido (gas y/o líquido) a través del biocontenedor mediante el uso de la presión del gas contenido dentro del biocontenedor (o bien, de forma estática o continua).

Estos y otros objetos quedarán claros a partir de la descripción, las reivindicaciones y los dibujos más abajo.

En los dibujos

55 La Figura 1A muestra una sección transversal de una primera modalidad que no está de acuerdo con la presente invención y

La Figura 1B muestra una sección transversal de una segunda modalidad que no está de acuerdo con la presente invención.

60 La figura 2A muestra un biocontenedor formado de acuerdo con la presente invención en una vista en sección transversal.

La Figura 2B muestra otro biocontenedor formado de acuerdo con la presente invención en vista plana.

La Figura 3 muestra un método para formar el material de acuerdo con la presente invención en una vista plana.

La Figura 4 muestra otro método para formar el material de acuerdo con la presente invención en vista plana.

La Figura 5A muestra una sección transversal de una modalidad de la presente invención y

65 La Figura 5B muestra una sección transversal de una modalidad adicional de la presente invención.

La Figura 6 muestra una modalidad adicional de un biocontenedor formado de acuerdo con la presente invención en una vista en sección transversal.

La Figura 7 muestra una modalidad adicional de un biocontenedor formado de acuerdo con la presente invención en una vista plana.

5 La Figura 8 muestra una modalidad de un soporte para el biocontenedor formado de acuerdo con la presente invención en vista plana.

La Figura 9 muestra el biocontenedor de la Figura 7 montado en el soporte de la Figura 8 en vista plana.

Descripción detallada de la invención

10 La Figura 1 muestra una sección transversal de una película de biocontenedores mejorada de acuerdo con la presente invención.

15 La película 2 tiene una zona de contacto interna 4 que está en contacto con el líquido dentro de un biocontenedor que se formó a partir de la película. La zona de contacto interna puede formarse por una o más capas de material que son inertes a los líquidos que pueden estar en contacto con la película y que también tienen un bajo contenido de extractables que pueden entrar en el líquido en contacto con la zona de contacto interna 4 de la película 2. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, diversas poliolefinas, tales como polietileno.

20 Hacia afuera de esta zona de contacto interna 4 está una zona intermedia que típicamente es una zona impermeable a los gases 6 formada por una o más capas de materiales que son impermeables a los gases. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, polímeros tales como acetatos de etilenvinilo (EVA) y alcoholes de etilenvinilo (EVOH) y varias láminas metálicas tales como el aluminio.

25 Hacia fuera de esta zona impermeable a los gases 6 está una zona de resistencia exterior 8 formada por una o más capas que proporciona soporte, resistencia a la rotura y alguna medida de protección a las zonas restantes de la película 2. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, varios grados de polietileno, tales como polietileno de alta densidad, polipropileno, nailon, teraftalato de polietileno (PET), EVA, poliamida y similares.

30 Unido a la superficie exterior 10 de la zona de resistencia exterior 8 está el sustrato 12.

En este caso, cada una de las zonas 4, 6, 8 está representada por una capa, pero, como se mencionó anteriormente, cada zona puede formarse por una o más capas enlazadas juntas para formar una película 2.

35 Tales películas 2 se conocen bien y están comercialmente disponibles, tal como la película Pureflex™ comercializado por EMD Millipore Corporation, Billerica, Massachusetts, la película HYQC-5X-14 de Thermofisher Inc, Waltham Massachusetts y FlexSafe o S71 o S40 comercializado por Sartorius Stedim Biotech GmbH de Goettingen Alemania.

40 El sustrato 12, como se muestra, es un material tejido, aunque, como se mencionó anteriormente, puede ser igualmente un material no tejido o unión por hilado o puede ser un material de red tal como una película Delnet, que es una película porosa estirada o con abertura.

45 El sustrato puede formarse por fibras o hilos poliméricos, fibras o hilos metálicos o fibras o hilos de vidrio.

Los sustratos poliméricos generalmente tejidos, no tejidos o en red pueden formarse por materiales poliméricos tales como nailon, KEVLAR® y otras amidas, PET, EVA, polietilenos, polipropilenos y similares.

50 Los tejidos poliméricos pueden ser de cualquier tipo. Están disponibles comercialmente, o bien, como tejido solo o como tejido recubierto que tiene una capa de resina de unión 14 (ver más abajo) ya integrada en ella. Tales materiales están disponibles por una variedad de compañías tales como Eastex Products Inc. de Holbrook, Massachusetts; PGI Inc. de Charlotte, NC; o Freudenberg & Co KG de Manchester, NH.

55 Los materiales no tejidos pueden ser, por ejemplo, materiales unión por hilado o soplados y están disponibles comercialmente, por ejemplo, como láminas Tyvar® o Tyvek® de El DuPont De Nemours de Wilmington, Delaware.

Los sustratos metálicos, generalmente disponibles como tejidos o no tejidos, pueden formarse por acero inoxidable, aluminio y similares. Preferentemente, se prefiere un metal no corrosivo o un metal tratado con una capa exterior no corrosiva tal como epoxi o níquel. Típicamente, estos se proporcionan como una tela tejida o un material de pantalla.

60 Los sustratos de vidrio son generalmente tejidos o no tejidos. Se prefieren telas de fibra de vidrio y esteras de fibra de vidrio.

65 Los sustratos de fibra de carbono también pueden encontrarse comercialmente en formas de trama de tejido, tales como tramas de fibra de carbono Panex® 30 o 35 de Zoltek Corporation, St Louis, Missouri.

El sustrato 12 puede unirse a la zona exterior 8 mediante una capa de resina de unión o unión 14 (ver Figura 1A) tal como un material termoplástico que preferentemente está al menos parcialmente incrustado en el sustrato 12 como se muestra. Puede proporcionarse con el sustrato 12 o añadirse al sustrato 12 antes de su uso. Alternativamente, puede formarse 14 como parte del proceso de fabricación de la película como una capa adicional, especialmente cuando se usa un proceso de laminación. En algunos casos, el sustrato 12 no necesita una capa de resina de unión 14 si el sustrato 12 se incorpora a la película 2 como material termoenlazado o se integra como parte del proceso de fabricación de la película como se muestra en la figura 1B.

En la Figura 2A, el biocontenedor 22 se muestra en su configuración rellena. Típicamente, se rellena con al menos algo de líquido y algo de gas, tal como aire, cerca de la parte superior, aunque para las pruebas puede llenarse solo con aire o gases seleccionados. El biocontenedor 22 se conoce como bolsa de tipo 3D.

Esta película 2 se corta para darle forma en una o varias piezas que forman la parte inferior 16, la parte superior 18 y los lados 20 del biocontenedor 22 como se muestra en la Figura 2. El biocontenedor tiene un volumen interno 19 formado por la parte inferior 16, la parte superior 18 y los lados 20 del biocontenedor 22 que pueden usarse para contener varios fluidos (gases, líquidos, ambos) y/o sólidos.

En la Figura 2A también se muestran ventanas o puertos de visualización 30, 32 que se forman al fabricar una abertura en el sustrato 12 antes de unirlo a la película 2. Como se muestra en la ventana 30, la abertura es circular. Como se muestra en la ventana 32, es alargada para permitir ver esencialmente toda la altura del biocontenedor relleno. Como se muestra en la ventana 30, puede formarse un borde 34 alrededor de la abertura, tal como, mediante impregnado del borde cortado y el sustrato adyacente con un polímero o al unir un disco polimérico con un centro abierto dimensionado para acoplarse con el tamaño de puerto deseado al sustrato 12 para reducir o eliminar cualquier posibilidad de que las fibras del sustrato se suelten. Alternativamente, cuando se usa una capa de unión 14, esa misma capa 14 a menudo proporciona suficiente unión a la(s) fibra(s) del sustrato 12 para evitar que esto ocurra.

Adicionalmente, pueden formarse aberturas de puerto en el sustrato 12 y la película 2 como se muestra en la abertura de puerto 34. Uno puede simplemente cortar la abertura 34 con un troquel, un punzón o un cuchillo, ya sea calentado o no calentado o un láser, como se desee, al material terminado antes de que se le dé la forma de un biocontenedor. También pueden usarse otros métodos de corte. Si lo desea, primero puede cortar el sustrato 12 antes de su unión a la película 2 y luego usarlo como guía para cortar debajo de la película 2 para formar la abertura 34.

Alternativamente, si se usa un material transparente o translúcido para el sustrato 12, tal como nailon, polietileno o polipropileno, puede simplemente formarse una ventana 30, 32 al fundir con calor el sustrato 12 en el área deseada para formar la ventana 30, 32 antes el sustrato 12 se una a la película 2. Un primer medio para hacerlo es usar una plancha o placa calentada para fundir por calor el sustrato 12 en el área deseada con presión, así como también causar que el sustrato forme la ventana deseada. Alternativamente, podría usarse un calentador de RF o un soldador de impulsos para calentar y fundir el sustrato 12. La ventana 30 puede formarse en el sustrato 12 antes de unirla a la película 2. Alternativamente, cuando la ventana 30 se forma en el sustrato 12 después de su unión a la película 2, el sustrato 12 es de un material que tiene un punto de fusión inferior que el de la película 2 y solo se calienta a la temperatura más abajo del punto de fusión de la película 2.

La Figura 2B muestra lo que se conoce como biocontenedor tipo almohada o 2D 23. Está formado generalmente por una o dos piezas de película. La película (si es una sola pieza) se dobla sobre sí misma y se sella a lo largo de sus bordes exteriores para formar el biocontenedor 23. Alternativamente, está formado por dos piezas de película que se sellan entre sí a lo largo de sus bordes exteriores. O bien, en la configuración, se forma un volumen interno 19 que se sella de manera selectiva del entorno. Como en la Figura 2A, el uso de las ventanas 30, 32, las aberturas de puerto 34 y los accesorios 36 pueden usarse y ensamblar de la misma manera que en la Figura 2A.

Las Figuras 3 y 4 ilustran métodos típicos para aplicar una capa de unión de polímero o una capa de resina de unión 40, 50 a los sustratos 12 que se usarán en esta solicitud. El sustrato 12 con la capa de resina de unión 40, 50 se une luego a la película subyacente 2 mediante una variedad de métodos que incluyen, pero no se limitan a, laminación térmica, unión adhesiva o química y similares.

La Figura 3 muestra un método de recubrimiento por extrusión que funde la capa de resina de polímero 40 de elección a través de una extrusora 42 y su aplicación a través de un troquel 44 mientras aún está en fase fundida sobre el sustrato elegido 12. El sustrato 12 es típicamente de un material de mayor punto de fusión para evitar cambios dimensionales al entrar en contacto con la resina fundida 40. Se desenrolla de un rollo de desenrollado 41. Se emplea un mecanismo de presión 46 y rodillo enfriador 48 para garantizar que los dos materiales de acoplamiento 12, 40 se combinen con una buena adhesión en un sustrato nuevo multicapa 12. El producto terminado se recoge en un rodillo enrollador 47.

La Figura 4 es un método alternativo usado para recubrimientos de polímero muy delgados 50 que generalmente es una mezcla de polímero y solvente volátil para el polímero, el solvente se vaporiza aguas abajo a través de una serie

de hornos. El sustrato 12 se mueve sobre un tambor de recubrimiento 52 mientras se aplica el compuesto de recubrimiento 50, tal como con una cuchilla de recubrimiento 54. El resultado es una estructura multicapa bien adherida.

5 Un método adicional (no mostrado) para combinar estructuras multicapa es mediante un laminador de prensa en caliente. En este proceso, dos estructuras diferentes, tal como un sustrato 12 y una película 2, se calientan y presionan juntas hasta que se enfrían. Este equipo típicamente se compone de una serie de rodillos de calentamiento y enfriamiento.

10 Otro método para combinar estructuras multicapa es aplicar una capa de termoplástico termofusible, o bien, a la superficie del sustrato que estará adyacente a la película o a la película que estará adyacente al sustrato y luego presionarlas para que entren en contacto entre sí para formar una buena unión. El biocontenedor puede ser un biocontenedor bidimensional o un biocontenedor tridimensional (tal como se muestra en la Figura 2). El biocontenedor tiene un volumen interno definido por sus lados sellados, parte superior y parte inferior. El volumen puede variar de 1 litro a 2000 litros. Típicamente, Hay una variedad de tamaños disponibles, tales como 1, 5, 10, 20, 15 50, 100, 200, 500, 1000 y 2000 litros, aunque también pueden fabricarse volúmenes personalizados como se desee. El biocontenedor puede estar abierto al entorno, Por ejemplo, la parte superior puede estar abierta o puede cerrarse de manera selectiva al entorno con varios puertos y entradas o salidas que proporcionan acceso selectivo al volumen interno del biocontenedor. Se usa para almacenar o procesar fluidos (gases, líquidos o combinaciones de 20 ambos) y/o sólidos y puede formarse en un biorreactor o mezclador o bolsa de almacenamiento. Por ejemplo, el biocontenedor puede ser un mezclador y puede usarse para mezclar varios líquidos o un líquido o líquidos con uno o más sólidos, tal como medios tampón, medios de cultivo celular y similares. También puede ser un biorreactor o fermentador usado para hacer crecer células animales tales como células de mamífero o de insecto, que incluyen las CHO (células de ovario de hámster chino); bacterias tales como E. coli; levaduras; hongos; y similares. Puede usarse para el almacenamiento o transporte de líquidos tal como productos farmacéuticos intermedios o terminados. Tienen un valor particular en los sectores farmacéutico y biofarmacéutico, veterinario, nutracéutico, de fabricación de células madre, de fabricación de ADC y de producción de vacunas. También pueden añadirse, varias adiciones, tales como impulsores, sensores, juegos de tubos de gas y líquido y similares, según se desee.

30 Las modalidades de acuerdo con la presente invención se muestran en las Figuras 5A y B. Además de todos los elementos descritos en relación con la modalidad de las Figuras 1A y B, estas modalidades tienen una capa protectora exterior adicional 20 sobre la superficie exterior del sustrato 12. Esto permite encapsular las fibras del sustrato 12 al dificultar el deshilado o frisado en las fibras del sustrato 12 y mejorar adicionalmente la resistencia a la abrasión de la estructura resultante. Los materiales para una capa de tal tipo pueden incluir polietileno, polipropileno, 35 nailon, acetato de etilenvinilo (EVA), copolímeros de EVA, polímeros de estireno-butadieno, copolímeros y mezclas, poliésteres, teraftalato de polietileno (PET), elastómeros termoplásticos (TPE), poliuretanos similares.

La capa protectora exterior 20 puede unirse a la superficie exterior del sustrato 12 en forma de una capa de resina adicional tal como un material termoplástico o una película que preferentemente se incrusta al menos parcialmente 40 en el sustrato 12 como se muestra. La capa protectora exterior 20 puede proporcionarse con el sustrato 12 o añadirse al sustrato 12 antes de su uso. Alternativamente, puede formarse como parte del proceso de fabricación de la película como una capa adicional, especialmente cuando se usa un proceso de laminación. En otra modalidad, se usa suficiente resina de unión 14 cuando se une el sustrato 12 para encerrar o envolver el grosor del sustrato 12 como se muestra en la Figura 5B.

45 En algunos casos, la capa protectora exterior 20 no necesita una capa de resina de unión si la capa se incorpora parcialmente a la superficie exterior del sustrato 12 como un material enlazado por calor o se integra como parte del proceso de fabricación de la película, tal como una capa de fusión en caliente incorporada o extruida en una porción de la profundidad de la superficie exterior del sustrato 12 (Figura 5A).

50 El sustrato 12 puede formarse por un material transparente o coloreado. En algunos casos, es conveniente tener el sustrato 12 formado por un material opaco o que bloquee la luz para que los líquidos que son sensibles a la luz, que incluyen los rayos UV y la luz "blanca" normal, puedan protegerse con el sustrato 12 para reducir o eliminar el daño que de cualquier otra manera ocurriría en una bolsa clara o transparente. Los aditivos para bloquear la luz, que incluyen la luz ultravioleta (los aditivos tales como el dióxido de titanio, el óxido de zinc y similares o los 55 bloqueadores UV orgánicos se conocen bien), también pueden añadirse al sustrato 12 o al recubrimiento o la capa de resina de unión 14, si se usa, o una o más capas de la película 2 como se desee. Tales aditivos de bloqueo de la luz se conocen bien por los expertos en la técnica y están disponibles por una variedad de fuentes tales como los productos Colormatrix™ Ultimate™ o Colormatrix™ Lactra™ o Oncap™ de Polyone Corporation.

60 Se conoce bien que las bolsas de película cuando se inflan se estiran bajo presión. En algunos casos, el inflado puede provocar que la película 2 se estire de manera inaceptable. Por ejemplo, donde se produce un adelgazamiento de la película u otro defecto similar, la porción de la película que es más delgada o tiene un defecto puede expandirse más rápidamente al resto de la película y crear una burbuja u otra deformidad en la superficie de la película. Esta deformidad puede romper o estar sujeta a un desgaste por abrasión mayor/más rápido al resto de la 65 película y puede conducir a fugas. Igualmente, aun cuando no hay adelgazamiento u otro defecto en la película, una

película no restringida puede inflarse a diferentes velocidades debido a la forma en que se plegó o desdobló o donde puede tener un pliegue o superposición o arruga en la película que también puede conducir a tales burbujas o defectos. Sin embargo, las bolsas a menudo se revisan antes de su uso mediante una prueba de presión para garantizar que no haya agujeros ni costuras sin sellar que puedan haberse formado por un error de fabricación o por el envío y la manipulación. Esta prueba es generalmente una prueba de caída de presión en la que la bolsa se infla y luego se deja durante un período de tiempo mientras se registra la presión y cualquier caída de la misma.

Sin embargo, debido a la capacidad de la bolsa para estirarse y crear deformidades, la prueba de caída de presión debe realizarse a baja presión (típicamente por debajo de 1 y generalmente alrededor de 0,5 psi (3,5 KPa) y las bolsas están típicamente restringidas, por ejemplo, por restricción de la bolsa entre dos placas de contención separadas o colocadas en una cámara de vacío o colocadas en un soporte de volumen definido para esa bolsa. Cada una de estas técnicas reduce o evita la posibilidad de que se forme un defecto en el inflado. Sin embargo, debido a la baja presión usada, el nivel de detección es bajo, lo que significa que solo se encontrarán defectos significativamente grandes (1000-2000 μm para bolsas ≥ 1000 L). Igualmente, cuando se usa una cámara amurallada de placas espaciadas, algunos defectos quedan cubiertos o cegados y no se detectan. Por último, como la presión es baja, el tiempo necesario para realizar una prueba de tal tipo y determinar si existe un problema es extenso (ciclo de prueba de 5-10 minutos). Existe la necesidad de una prueba de detección de fugas mejor, más precisa y más rápida antes del uso.

Con la presente invención, ahora se tiene una bolsa que no necesita estar mecánicamente restringida durante una prueba de caída de presión. En cambio, el propio sustrato exterior 12 restringe la película 2 y hace que se expanda a una velocidad uniforme, por lo tanto, reduce la posibilidad de que se formen deformidades, tales como burbujas, durante la prueba. Adicionalmente, el sustrato exterior 12 también permite el uso de presiones mayores (más arriba 3,5 a 15 psi (24-103 KPa)). De este modo, los niveles de detección son más precisos y elevados, lo que hace que los defectos más pequeños, si existen, sean detectables. Igualmente, el uso de una presión mayor permite acelerar significativamente la prueba.

Como se muestra en la Figura 6, una ventaja adicional de la presente invención es que la bolsa 60 puede ser autodispensada o autofluida, simplemente mediante el uso de la presión de aire dentro de ella para permitir el movimiento del líquido fuera de la bolsa. La bolsa 60 puede tener un sistema de presión de aire 62, tal como una bomba de aire o un suministro de aire presurizado unido a una entrada o puerto 64 a través de un tubo o conducto 66. La bolsa 60 puede presurizarse a una presión de hasta 15 psi (103 KPa) y esta presión de cabeza en la bolsa 60 puede usarse para provocar que el líquido 68 fluya dentro de la bolsa 60 hacia una salida o un segundo puerto 70 cuando se desee y como se desee. Como se muestra, la salida 70 está ubicada sobre un recipiente receptor 72 o puede conectarse a otra bolsa (no mostrada) a través de un tubo o conducto o a un colector que contiene una serie de bolsas más pequeñas (no mostradas) o a un cabezal dispensador, tal como una aguja con válvula (no mostrada) para dispensar el líquido 68 en viales o jeringas. La salida 70 puede tener una válvula 74 o una abrazadera para abrir y cerrar de manera selectiva la salida según se desee. La bolsa 60 puede contener puertos adicionales para manómetros y similares, así como también una o más ventanas 30 como se describió anteriormente.

Si se desea, puede mantenerse constante la presión dentro de la bolsa 60 al suministrar una presión de aire adicional a medida que se dispensa el líquido. Esto permite mantener la presión de cabeza deseada dentro de la bolsa 60 para que el líquido pueda dispensarse completamente a una velocidad constante desde la bolsa 60. Alternativamente, uno puede simplemente aplicar una presión de cabeza fija que se reduce a medida que se dispensa líquido de la bolsa 60.

En cualquiera de las modalidades, puede usarse el uso de válvulas, válvulas de retención, abrazaderas, manómetros, ventanas y similares para mantener el sistema en su estado deseado y proporcionar la dispensación o movimiento deseado del líquido 68 fuera de la bolsa 60 según sea necesario. Todos estos elementos se conocen bien por los expertos en la técnica.

Cualquiera de las modalidades elimina la necesidad de bombas para mover el líquido de la bolsa 60. Esto puede ser ventajoso para reducir el costo y la complejidad del sistema y para reducir el potencial de daño por cizallamiento en los productos sensibles al cizallamiento que se distribuyen desde la bolsa 60, tal como diversas soluciones de proteínas y similares.

En una modalidad adicional de la presente invención, la bolsa 100 puede contener uno o más ojales u ojos 102, especialmente en sus esquinas superiores 104, de modo que la bolsa 100 pueda simplemente colgarse de un gancho o, preferentemente, de un portador, como se muestra en la Figura 7. Dado que el sustrato hace que la bolsa 100 sea más resiliente y autosoportada, hay menos necesidad de un recipiente de soporte cerrado rígido, tal como una cuba o un recipiente, como se usa típicamente con tales contenedores. Esto permite usar un armazón simple 106 como se muestra en la Figura 8. Como se muestra en la figura 8, el armazón 106 está formado por una base 108 y al menos cuatro varillas 110 que se extienden verticalmente.

Preferentemente, y como se muestra, cerca de los extremos superiores 112 de cada una de las varillas 110 hay varillas secundarias sustancialmente horizontales 114. Cada varilla secundaria sustancialmente horizontal 114 está conectada a las varillas adyacentes 110 para completar el armazón 106.

- 5 En cualquiera de las modalidades, los ocales 102 se unen a los extremos superiores 112 y se permite que la bolsa 100 cuelgue dentro del armazón 106, como se muestra en la Figura 9.

- 10 Si se desea, pueden ubicarse varillas secundarias sustancialmente horizontales adicionales 114 (no mostradas) entre las varillas adyacentes 110 en una localización o localizaciones adicionales hacia la base 108 del primer conjunto de varillas 108. Alternativamente, los paneles (no mostrados) pueden usarse en lugar de o junto con las varillas secundarias sustancialmente horizontales 114.

Ejemplos

- 15 Ejemplo de referencia 1

Se compararon tres películas típicas de biocontenedores de un solo uso con un sustrato compuesto, fabricado de acuerdo con la presente invención, para resistencia a la abrasión y la punción.

- 20 Cuando se usó el sustrato, se recubrió por extrusión la superficie exterior de la película mediante el uso de una capa de unión de copolímero de polietileno. La capa de unión incrustada en el sustrato se calentó a una temperatura de 500 grados (F) +/- 20 grados (F) (260 °C +/- 11 °C) y se laminó bajo una presión de 10 libras por pulgada cuadrada mediante un rodillo.

- 25 Se adquirió un probador de abrasión lineal de Taber Industries y se colocó una tira de cada muestra de 1,5 pulgadas por 3 pulgadas (3,8 cm x 7,6 cm) entre el estilete y el cilindro de respaldo. Tanto el estilete como el cilindro de respaldo fueron capaces de transportar una corriente eléctrica. El estilete se puso en contacto con la superficie de la muestra o Control y se movió de manera recíproca linealmente sobre la superficie del material que se estaba probando con un recorrido de 4 pulgadas y a una velocidad de ciclo de 30 ciclos por minuto hasta que se estableció una conexión eléctrica entre el estilete y el cilindro de respaldo (lo que indica pérdida de integridad de la película).
- 30 Se registró el número de ciclos que tomó cada pieza para alcanzar la pérdida de integridad. El número de ciclos es una indicación de la resistencia a la abrasión del material, que indica un mayor número de ciclos un material más resistente a la abrasión. Los resultados se muestran en la Tabla 1 más abajo.

- 35 La Tabla 1 también indica que la prueba de punción estándar se realizó según la norma ASTM F1306. Una herramienta metálica puntiaguda se proyecta hacia abajo en una muestra soportada por un bastidor del sustrato recubierto.

Tabla 1: Pruebas de abrasión y punción de nuevos materiales

Material	Abrasión de Taber ¹	Punción ²
Compuesto de película PE/tejido de nailon	2638 ciclos	31,1 libras
Película de Nailon/PE sin soporte	1100 ciclos	11,2 libras
Película de PET/PE sin soporte	984 ciclos	16,4 libras
45 Película de PE sin soporte	121 ciclos	10,2 libras
¹ Pueba de abrasión con estilete Taber: longitud de carrera de 4 pulgadas, 30 ciclos por minuto		
² Por prueba de punción ASTM F1306		

- 50 Los resultados muestran que una película que contiene sustrato ha aumentado drásticamente la resistencia a la abrasión y la punción en comparación con cada una de las películas no laminadas.

Ejemplo de referencia 2

- 55 Se formó un biocontenedor mediante el uso del sustrato/material de película de acuerdo con la modalidad del Ejemplo 1. Se formó una ventana en él simplemente al cortar la forma de la ventana en el sustrato antes de unirlo a la película.

- 60 Ejemplo de referencia 3

- Se formó un primer biocontenedor mediante el uso de un material de sustrato transparente (tela tejida de nailon) que se laminó al material de película de acuerdo con la modalidad del Ejemplo 1. Se formó una ventana en el mismo simplemente al calentar y comprimir una forma de ventana en el sustrato antes de unirlo a la película. Se formó un
- 65 segundo biocontenedor mediante el uso de un material de sustrato transparente (poliéster no tejido) que se laminó al

material de película de acuerdo con la modalidad del Ejemplo 1. Se formó una ventana en el mismo simplemente al calentar y comprimir una forma de ventana en el sustrato antes de unirlo a la película.

Ejemplo 4

Se forma un biocontenedor mediante el uso del sustrato/material de película de acuerdo con la modalidad del Ejemplo 1. Se forma una capa protectora exterior en el lado del sustrato más alejado de la película. Se recubre el sustrato con una capa termoplástica de fusión en caliente (polietileno) y se comprime con un rodillo para provocar que el termoplástico fundido penetre en la capa del sustrato y forme la capa protectora exterior.

Ejemplo 5.

Se fabricó una bolsa de control de 28" x 20,5" x 40" (71 cm x 52 cm x 101 cm) de película Pureflex™ (EMD Millipore) con un total de cuatro paneles para la parte superior, parte inferior y laterales. Un puerto de polietileno que tiene una lengüeta de la manguera que se extendía desde su brida de sellado, con un orificio pasante de 0,5 pulgadas (1,27 cm) a través del interior de la lengüeta de la manguera y la brida, se selló con calor al panel superior de la bolsa para establecer una abertura entre el interior de la bolsa y el puerto. Un tubo C-Flex® de 4 pies (121,92 cm) de longitud y con un diámetro interior de 0,5 pulgadas (1,27 cm) se unió al exterior de la lengüeta de la manguera y se aseguró a ella mediante una abrazadera de cable. Se colocó una abrazadera de pinza Amesil en el tubo a aproximadamente 1 pie (30,48 cm) del accesorio. Se fabricó una bolsa de acuerdo con la presente invención mediante el uso de la misma película Pureflex™. La película tenía un sustrato de nailon (Sefar Medifab 03-300-51) fijado a la superficie exterior de la película mediante recubrimiento por extrusión. La bolsa tenía las mismas dimensiones y el mismo tipo de puerto, tubería y abrazadera ubicados en la misma posición que la bolsa de control. Se quitaron las abrazaderas de los tubos de cada bolsa y ambas bolsas se inflaron con aire a 2 psi (0,138 bar) hasta que parecieron estar completamente infladas y tensas. Luego se volvieron a colocar las abrazaderas en los tubos y se desconectó el suministro de aire. Se unió un manómetro (digital SSI Technologies MGI-200) al extremo abierto del tubo final de cada bolsa y se retiraron las abrazaderas. La presión se monitoreó durante 15 minutos/horas para cualquier caída de presión dentro de cada bolsa.

Ejemplo 6

Una bolsa de 28" x 20,5" x 40" (71 cm x 52 cm x 101 cm) de acuerdo con la presente invención está fabricada de película Pureflex™ (EMD Millipore). La película tiene un sustrato de nailon fijado a la superficie exterior de la película mediante laminación térmica. El biocontenedor tiene un total de cuatro paneles para la parte superior, parte inferior y laterales. Un primer puerto de entrada de polietileno que tiene una lengüeta de la manguera que se extiende desde su brida de sellado, con un orificio pasante de 0,5 pulgadas (1,27 cm) a través del interior de la lengüeta de la manguera y la brida, se sella con calor al panel superior del biocontenedor al establecer la abertura entre el interior de la bolsa y el puerto. Un segundo puerto del mismo tipo y dimensiones se une al panel inferior del biocontenedor. Un tubo de silicona de 4 pies (121,92 cm) de longitud y con un diámetro interior de 0,5 pulgadas (1,27 cm) se une al exterior de cada lengüeta de la manguera y se asegura a cada una con una abrazadera de cable. Se coloca una abrazadera de pinza Amesil en cada tubo a aproximadamente 1 pie (30,48 cm) de cada conexión. Se retiran las abrazaderas y el puerto superior se conecta a través del tubo a una bomba de aire capaz de suministrar aire a 5 psi (0,345 bar) y el puerto inferior se conecta a un contenedor que contiene agua a través de su tubo. Se añade agua a través del puerto inferior al retirar la pinza de sujeción y bombear el agua al biocontenedor hasta que el biocontenedor esté lleno en aproximadamente 50 %. Se cierra la abrazadera de presión inferior y se retira la abrazadera de presión superior. Se suministra aire al biocontenedor hasta que alcanza una presión interna de 5 psi (0,345 bar). Se quita la abrazadera inferior. El agua se dispensa desde la bolsa. La presión de aire se suministra de manera intermitente al biocontenedor cuando la presión cae más abajo de 2 psi (0,138 bar). El agua se dispensa sin el uso de una bomba.

REIVINDICACIONES

1. Un material para biocontenedores para almacenar o procesar fluidos en los mismos, que comprende
 - 5 una película multicapa, la película tiene un lado interior y exterior, y un sustrato unido al lado exterior de la película, en donde el sustrato está formado por un material fibroso tejido o no tejido para proporcionar resistencia a la abrasión al material, en donde, además, la película tiene una primera capa lateral interior formada por una o más capas que forman una zona de contacto interna, una o más capas de una zona impermeable a los gases y una o
 - 10 más capas de polímeros en el lado exterior de la zona impermeable a los gases que forman una zona de resistencia exterior, y el material comprende además una capa protectora exterior incorporada en la superficie exterior del sustrato para encapsular el sustrato.
- 15 2. Un biocontenedor para almacenar o procesar fluidos en el mismo, que tiene al menos dos paredes y un volumen interno definido por las al menos dos paredes, el contenedor está formado por un material que tiene una película interna y un sustrato exterior unidos entre sí, en donde el sustrato exterior está formado por un material fibroso tejido o no tejido para proporcionar resistencia a la abrasión al contenedor, en donde la película tiene una primera capa lateral interior formada por una o más capas que forman una zona de
- 20 contacto interna, una o más capas de una zona impermeable a los gases y una o más capas de polímeros en el lado exterior de la zona impermeable a los gases que forman una zona de resistencia exterior; y el material comprende además una capa protectora exterior incorporada en la superficie exterior del sustrato para encapsular el sustrato.
- 25 3. El material de acuerdo con la reivindicación 1 o el contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustrato está formado con un respaldo de polímero para unir el sustrato a la película.
4. El material de acuerdo con la reivindicación 1 o el contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el
- 30 respaldo de polímero del sustrato se selecciona del grupo que consiste en poliolefinas, poliuretanos y nailon.
5. El material de acuerdo con la reivindicación 1 o el contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustrato está formado por
 - 35 un material fibroso tejido seleccionado del grupo que consiste en nailon, poliéster, aramidas, carbono, metal y poliolefinas, o un material fibroso no tejido seleccionado del grupo que consiste en nailon, poliéster, aramidas, carbono, metal y poliolefinas.
- 40 6. El material de acuerdo con la reivindicación 1 o el contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la película tiene una o más capas de polietileno y una o más capas de polímeros impermeables a los gases.
7. El material de acuerdo con la reivindicación 1 o el contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustrato tiene una o más aberturas formadas en él para proporcionar un dispositivo seleccionado del grupo que consiste en un puerto de visualización y un puerto.
- 45 8. El contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustrato tiene una o más aberturas alargadas formadas en él para proporcionar un puerto de visualización al interior del contenedor.
9. El material de acuerdo con la reivindicación 1 o el contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el sustrato está formado por un material seleccionado del grupo que consiste en polímeros, fibras metálicas, fibras de carbono y fibras de vidrio.
- 50 10. Un método para probar un contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende unir una fuente de presión de gas a una entrada del contenedor, cerrar cualquier otra entrada o salida en el contenedor, unir un manómetro al contenedor o fuente de presión para leer la presión dentro del contenedor, inflar el contenedor hasta que esté lleno y a una presión deseada y monitorear la presión a lo largo del tiempo para determinar si ocurre alguna caída de presión.
- 55 11. Un método de dispensación que comprende un contenedor de acuerdo con la reivindicación 2, el contenedor relleno con un volumen deseado de un líquido, unir una fuente de presión con un manómetro al contenedor, unir una válvula a la salida del contenedor, inflar el contenedor a una presión deseada y abrir y cerrar de manera selectiva la válvula para dispensar el líquido.
- 60 12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el contenedor se presuriza una vez.
- 65

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende además añadir presión de gas adicional al contenedor cuando alcanza un umbral mínimo durante la dispensación.

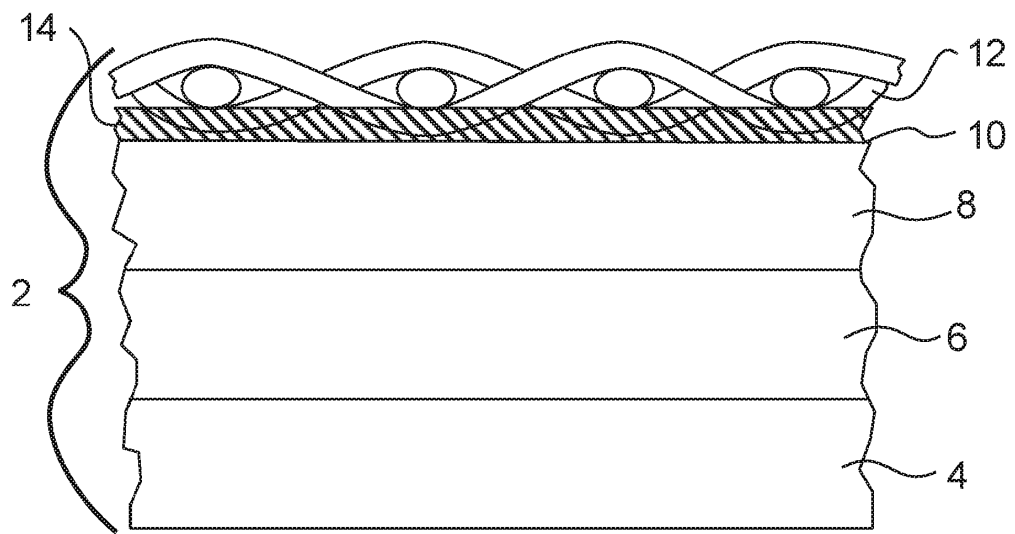


Figura 1A

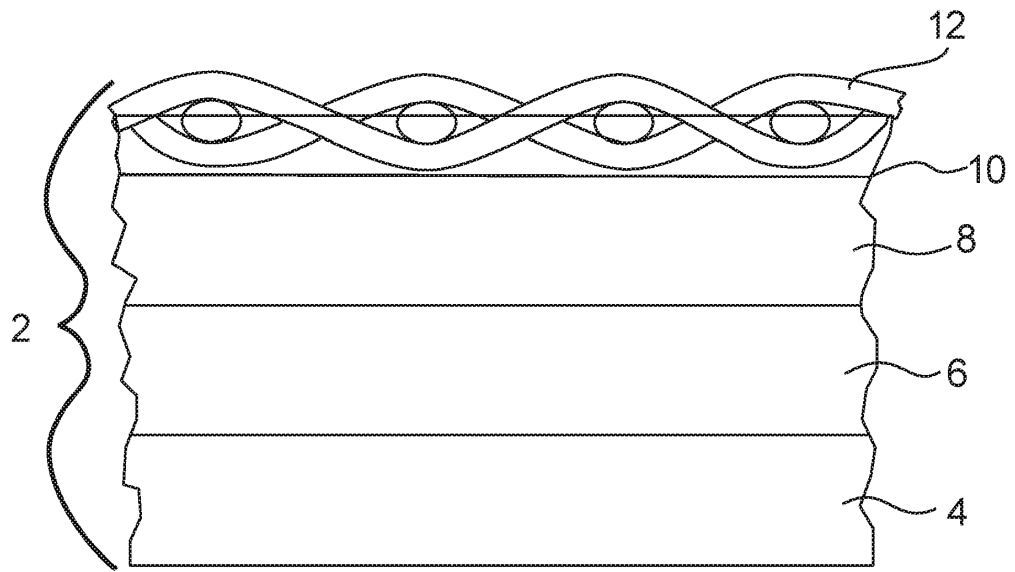


Figura 1B

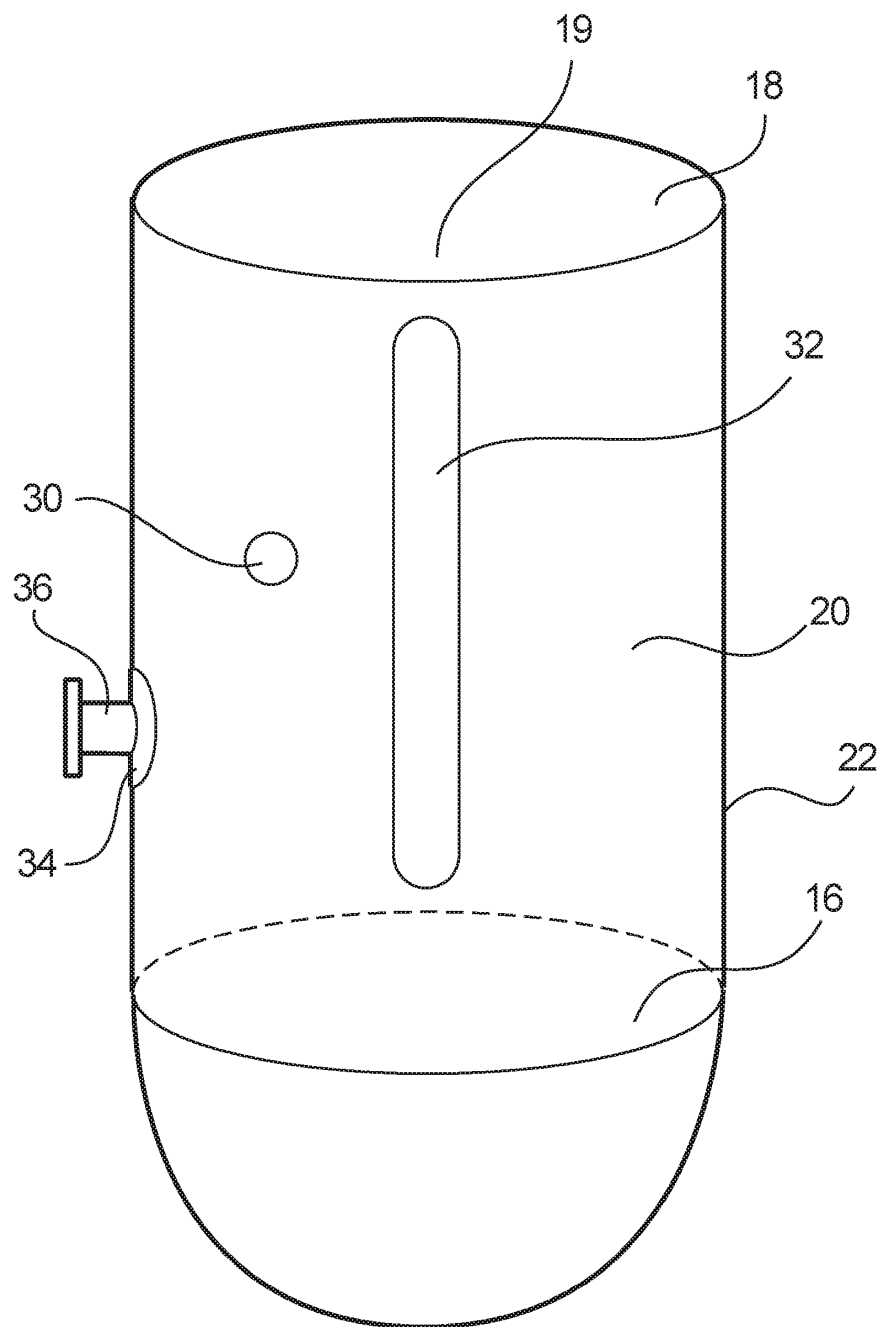


Figura 2A

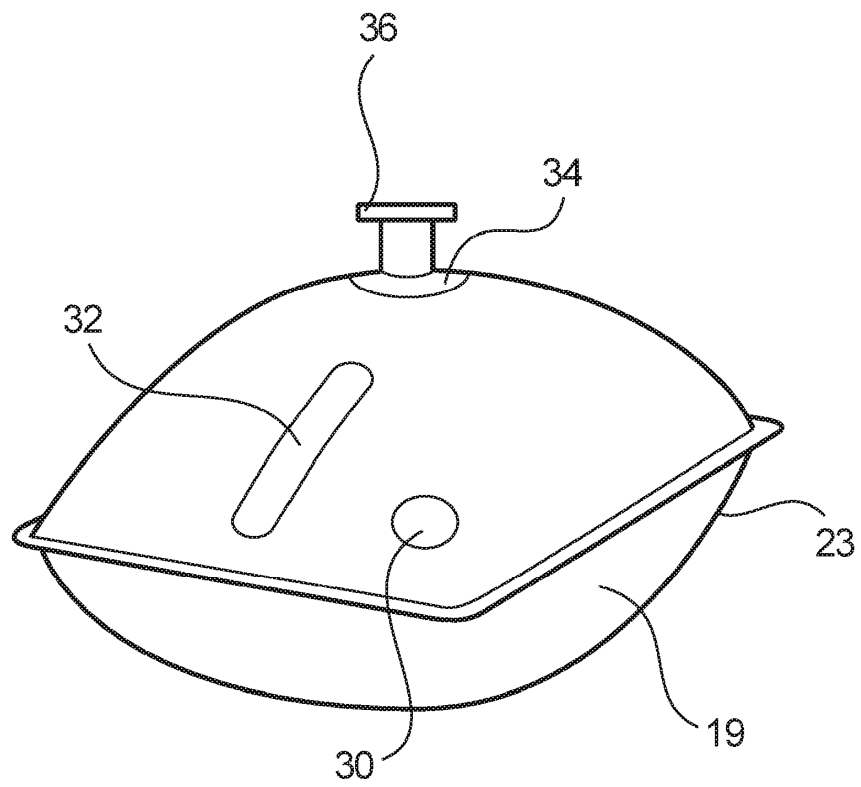


Figura 2B

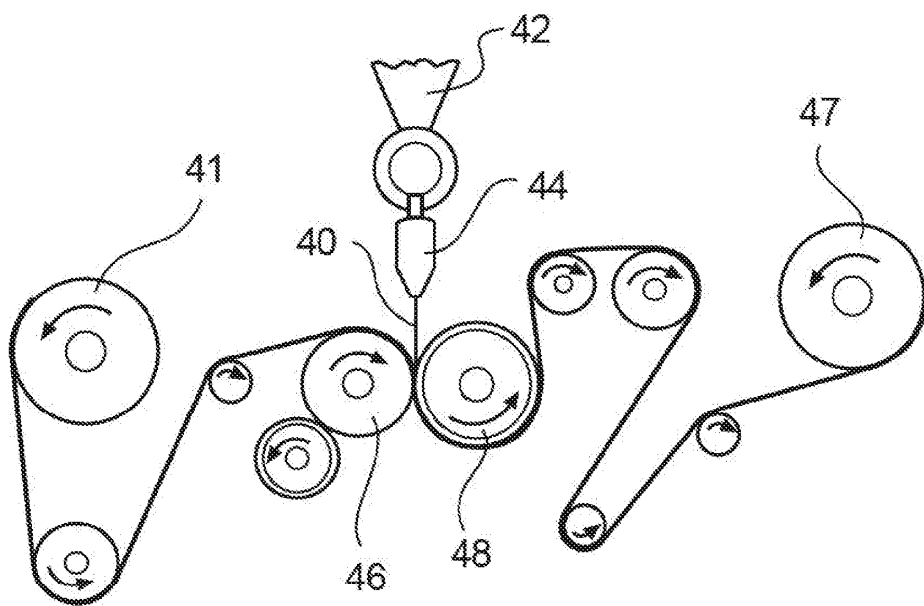


Figura 3

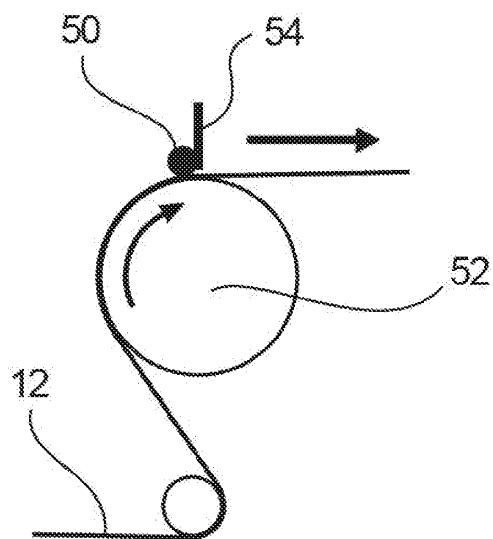


Figura 4

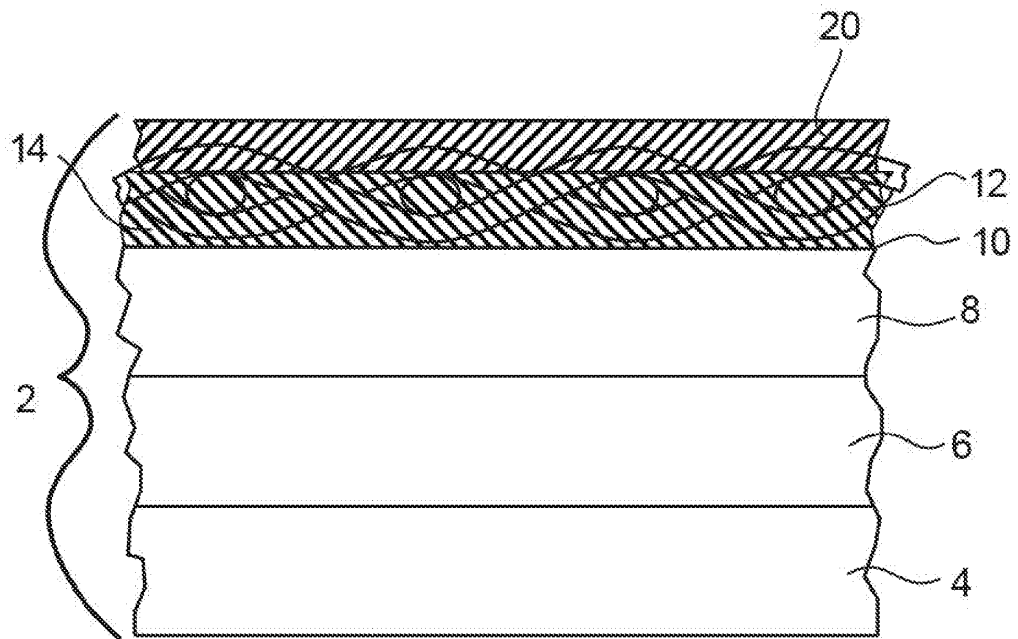


Figura 5A

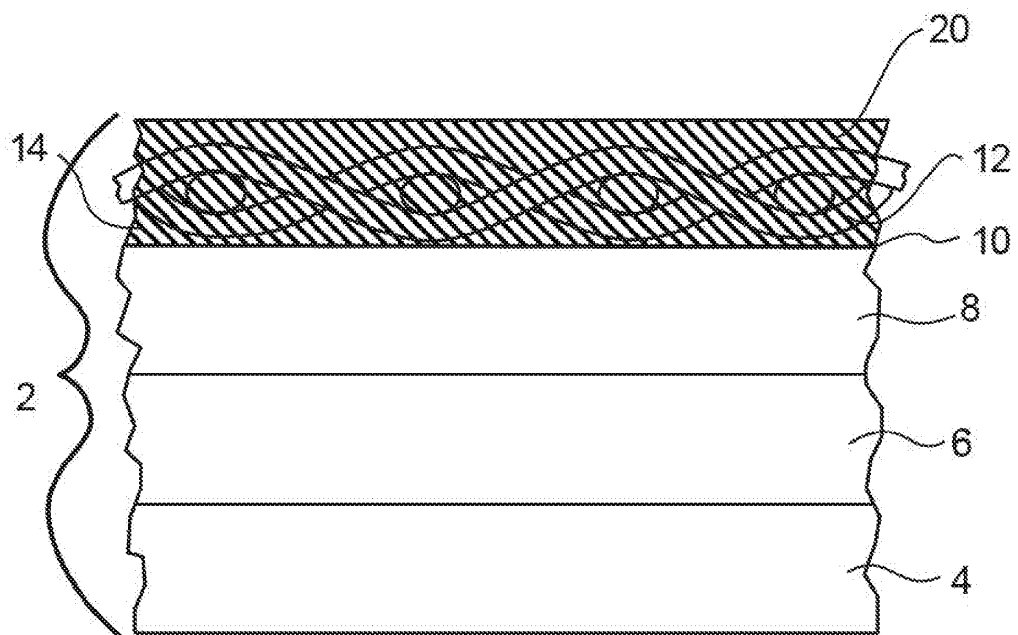


Figura 5B

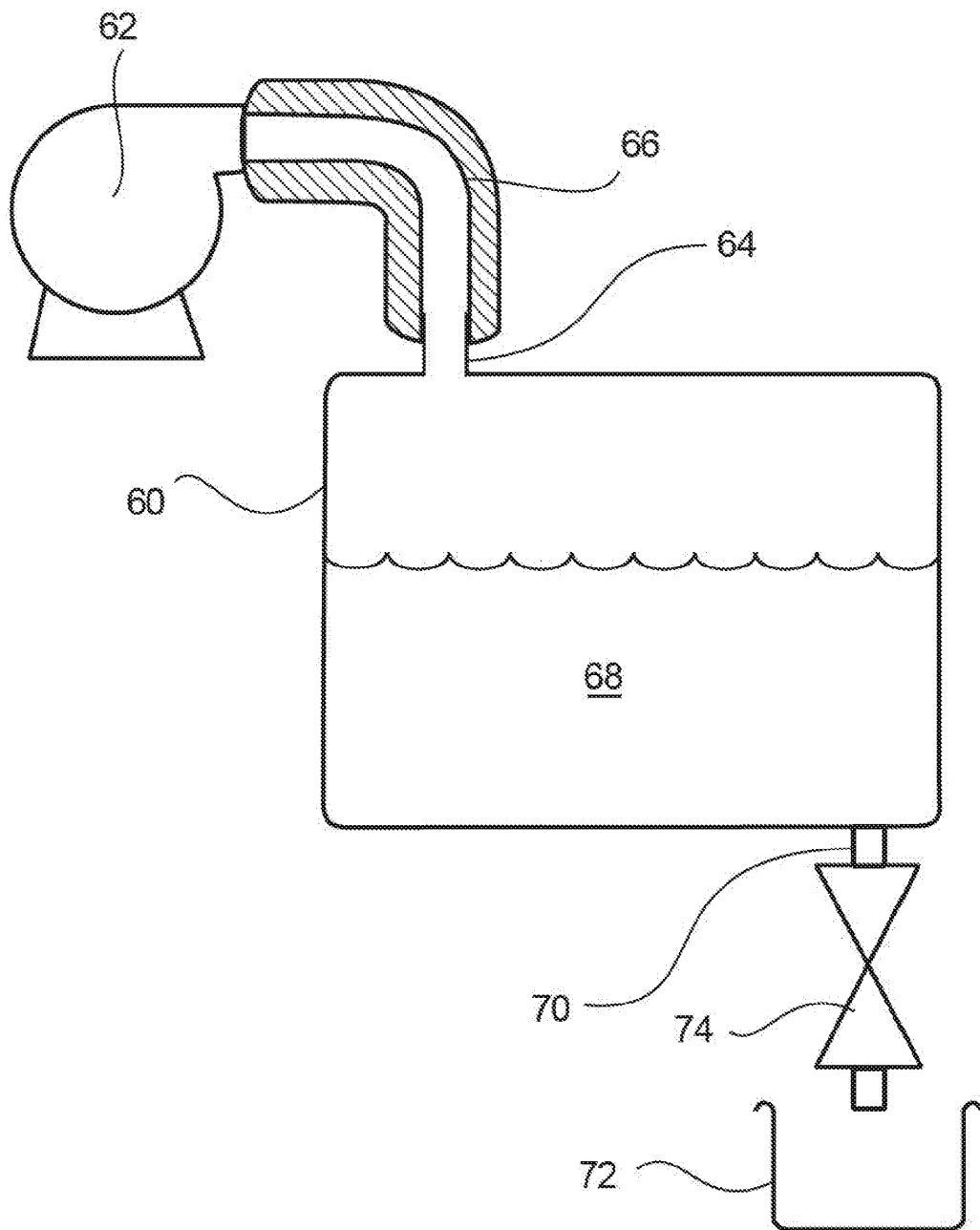


Figura 6

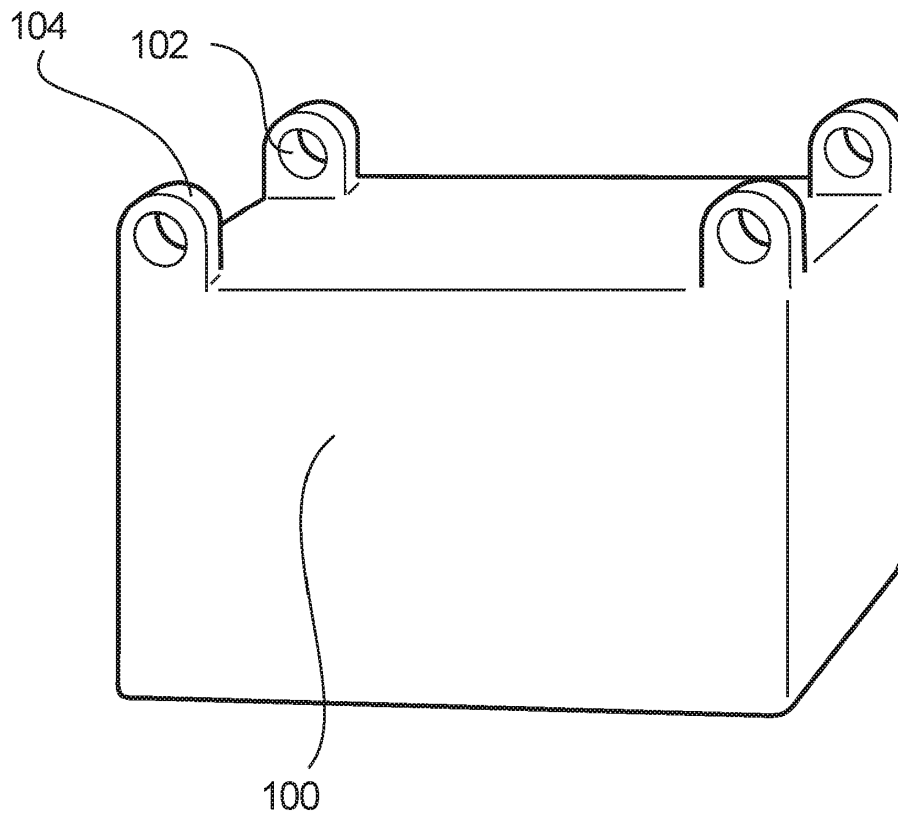


Figura 7

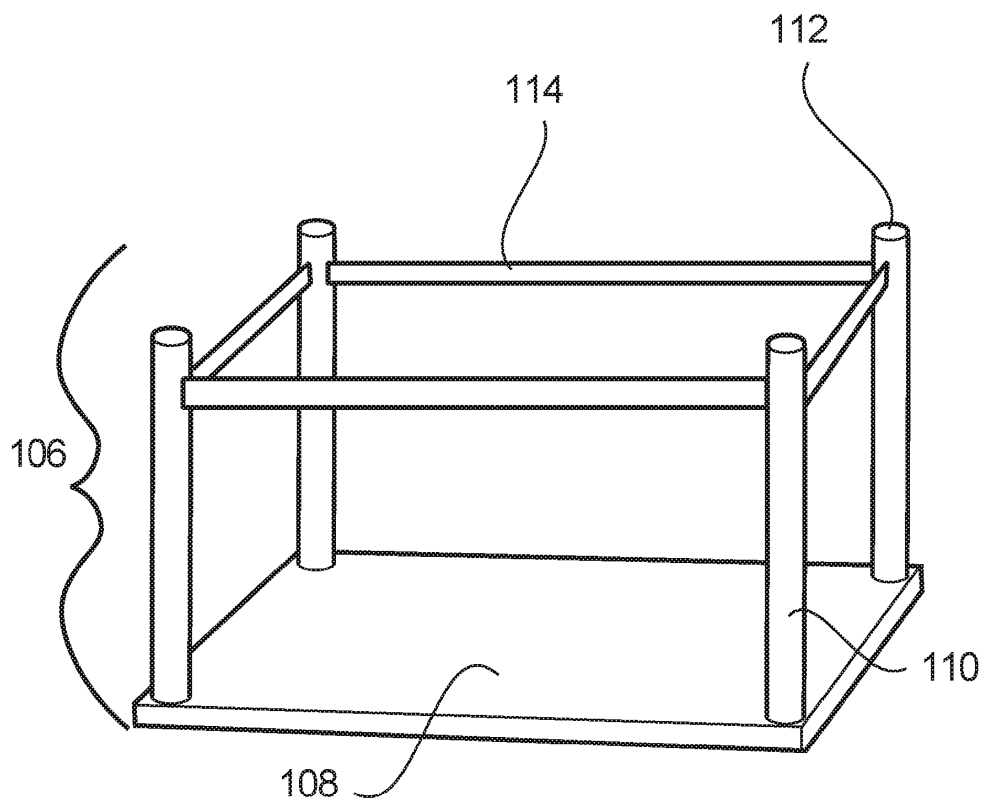


Figura 8

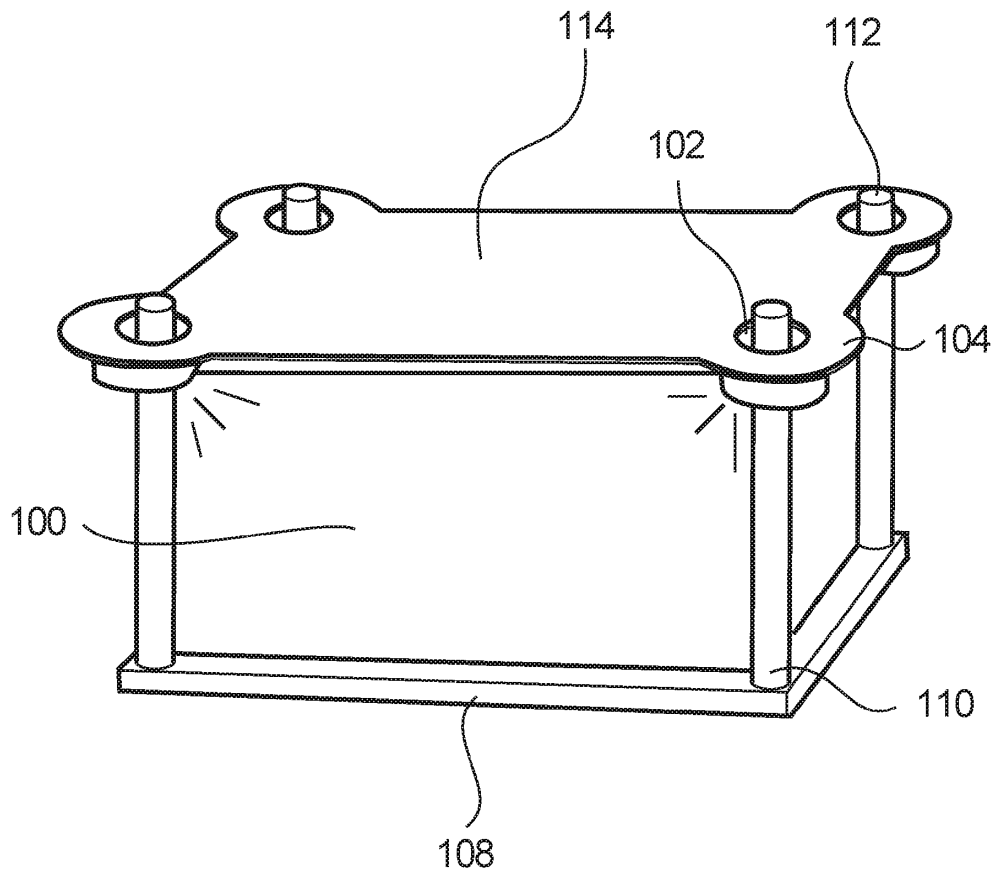


Figura 9