(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1976668 B
(45)授权公告日 2011.02.09

(21)申请号 200580021949.9

(22)申请日 2005.06.16

(30)优先权数据
04017922.8 2004.07.29 EP

(85)PCT申请进入国家阶段日
2006.12.29

(86)PCT申请的申请数据
PCT/EP2005/006474 2005.06.16

(87)PCT申请的公布数据
WO2006/010410 EN 2006.02.02

(73)专利权人 费森尤斯卡比德国有限公司
地址 德国巴特洪堡

(72)发明人 O·帕尔伯格 J·恩格霍姆
M·奥登内尔 T·布兰登布格尔
G·维根纳尔

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
代理人 吴鹏 马江立

(51)Int.Cl.
A61J 1/00(2006.01)

(56)对比文件
WO 99/36112 A1,1999.07.22, 附图1、16、18A.
US 5560403 A,1996.10.01,1-6.
WO 98/16183 A1,1998.04.23, 第7页第2段,权利要求1和附图1.
US 5928213 A,1999.07.27, 第9栏第11-22行.

审查员 陈永晖

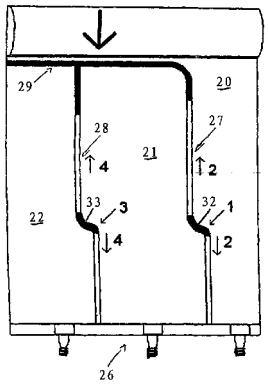
权利要求书 2 页 说明书 12 页 附图 7 页

(54)发明名称

用于制备医用混合溶液的柔性多腔室容器

(57)摘要

一种用于制备医用混合溶液的柔性多腔室容器,包括至少三个由密封接缝(27,28,29)相互隔离的腔室(20,21,22)。这些被指定装入不同溶液的腔室通过密封接缝相互隔离。第一密封接缝的至少一部分设有隔离区域以便为流体从第一腔室传输进入第二腔室而打开,第二密封接缝的至少一部分设有隔离区域以便为流体从第二腔室传输进入第三腔室而打开。密封部设置为以及隔离区域形成为,使得在使用容器制被医用混合溶液时,第一隔离区域和第二隔离区域以相继的顺序打开。因为第一隔离区域在第二隔离区域打开之前打开,所以组分以预定的相继顺序依次混合。



CN 1976668 B

1. 一种用于制备医用混合溶液的柔性多腔室容器，包括至少三个由密封接缝 (27，28，29) 相互隔离的腔室 (20，21，22)，

第一腔室被指定装入第一溶液，第二腔室被指定装入第二溶液并且第三腔室被指定装入第三溶液，

第一腔室 (20) 通过第一密封接缝 (27) 与第二腔室 (21) 隔离，第二腔室 (21) 通过第二密封接缝 (28) 与第三腔室 (22) 隔离，以及第一腔室通过第三密封接缝 (29) 与第三腔室隔离，

第一密封接缝 (27) 的至少一部分设有第一隔离区域以便为流体从第一腔室传输进入第二腔室而打开，第二密封接缝 (28) 的至少一部分设有第二隔离区域以便为流体从第二腔室传输进入第三腔室而打开，

密封接缝 (27，28) 设置为以及隔离区域形成为，使得在使用容器制备医用混合溶液时，第一隔离区域在第二隔离区域打开之前打开，

其特征在于，使第一腔室 (20) 与第二腔室 (21) 隔离的第一密封接缝 (27) 基本上沿水平和垂直方向延伸，第一密封接缝的第一隔离区域布置在第一密封接缝的垂直部分中。

2. 如权利要求 1 所述的多腔室容器，其特征在于，密封接缝 (27，28) 设置为以及隔离区域形成为，使得在使用容器制备医用混合溶液时，通过从容器上部开始向下朝容器下部地在容器上施加压力而打开第一隔离区域和第二隔离区域。

3. 如权利要求 2 所述的多腔室容器，其特征在于，密封接缝 (27，28) 设置为以及隔离区域形成为，使得在使用容器制备医用混合溶液时，通过卷动容器而打开第一隔离区域和第二隔离区域。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，密封接缝的隔离区域为可脱开密封部 (27，28)。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第二密封接缝 (28) 基本上沿垂直方向延伸。

6. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第三密封接缝 (29) 基本上沿水平方向延伸。

7. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，密封接缝 (27，28，29) 具有共同的上端 (30)。

8. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第一腔室 (20) 设置在容器的上部和容器的右侧部。

9. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第二腔室 (21) 设置在容器的位于第一腔室之下的中间部。

10. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第三腔室 (22) 设置在容器的位于第一腔室之下的左侧部。

11. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第一腔室 (20) 具有分别比第二腔室 (21) 和第三腔室 (22) 更大的容积。

12. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第一腔室 (20) 中装有包含碳水化合物和 / 或电解质的水溶液。

13. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第二腔室 (21) 中装有包

含氨基酸的水溶液。

14. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第三腔室 (22) 中装有类脂乳液。

15. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，第一腔室、第二腔室和第三腔室设有端口系统 (26)，以用于分送由第一流体、第二流体和第三流体配制成的医用混合流体和 / 或用于引入补充药剂。

16. 如权利要求 4 所述的多腔室容器，其特征在于，第一密封接缝和 / 或第二密封接缝的可脱开密封部分别具有至少一个弯曲的破裂区域 (5)，该破裂区域在其位于可脱开密封部的直区段之间的整个长度上弯曲。

17. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，密封部的弯曲的破裂区域 (5) 形成为半径为 5-75mm 的圆弧，其中该半径是从圆心到密封部外边缘上的一点进行测量的，其中外边缘是比内边缘更远离圆心的边缘。

18. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，所述弯曲的破裂区域 (5) 是半径为 10-30mm 的圆弧。

19. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，所述弯曲的破裂区域 (5) 是半径为 20-25mm 的圆弧。

20. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，圆弧具有至少为 60° 的圆心角。

21. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，圆弧具有 60° 至 180° 的圆心角。

22. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，所述弯曲的破裂区域 (5) 呈 S 形。

23. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，可脱开密封部的直区段 (7,8) 相互平行，所述平行的直区段之间的距离为 5-75mm。

24. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，可脱开密封部的直区段 (7,8) 相互对齐。

25. 如权利要求 16 所述的多腔室容器，其特征在于，破裂区域的以及直区段 (7,8) 的密封部宽度为 2-10mm。

26. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，该容器由聚合物薄膜制成，其中容器的作为其外部的第一区域具有比作为其密封内部的第二区域更高的熔点，所述具有较低熔点的内部区域在不同的熔接条件下能形成永久密封部和可脱开密封部。

27. 如权利要求 1-3 中任一项所述的多腔室容器，其特征在于，容器由聚合物薄膜制成，所述薄膜包括至少两层，其中内层是在不同的温度下进行熔接时能够形成永久密封部和可脱开密封部的密封层。

用于制备医用混合溶液的柔性多腔室容器

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于制备尤其是将在胃肠外施用的医用混合溶液的柔性多腔容器。

背景技术

[0002] 多年来，一直使用多腔医用袋来制备混合溶液。已知的多腔袋具有不同的装置以作为腔室之间的隔离结构。

[0003] 这些容器中的一种采用由刚性的易破碎材料制成的易破碎隔离部件。这些部件的优点是具有很高的通用性，但缺点是混合口的横截面有限以及在隔离结构破碎后会形成不期望的颗粒。其它容器利用可脱开的热封接焊合来隔离流体。这些容器是由聚合物膜制成的柔性袋。

[0004] WO 98/10733 描述了一种具有三个腔室的容器，所述腔室用于储存将混合在一起以形成成品医用溶液的医用组分。这种容器包括具有用于悬挂容器的装置的上圆周区域和具有用于引入更多医用流体并分送成品医用溶液的端口系统的下圆周区域。第一腔室设置在容器的左侧部分，第二腔室设置在容器的中间侧部分而第三腔室设置在容器的右侧部分。将第一腔室和第二腔室隔离的第一可脱开密封部以及将第二腔室和第三腔室隔离的第二可脱开密封部沿垂直方向设置。这种三腔袋中充有用于制备胃肠外营养的组分。为了施用胃肠外营养，抓紧该容器的侧部并且用力挤压该容器。持续挤压直到可脱开的密封部完全打开。在医用组分混合之后便可以使用该容器。一种作为替代方案的方法包括以下步骤：将容器放在平整的桌面上，从容器顶部开始用手卷动袋，直至可脱开的密封部完全打开。这两种打开方法都会使医用组分同时快速混合。这两种打开方法都不能在第一步中将第一腔室的组分与第二腔室的组分混合，而在第二步中将第一腔室和第二腔室的组合物与第三腔室的组分混合。

[0005] WO 98/16183 公开了另一种具有三个腔室的柔性容器，所述腔室用于独立储存用于胃肠外使用的配制品的成分，即，第一腔室中的碳水化合物、第二腔室中的类脂和第三腔室中的氨基酸。所述腔室由可从外部无菌打开的可脱开密封部隔离。所述腔室设置成通过简单地打开连接装置就能迅速、充分地混合所有成分。从外包装袋中取出医用袋后，用手挤压上部腔室以使葡萄糖和氨基酸溶液混合。在混合这些成分后，挤压类脂腔以便打开下一个可脱开的密封部。轻轻摇动医用袋数次以使内容物完全混合。组分混合的顺序取决于挤压腔室的顺序。因此，使用者需要注意以正确的顺序挤压腔室。

[0006] EP 0 893 982 B1 描述了一种用于储存对氧敏感的胃肠外施用药剂的容器，该容器包括一个封装在隔氧封包中的主容器。该容器由两个水平的可脱开密封部分隔为上腔室、中腔室和下腔室。所述密封部可通过不同的处理技术打开。所述腔室和密封部设置成使得该容器允许以受控顺序混合组分，也就是说，先混合上腔室和中腔室的组分然后混合中腔室和下腔室的组分。对营养物腔室的指定必须在仔细考虑方便性和安全性之后做出。为此，优选将氨基酸溶液或者类脂溶液容纳在底部腔室中，因为如果使用者由于某种原因

不能成功地正确执行混合程序，那么纯的氨基酸溶液或者类脂溶液的注入不会影响患者，而相比之下纯葡萄糖溶液的意外注入则可能导致有害的副作用，例如在病人患有与糖尿病相关的并发症时。

[0007] 使用由聚合物薄膜制成的柔性多腔袋的消费者最常抱怨的问题是当脆弱的密封部被打开时薄膜会被撕破。撕破薄膜的危险取决于打开技术、薄膜的性能以及填充、消毒和运输过程。

[0008] US 6,017,598 建议用于隔离腔室的可脱开密封部应当可在 5-20N 的力的作用下分离。如果接缝可在小于 5N 的力的作用下分离，则不能保证腔室间的可靠隔离，因为接合可由于例如运输过程中的向一个或多个腔室施加压力的轻微震动而自行脱开。在力达到 20N 时，接缝的分离会很困难。与接缝不同的另一种危险是薄膜会破损从而使袋发生泄露。

[0009] 对于带有可脱开密封部的医用容器的最普遍的两个抱怨是 :(1) 可脱开密封部在到达消费者时已经打开以及 (2) 当打开密封部时薄膜破损。

[0010] 由于带有密封强度较小 - 例如 5-10N- 的可脱开密封部的柔性容器在制造和运输过程中可能损坏，所以通常通过折叠医用袋来保护脆弱的密封部。一般来说，可脱开密封部的强度应当高到足以进行生产和运输，并且还应当低到足以容易地打开医用袋。

[0011] 为了简化可脱开密封部的打开，这种密封部已具有所谓的破裂区域，由此局部减小打开力，并且有利于可脱开密封部的手动打开。这种密封部可通过不同的处理技术容易地打开。

[0012] EP 0 700 280 提出一种 V 形破裂区域。在这种情况下，密封部首先在 V 形的顶点处打开，这是因为在此处产生密封部上的最大力。

[0013] 如 EP 0 893 982 中所公开的容器包括具有破裂区域的可脱开密封部。所述可脱开密封部的破裂区域是 V 形的，因而具有由两条直的接缝以一角度相交而成的点。较小的角或锐角可由使用者轻易地弄破裂，但是同时也会产生当操作容器时被无意打开的风险。相反，太大的角度将产生难以打开的接缝。因此，EP 0 893 982 建议破裂区域中的密封部的角度为 120° 至 140° 。

[0014] 在 EP 0 893 982 中提及的第一优选打开程序是 :从上侧轻轻卷动容器，从而利用最大腔室的容积施加足够大的压力以使密封部的在最薄弱处破裂，并且使接缝向容器的侧面脱开。这种技术被称为卷动法。另一打开密封部的优选方法是 :通过小心的拉拽动作将内部容器的前壁和后壁彼此拉开，由此在密封部的最薄弱处破裂，从而可轻松地使密封部脱开。这种技术被称为拉开法。

[0015] 将袋从上部向下部卷动是更安全的打开方法，然而，大多数带有可脱开密封部的柔性容器都很难通过卷动技术打开。

发明内容

[0016] 本发明的目的是提供一种允许以受控的连续 / 相继顺序混合医用流体的容器，该容器可以容易地打开而没有损坏容器的危险。

[0017] 本发明的另一目的是提供一种带有可脱开密封部的容器，该密封部可以容易地打开而没有损坏容器的危险。具体地，本发明的目的是提供一种具有工作良好的可脱开密封部的柔性容器，其中 :

[0018] - 当密封强度小于或等于 40N 时，密封部应当容易打开；

[0019] - 在储存和运输过程中作用在袋上的轻微压力应当不会使密封部打开；

[0020] - 密封部不应当快速地在一个步骤中打开，期望密封部分两步打开，首先是破裂区域（打开），然后是其余部分（打开）；

[0021] - 只要密封部是可脱开的，就应当可通过卷动（卷起）来打开密封部。在这种情况下，密封部应能在 40N/30mm 以内的密封强度下被容易地打开。

[0022] 根据本发明，用于制备医用混合溶液的柔性多腔室容器包括至少三个由密封接缝相互隔离的腔室。被指定充填第一溶液的第一腔室通过第一密封（防漏）接缝与第二腔室隔离，被指定充填第二溶液的第二腔室通过第二密封接缝与被指定充填第三溶液的第三腔室隔离，并且第一腔室通过第三密封接缝与第三腔室隔离。

[0023] 第一密封接缝的至少一部分具有隔离（分离）区域以便为流体从第一腔室传输进入第二腔室而打开，并且第二密封接缝的至少一部分具有隔离区域以便为流体从第二腔室传输进入第三腔室而打开。整个密封接缝也可以形成为隔离区域。

[0024] 根据本发明，密封接缝设置为以及隔离区域形成为，使得在使用容器制备医用混合溶液时，第一隔离区域和第二隔离区域以相继顺序打开。由于第一区域在第二隔离区域打开之前打开，所以预定组分依次混合。

[0025] 根据本发明，对于三腔室容器，密封部的布置包括三个隔离腔室的密封接缝，但仅使用两个带有隔离区域的密封接缝也是允许的。第三个密封接缝无需具有隔离区域。然而如果第三接缝具有隔离区域，则该隔离区域必须具有分别比第一和第二接缝的隔离区域大的打开强度。

[0026] 根据本发明的优选实施例，密封接缝设置成以及隔离区域形成为，使得在使用容器制备医用混合溶液时，通过从容器上部开始向下直到容器下部地在容器上施加压力而打开第一隔离区域和第二隔离区域。根据另一优选实施例，第一隔离区域和第二隔离区域是可脱开密封部，以便通过卷动容器打开。

[0027] 通过从上部向下部卷动容器，流体压力在容器底部增大。当压力足够大时，可脱开密封部依次打开，从而流体混合。根据本发明的可脱开密封部的布置允许受控混合并减小容器损坏的问题。

[0028] 在另一优选实施例中，第一密封部基本上沿水平和垂直方向延伸，而第二密封部基本上沿垂直方向延伸，第三密封部基本上沿水平方向延伸。此外，在该优选实施例中，第一腔室装有包含碳水化合物的水溶液，第二腔室装有包含氨基酸和 / 或电解质的水溶液，而第三腔室装有类脂乳液。但是，根据本发明也可以改变所述成分对所述腔室的指派。也就是说，任意一种成分都可以装入任意一个腔室中。此外，电解质也可以包含在含有碳水化合物的水溶液中而不是包含在含有氨基酸的水溶液中。

[0029] 一般来说，水平密封部和垂直密封部的位置是可以改变的。然而在一优选实施例中，对于所有袋的规格，垂直的第一密封部的位置都是相同的。相同的位置是指垂直的第一密封部和与最接近所述垂直密封部的边界区域（侧边缘）之间的距离总是相同的。

[0030] 应当将尺寸设置为在打开袋时能获得良好功能并且能获得葡萄糖腔室的平衡高度。垂直的第二密封部的位置设置为可获得脂类乳液的尽可能高的填充等级。水平的第三密封部的位置可以设置成使全部三个腔室达到良好的平衡。

[0031] 优选地，为施用所述混合的医用流体，第三腔室设有端口。为根据病人的个人需求而加入补充药剂，第一腔室和第二腔室优选设有附加端口。

[0032] 为改善接缝的受控打开，本发明另一优选实施例的第一和 / 或第二可脱开密封部分别具有至少一个破裂（裂开）区域。所述可脱开密封部的破裂区域在其位于可脱开密封部的直区段之间的整个长度上弯曲。

[0033] 可脱开密封部的一个或多个破裂区域与可脱开密封部的大体上直的区段相连接。大体上直是指所述部分可以是完全直的也可以相对于容器的尺寸最小程度地弯曲。优选地，通过弯曲的破裂区域连接的区段是完全直的。

[0034] 根据本发明的可脱开密封部可以包含一个以上的破裂区域和两个以上的直区段。然而，优选该密封部包含通过一个破裂区域相连的两个直区段。在后一种情况中，破裂区域在具体的优选实施例中位于可脱开密封部长度的一半处，从而形成长度相同的两个直区段。

[0035] 可脱开密封部的破裂区域沿其位于所述直区段之间的整个长度弯曲。术语“弯曲”是指在破裂区域内既没有直区段也没有任何扭结或角度。根据本发明的弯曲形状包括圆形、S 形、椭圆形和不规则弯曲形状，其中圆形和椭圆形是指弯曲的破裂区域形成为圆弧或椭圆弧。应当理解，就此而论，术语“圆弧”或“椭圆弧”等同于圆的一部分或椭圆的一部分。

[0036] 在一优选实施例中，密封部的弯曲破裂区域形成为圆弧，其半径为 5 至 75mm，更优选为 10 至 30mm，最优选为 20 至 25mm，其中半径是从圆心到密封部外边缘上的一点进行测量的，其中外边缘是比内边缘更远离圆心的边缘。

[0037] 当弯曲的破裂区域形成为圆弧时，所述圆弧优选具有至少为 60° 的圆心角，更优选为 60° 至 180°，尤其是 90° 至 150°。

[0038] 破裂区域呈 S 形也是有利的，其中优选的 S 形由两个相连的半圆组成，所述半圆的半径为 5 至 75mm，更优选为 10 至 30mm，最优选为 20 至 25mm。该半径也是从圆心到密封部外边缘进行测量的。

[0039] 可脱开密封部的直区段可以围成一角度，或者直区段可以相互平行或相互对齐（成一直线）。当直区段形成一角度时，这个角度优选为 120° 至 180°，更优选为 150° 至 180°。

[0040] 当直区段相互平行时，平行的直区段之间的距离（位置错开）优选为 10 至 60mm，更优选为 15 至 40mm，最优选为 20 至 35mm。

[0041] 在一具体的优选实施例中，弯曲的破裂区域形成为圆心角为 90° 的圆弧并且直区段相互平行。

[0042] 密封部的宽度在直区段和破裂区域之间是可变的。从绝对值来说，直区段的密封部宽度优选为 2 至 10mm，更优选为 5 至 8mm，而破裂区域的密封部宽度为 2 至 10mm，优选为 5 至 8mm。原则上，直区段的宽度可以与破裂区域的宽度不同。然而，直区段的密封部宽度与破裂区域的密封部宽度优选是相同的。

[0043] 破裂区域优选位于密封部的中部，因此它可以从中间向侧部相继打开，因为这可使使用者从袋的外部频繁地重复打开过程。通常，破裂区域具有小于整个密封部长度一半的长度，优选小于或者等于密封部长度的大约 40％，更优选小于密封部长度的大约 30％。在本发明的一个更优选的实施例中，破裂区域的长度等于可脱开密封部长度的 3％至

10％，更优选为 5％至 7％。但是当破裂区域的长度为 7％至 13％时也是有利的。破裂区域的长度绝对值优选为 20 至 40mm。

[0044] 在另一优选实施例中，容器由柔性聚合物薄膜制成，该薄膜具有高熔点区域作为其外部，并具有低熔点区域作为其密封内部，该区域可以通过常规的熔接工具封接在一起从而形成永久的或可脱开的密封部。应当理解，内部区域用来面对所储存的药剂，并且在不同的熔接条件或操作下可以形成永久密封部和不同的可脱开密封部。

[0045] 薄膜优选由至少两种不同的聚合物层制成，其中内层为当以不同温度熔接时能形成永久密封部和可脱开密封部的密封（胶）层。

[0046] EP 0 739 713 中描述了用于制造本发明容器的最优选的多层聚合物材料，已知其商标为 Biofine™。

[0047] 另一优选的多层聚合物材料可具有下列结构：

[0048] 内部密封层优选基于聚烯烃，例如各种特性的聚乙烯或聚丙烯，它们对所储存的流体有化学惰性，可高压消毒、可熔接并且可以循环使用。除非另有说明，术语“聚乙烯”和“聚丙烯”是指包括具有上述特性的同聚物和共聚物。优选地，密封层基于聚乙烯同聚物、聚乙烯共聚物、聚丙烯同聚物、聚丙烯共聚物、聚乙烯－聚丙烯－共聚物和／或聚丙烯与聚乙烯的混合物。

[0049] 为了利用对所储存的流体的惰性能力以及便于用不同熔接技术来制造容器，内部密封层优选包括大量聚烯烃，特别是聚丙烯。特别优选的是，该层在预定温度下可形成密封但能可控破裂的可脱开密封部，以及当在不同条件例如不同的熔接温度或熔接压力下将其熔接在一起时，可形成永久的非常坚固的密封部。

[0050] 然而，由于许多常规聚烯烃－特别是聚丙烯－经常柔性不足并且具有一定的脆性，所以需要将它们与有弹性性质的聚合物结合。因此在根据本发明的具体实施例中，优选将密封层的聚烯烃与辅助的弹性体结合，以便增强其柔性和弹性。

[0051] 可与内部密封层中的聚烯烃化合的热塑性弹性体优选地选自包括下列物质的组：苯乙烯－乙烯／丁烯－苯乙烯－三嵌段共聚物（SEBS）、苯乙烯－乙烯／丙烯－苯乙烯－三嵌段共聚物（SEPS）、苯乙烯－丁二烯－苯乙烯－三嵌段共聚物（SBS）和／或苯乙烯－异戊二烯－苯乙烯－三嵌段共聚物（SIS）。

[0052] 外层优选包括高熔点柔性聚合体材料，高熔点提高材料在熔接期间在局部高温下的稳定性。在某些聚酯及其共聚物（共聚酯）中，特别是在环脂族聚酯中可以找到合适的材料。

[0053] 在外层和内部密封层之间至少有一个包括热塑性弹性体的内层。

[0054] 另一种已被证明特别适合于根据本发明的容器类型的材料是 McGawInc. 的 Excel™，一种大约 200 微米厚的多层聚合物材料，该材料在欧洲专利 0 228 819 中有所说明。Excel™ 具有多层结构，该多层结构基本上包括：

[0055] a）内部密封层，该层面对包括聚乙烯／聚丙烯共聚物（FINA Dypro Z9450）和来自 Shell 的 KratonB G1652（苯乙烯／乙烯／丁二烯／苯乙烯（SEBS）共聚物）的混合物的医用流体；

[0056] b）中间结合层，由纯 KratonB G1652 组成；以及

[0057] c）外部释放层，由 Eastman Chemical Co 的 Ecdel™ B 9965（或 9566 或 9967）组

成，所述 Ecdel™ B 9965 为环脂族热塑性共聚酯（共聚（酯／醚）、1,4- 环己烷二甲酸二甲酯的反式异构体的浓缩产品以及环己烷二甲醇和以羟基封端的聚 1,4- 丁二醇的缩合产物）。

[0058] 在本发明中，也可以采用如上所述的其它类型的多层聚合物薄膜。这些其它类型的薄膜由至少两种不同的聚合物层形成，其中内层为能够形成永久密封部或可脱开密封部的密封层，在 EP 0 893 982、EP 0 700 280 和 WO 01/42009 中描述了这些密封部以及它们的制造方法和用于熔接可脱开密封部的方法。

[0059] 上述带有可脱开密封部的容器或袋可封装在高度隔氧的外包装中。所述外包装的薄膜优选为包括 PET、薄玻璃涂层和聚丙烯的多层结构。在例如 EP 0 893 982 中描述了合适的外包装。在容器和外包装之间可放置一氧吸收器。

[0060] 一般来说，可使用热杆 (hot bar) 热封或者脉冲热封方法来制造根据本发明的永久的和可脱开的密封部。

[0061] 用于上述 Biofine™ 薄膜的可脱开密封部的合适的熔接温度在 122℃至 130℃的范围内。在经过常规的机械封装测试后，这种密封部显示出适当的密封性，并且在容器经过蒸汽灭菌后仍然容易打开。用于采用 Bofine™ 薄膜来形成永久密封部的合适的熔接温度为 130℃至 160℃。

[0062] 当使用 Excel™ 作为制造容器的多层薄膜材料时，用于熔接可脱开密封部的温度为 113℃至 120℃，用于熔接永久密封部的温度为 130℃至 160℃。

附图说明

[0063] 下面参考附图更详细地说明用于制备医用混合溶液的柔性多腔室容器的例示性实施例，其中：

[0064] 图 1 示意性地示出根据本发明的具体实施例的容器的平面图；

[0065] 图 2 示出通过卷动容器来打开可脱开密封部；

[0066] 图 3 示出装有混合的医用流体的容器；

[0067] 图 4 示出根据现有技术的直的密封部；

[0068] 图 5 示出根据现有技术的带有 V 形破裂区域的密封部；

[0069] 图 6 分别示出第一和第二密封部的破裂区域的第一优选实施例；

[0070] 图 7 分别示出第一和第二密封部的破裂区域的第二优选实施例；

[0071] 图 8 分别示出第一和第二密封部的破裂区域的第三优选实施例；

[0072] 图 9 分别示出第一和第二密封部的破裂区域的另一实施例；

[0073] 图 10 为采样示图，示出用于对图 1 的容器进行张力试验的可脱开密封部的位置 S1、S2、S3 和 S4（参见示例）；

[0074] 图 11 为袋的尺寸及尺寸标识的总视图。

具体实施方式

[0075] 现在参考图 1，其示出本发明的一个具体实施例。容器包括第一腔室 20、第二腔室 21 和第三腔室 22。这三个腔室中填充有三种不同的流体形式的胃肠外施用的营养物，在即将向病人施用之前，应当将这些营养物均匀混合在一起以形成全胃肠外营养 (TPN) 溶液。

在该具体实施例中，第一腔室 20 中装有包含碳水化合物的水溶液 - 也就是葡萄糖，第二腔室 21 中装有包含电解质和 / 或氨基酸的水溶液，而第三腔室 22 中装有类脂乳液 - 也就是脂肪成分。参考标号 34 示出溶液的液位。应当注意，虽然本实施例中存在三个腔室，但是也可以使用更多的腔室。还应当注意，三个腔室中的内含物可以改变，也可以是其它的可替换的内含物。根据本发明，可以改变所述成分对所述腔室的指派。也就是说，可将任意一种成分装入任意一个腔室。在另一实施例中，腔室 22 中包含氨基酸溶液，而腔室 21 中包含类脂乳液。此外，在包含碳水化合物的水溶液中也可含有电解质。

[0076] 在一优选实施例中，柔性容器由宽度为 280 或 320mm 的吹塑薄膜形成，使得只有上边界区域和下边界区域被封接在一起。上边界区域 23 具有呈开口形式的悬挂装置 24，因此容器可以悬挂以在床边施用成分的混合物。下边界区域 25 具有施用端口系统 26，以用于分送医用混合流体并根据病人的需要引入补充药剂。

[0077] 施用端口系统 26 包括三个插入容器的下边界区域 25 中的端口。所有端口都可用来充填腔室。此外，端口 26a 还用作添加剂注入端口，以用于在无菌条件下使用针头或注射器向腔室中直接注入相容的添加剂。端口 26b 还用作用于向病人施用制剂的注射端口。在该优选实施例中，端口 26c 在充填腔室后用盖子封闭。

[0078] 与不同腔室应当连接的端口的类型取决于各腔室部分的布置。在该具体实施例中，端口 26a 插入第二腔室 21 下面的下边界区域中，端口 26b 在第一腔室 20 下面，端口 26c 在第三腔室 22 下面。在另一优选实施例中，添加剂端口 26a 在第三腔室 22 下面。端口属于现有技术并且在例如 EP-A-0811 560 中有所描述。

[0079] 容器由例如在 EP-A-0 228 819 或 EP-A-0 739 713 中所述的多层聚丙烯基薄膜制成，所述薄膜可通过使用热杆热封或脉冲热封方法形成可脱开密封部和永久密封部。

[0080] 将该容器作为主袋封装在高度隔氧的外包装中。外包装的薄膜为包括 PET、薄玻璃涂层和聚丙烯的多层结构。薄玻璃涂层提供隔氧性能。在主袋和副袋之间设有氧吸收器。

[0081] 第一腔室 20 具有分别比第二腔室 21 和第三腔室 22 更大的容积。第一腔室 20 设置在容器的水平上部和垂直右侧部，该上部延伸占据上边界区域和下边界区域之间总长度的大约 1/3，而该右侧部延伸占据容器的左边界区域和右边界区域之间的容器总宽度的大约 1/3。第二腔室 21 设置在位于第一腔室的上部下方的容器垂直中间部，该中间部延伸占据容器总宽度的大约 1/3。第三腔室 22 位于第一腔室的上部下方的容器垂直左侧部，该左侧部延伸占据容器总宽度的大约 1/3。

[0082] 容器的三个腔室由三个高度密封的熔接接缝分隔。第一腔室 20 通过第一密封接缝 27（“密封部 1”）与第二腔室 21 分隔，第二腔室 21 通过第二密封接缝 28（“密封部 2”）与第三腔室 22 分隔，而第一腔室 20 通过第三密封接缝 29 与第三腔室 22 分隔。

[0083] 第一接缝 27 具有水平延伸部分 27a 和垂直延伸部分 27b，而第二接缝 28 只具有垂直延伸部分，以及第三接缝 29 只具有水平延伸部分。第一接缝、第二接缝和第三接缝具有共同的上端 30。

[0084] 在该具体实施例中，水平的第三接缝 29 从左边界区域 31 开始，在第一腔室和第三腔室之间的容器长度的大约 1/3 处，延伸占据容器宽度的大约 1/3。第二接缝 28 从第三接缝 29 的末端开始，沿垂直方向延伸到容器的下边界区域 25，从而将第二腔室和第三腔室分隔。第一接缝 27 的水平部分 27a 同样从第三接缝 29 的末端开始，在容器长度的大约 1/3

处，延伸占据容器宽度的大约 1/3，而第一接缝的垂直部分 27b 从水平部分的末端开始沿垂直方向延伸到下边界区域 25，从而将第一腔室和第二腔室分隔。

[0085] 第一接缝和第二接缝形成为具有破裂区域 32 和 33 的可脱开密封部。第三接缝 29 也优选形成为可脱开密封部，其中该第三接缝的打开强度分别等于或者大于第一密封部和第二密封部的打开强度。然而，接缝 29 也可形成为永久密封部。

[0086] 参考图 4 至 9 对可脱开密封部的破裂区域进行详细说明。

[0087] 在该具体实施例中，第一可脱开密封部 27 具有第一破裂区域 32 并且第二可脱开密封部 28 具有第二破裂区域 33 以避免打开密封部时撕裂薄膜。所述弯曲的打开区域形成为使得密封部可分为两步缓慢地打开，也就是说，第一步在打开区域（打开），第二步在其它部分（打开）。

[0088] 第一接缝 27 的水平部分 27a 和垂直部分 27b 之间的过渡区域 34 也形成为破裂区域 34，但该过渡破裂区域的曲率半径优选大于第一可脱开密封部 27 的另一破裂区域 32 的曲率半径。一般来说，较大的半径将导致可脱开密封部的较大的打开力，因此破裂区域 32 一般在破裂区域 34 之前打开。然而，只要密封部 27b 在破裂区域 33 打开之前可打开直通到袋的底部，则即使破裂区域 34 在破裂区域 32 之前打开，袋的功能也不会受到影响。

[0089] 两个密封部的破裂区域都可以设置在从下边界区域到液位之间的任意位置。优选设置在边界区域 25（底部密封部）以上至少 50mm 处和混合袋的液位以下至少 50mm 处。然而，破裂区域最优地设置在下边界区域和液位之间的大约中间位置处。

[0090] 根据本发明的柔性容器易于以受控的方式操作。为了将溶液混合以制备胃肠外流体，将该容器从上边界区域向下边界区域卷动。

[0091] 通过卷动容器，腔室内的流体压力增大。当压力足够大时，第一可脱开密封部在弯曲的破裂区域 - 即具有最小半径的区域 - 打开。当进一步卷动容器时，流体压力进一步增大，第一可脱开密封部的其它部分从弯曲的破裂区域开始沿两个方向继续打开。该密封部向下打开至下边界区域，向上打开至液位。当到达液位时，在密封部上不再有压力，从而密封部不会进一步打开。当打开第一密封部后，第二密封部在弯曲的破裂区域打开。按照与第一密封部相同的方式，第二密封部的打开也向上和向下扩散。因此，在第一步中，分别在第一腔室和第二腔室内的第一溶液和第二溶液混合，而在第二步中，第一溶液和第二溶液的混合物与第三溶液混合。这通过使第三密封部分别相对于第一密封部和第二密封部具有较弱的密封强度来保证。然而，如果第三密封部和第一密封部具有相同的密封强度，则第一密封部的弯曲破裂区域也可保证第一密封部先于第二密封部打开。

[0092] 即使密封部的水平部分具有比垂直部分小的密封强度，第一密封部的过渡破裂区域 34 也能够保证第一密封部 27 先于第二密封部 28 打开。

[0093] 图 6 至 9 示出具有破裂区域的可脱开密封部的优选形状，这些形状的密封部可用在图 1 的容器中作为可脱开密封部 27 和 28。原则上，也可以使用图 4 和 5 所示的现有技术的可脱开密封部，但是不如图 6 至 9 的密封部有利。实践表明，直的可脱开密封部（图 4- 形状 A）的局限是密封强度较低从而容易打开。密封部 B（图 5，根据 EP 0 893 982 的现有技术的参考示例）和密封部 C（图 6）在较高的密封强度下才轻易打开，而具有创造性的密封部形状 D 和 E（图 7 和 8）甚至在很高的密封强度下才能轻易打开。从制造的角度说，优选采用在高密封强度下才能轻易打开的密封部，因为高密封强度提高了可加工性和运输性

能。具有与参考示例 A 一样低的密封强度的注射袋在运输过程中需要密封部的某种支持，即沿密封线的折叠部。密封部 C 和密封部 D 的对比表明，通过减小破裂区域的半径并同时将可脱开密封部的直区段之一调节成与另一直区段平行并具有间距，可以打开强度更高的密封部。

[0094] 图 4 示出根据现有技术的、没有破裂区域的直的可脱开密封部（密封部类型 A）。该密封部的宽度 14 为 20mm。

[0095] 图 5 示出根据现有技术的、具有两个直区段 7 和 8 以及 V 形破裂区域 5 的可脱开密封部（密封部类型 B）。该密封部的宽度 14 为 5mm，破裂区域的宽度 17 为 150mm，破裂区域的高度 9 为 30mm。参考标号 13 代表密封部的总长度。

[0096] 图 6 详细示出根据本发明的具有两个直区段 7 和 8 以及破裂区域 5 的可脱开密封部的优选形状（密封部类型 C）。该密封部的宽度 14 为 7mm，半径 15 为 90mm。破裂区域的宽度 17 是 145mm，破裂区域的高度 9 为 43mm。

[0097] 图 7 示出可脱开密封部的另一优选形状（密封部类型 D），其中破裂区域 5 形成为圆心角 18 为 145° 的圆弧。该圆弧的半径 15 为 20mm。直区段 7 和 8 相互平行设置，它们的位置间距 16 为 15mm。该密封部的宽度 14 为 7mm。参考标号 13 代表密封部的总长度。

[0098] 图 8 示出根据本发明的可脱开密封部的另一优选形状（密封部类型 E），该密封部带有位于端点 6a 和 6b 之间的呈 S 形的破裂区域 5。该 S 形破裂区域由半径 15 为 15mm 的两个半圆形成。该密封部的直区段 7 和 8 相互平行设置，它们的位置间距 16 为 60mm。该密封部的宽度 14 为 7mm。参考标号 13 代表密封部的总长度。

[0099] 图 9 示出可脱开密封部的另一优选形状（密封部类型 F），其中破裂区域 5 形成为圆心角 18 为 90° 的圆弧。该圆弧的半径 15 为 20mm。直区段 7 和 8 相互平行设置，它们的位置间距 16 为 20mm。该密封部的宽度 14 为 7mm。参考标号 13 代表密封部的总长度。

[0100] 示例

[0101] 下面通过示例对本发明进行说明，其中应当理解，这些示例不用于限制本发明的范围和思想。

[0102] A) 用于形成根据图 1 的容器的一般程序

[0103] 如图 1 所示的容器由基于聚烯烃的吹塑管薄膜 (Biofine) 制成。在从 122℃至 128℃的不同温度下熔接可脱开密封部以获得不同的熔接强度，其中使用热杆技术，时间为 3 秒并且压力为 4 巴。从底部熔接，破裂区域（顶点）位于 40mm、100mm 和 160mm 处。总的袋长度为 400mm，袋宽为 280mm（图 11）并且可脱开密封部的总长度为 260mm。袋中流体的总体积为 1500ml。

[0104] 采用脉冲法熔接永久密封部。

[0105] B) 进行试验

[0106] 按照上述程序已经制造出具有不同顶点的根据图 1 的袋。在 122℃、124℃、126℃和 128℃的温度下熔接可脱开密封部。每个试样组包含 10 个袋。不对这些袋进行高压灭菌。对每个试样组都进行以下的试验。

[0107] 张力 / 拉力试验：

[0108] 使用 Instron 张力试验机在 30mm 宽的条带上进行张力试验。在位置 S1、S2、S3 和 S4（位置如图 10 所示）上截取试验条带。初始夹具间隔设置为 50mm。试验速度设置为

500mm/min。测量最大力。

[0109] 在 3 个袋上测量密封强度。

[0110] 爆裂试验：

[0111] 不使用限制板。使用压力传感器在袋的内部直接记录压力。输入压力设置为 0.3 巴。薄弱的密封部沿顶点方向打开，即密封部 1 在密封部 2 之前打开。

[0112] 在 3 个袋上进行爆裂试验。

[0113] 手动打开袋：

[0114] 使用卷动法手动打开可脱开密封部。根据下面的定义将打开的难易程度分为 1-5 个等级。

[0115] 1 ＝很容易

[0116] 2 ＝容易

[0117] 3 ＝有些阻力但还是可以打开

[0118] 4 ＝阻力较高但可用较大的力打开

[0119] 5 ＝无法打开

[0120] 在 4 个袋上进行手动打开。

[0121] C) 不同顶点位置的试验结果

[0122] 顶点位置 40mm

[0123] 下表中示出在不同熔接温度下的可脱开密封部的强度、爆裂值以及手动打开的难度等级。

[0124]

熔接温度（℃）	可脱开密封部的强度 (N/30mm)	爆裂值（巴）		手动打开的难度等级	
		密封部 1	密封部 2	密封部 1	密封部 2
122	16	0,17	0,12	1,5	1,9
124	21	0,20	0,14	2,3	3,0
126	26	0,25	0,17	3,0	3,3
128	37	0,32	0,28	3,5	4,7
130	46	＞ 0,30	＞ 0,30	5,0	5,0

[0125] 顶点位置 100mm

[0126] 下表中示出在不同熔接温度下的可脱开密封部的强度、爆裂值以及手动打开的难度等级。

[0127]

熔接温度（℃）	可脱开密封部的强度 (N/30mm)	爆裂值（巴）		手动打开的难度等级	
		密封部 1	密封部 2	密封部 1	密封部 2

122	16	0,12	0,09	1,0	1,0
124	21	0,16	0,11	1,8	2,0
126	27	0,19	0,12	1,8	2,0
128	37	0,28	0,16	2,5	2,7
130	45	＞0,30	＞0,30	4,0	4,0

[0128] 顶点位置 160mm

[0129] 下表中示出在不同熔接温度下的可脱开密封部的强度、爆裂值以及手动打开的难度等级。

[0130]

熔接温度（℃）	可脱开密封部的强度（N/30mm）	爆裂值（巴）		手动打开的难度等级	
		密封部 1	密封部 2	密封部 1	密封部 2
122	16	0,14	0,09	1,3	2,3
124	21	0,17	0,10	2,0	3,5
126	28	0,21	0,13	2,4	4,3
128	37	0,28	0,19	3,0	5,0
130	45	＞0,30	＞0,30	5,0	5,0

[0131] 比较和讨论

[0132] 下表中示出对顶点位置 40mm、100mm 和 160mm 的总结。其中列出了在不同密封强度下手动打开袋的难易程度。

[0133]

熔接温度（℃）	可脱开密封部的强度（N/15mm）	顶点位置 40mm 时的手动打开难度等级		顶点位置 100mm 时的手动打开难度等级		顶点位置 160mm 时的手动打开难度等级	
		密封部 1	密封部 2	密封部 1	密封部 2	密封部 1	密封部 2
122	16	1,5	1,9	1,0	1,0	1,3	2,3
124	21	2,3	3,0	1,8	2,0	2,0	3,5
126	27	3,0	3,3	1,8	2,0	2,4	4,3
128	37	3,5	4,7	2,5	2,7	3,0	5,0
130	45	5,0	5,0	4,0	4,0	5,0	5,0

[0134] 结果表明具有较高顶点位置的可脱开密封部比具有较低顶点位置的可脱开密封部更容易打开。当顶点过高，接近混合袋的液位时－如顶点位置为 160mm 的密封部 2，密封部变得更难以打开。对在该示例中评价的顶点位置的比较表明 100mm 的顶点位置是优选位置。

[0135] D) 另一优选袋的尺寸

[0136] 下表中列出根据图 11 的另一优选袋的尺寸

[0137]

	袋规格			
	A	B	C	D
总长度 (mm)	335	385	445	445
长度 1(mm)	210	240	234	279
总宽度 (mm)	280	280	320	320
宽度 1(mm)	60	60	60	60
宽度 2(mm)	114	109	123	133
宽度 3(mm)	90	95	121	111
顶点高度 (mm)	60	100	100	100

[0138] 在上述优选实施例中，宽度 1-即垂直的第一密封部和与其最接近的边界区域（侧边）之间的距离－总是相同的。

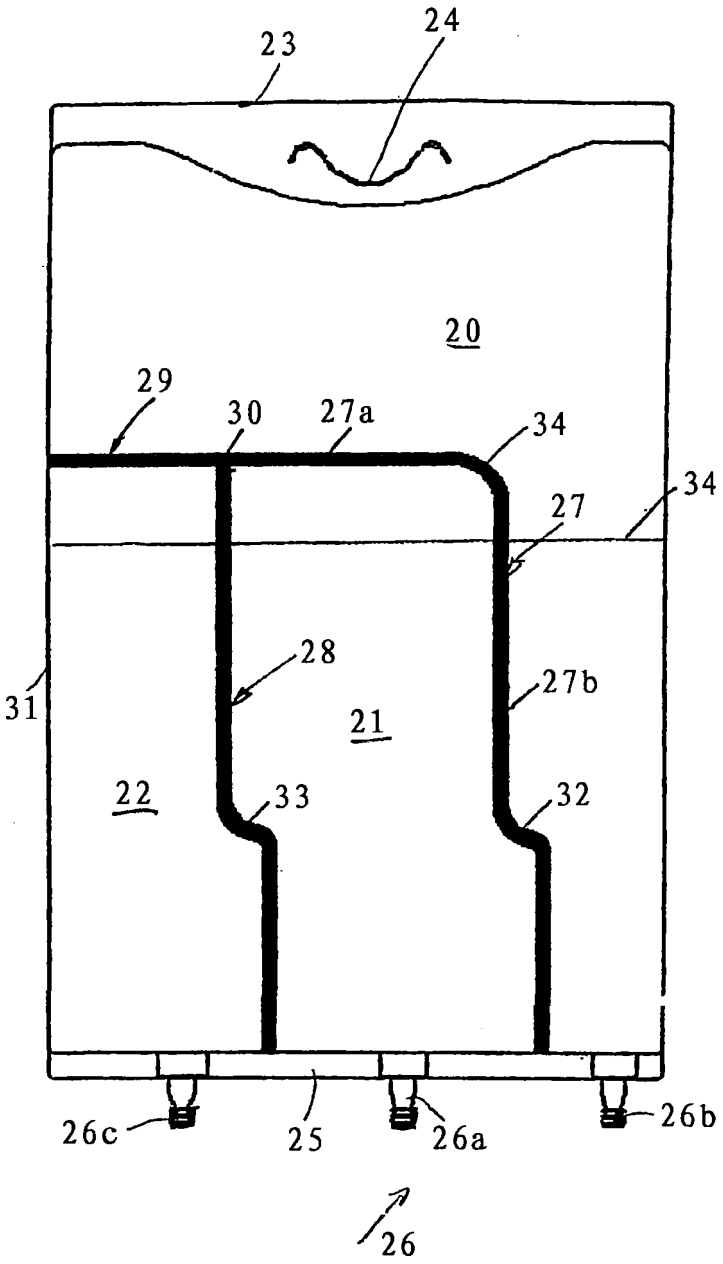


图 1

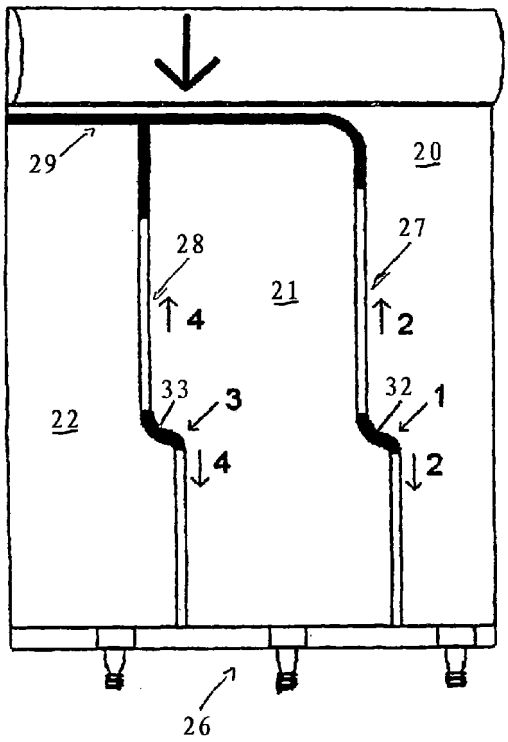


图 2

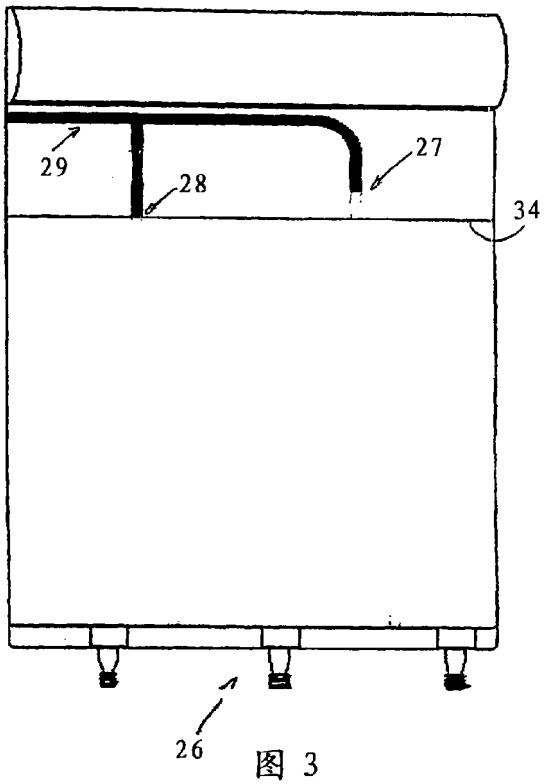


图 3



图 4：直的可脱开密封部（密封部类型 A）

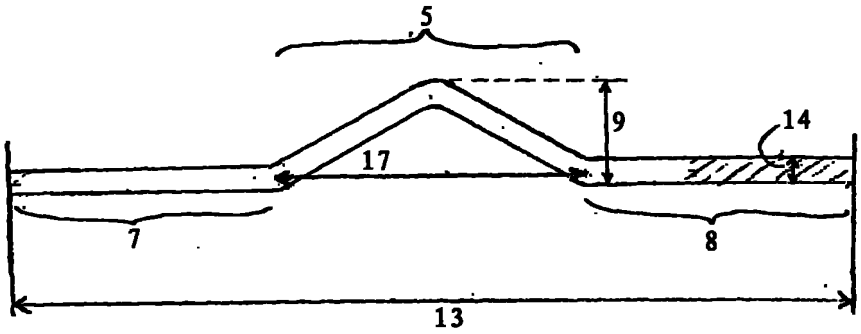


图 5：V 型可脱开密封部（密封部类型 B）

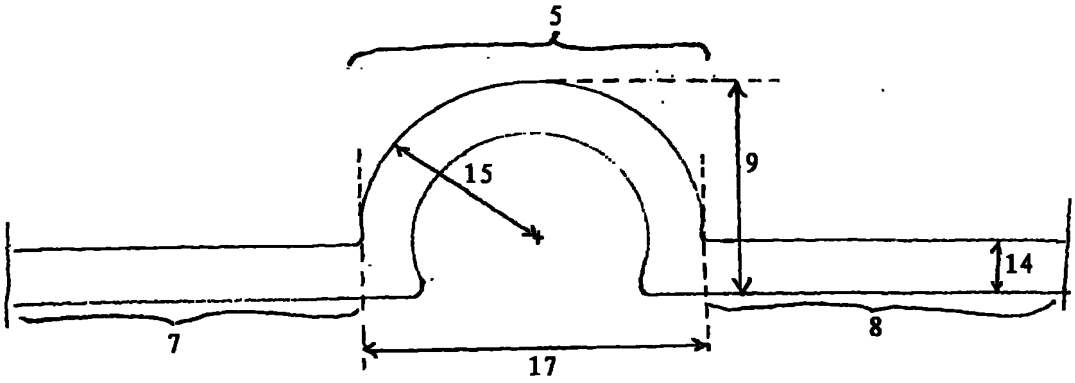


图 6：密封部类型 C

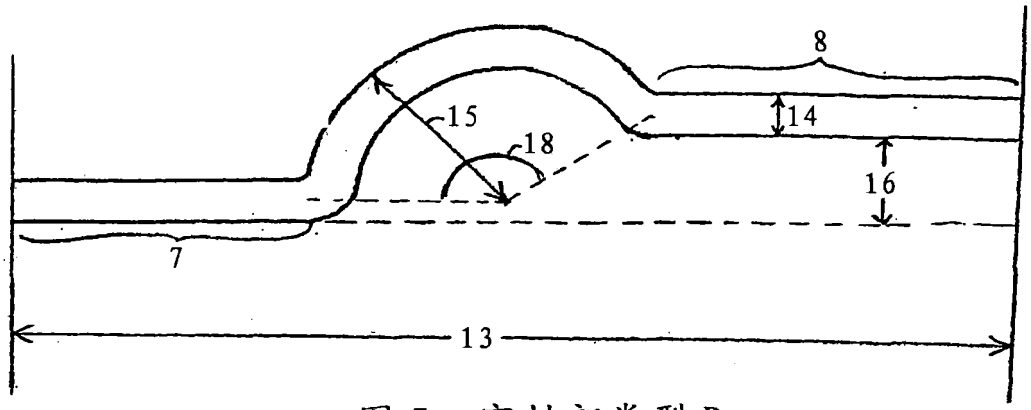


图 7: 密封部类型 D

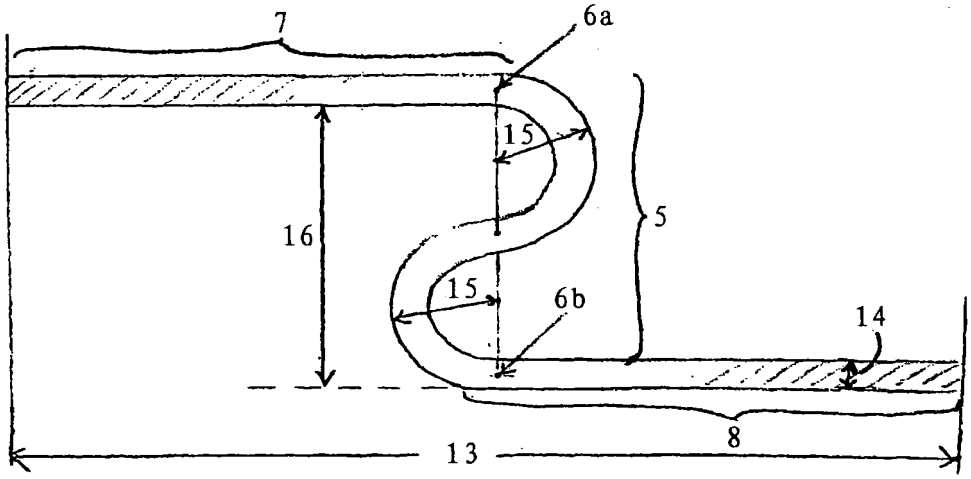


图 8: 密封部类型 E

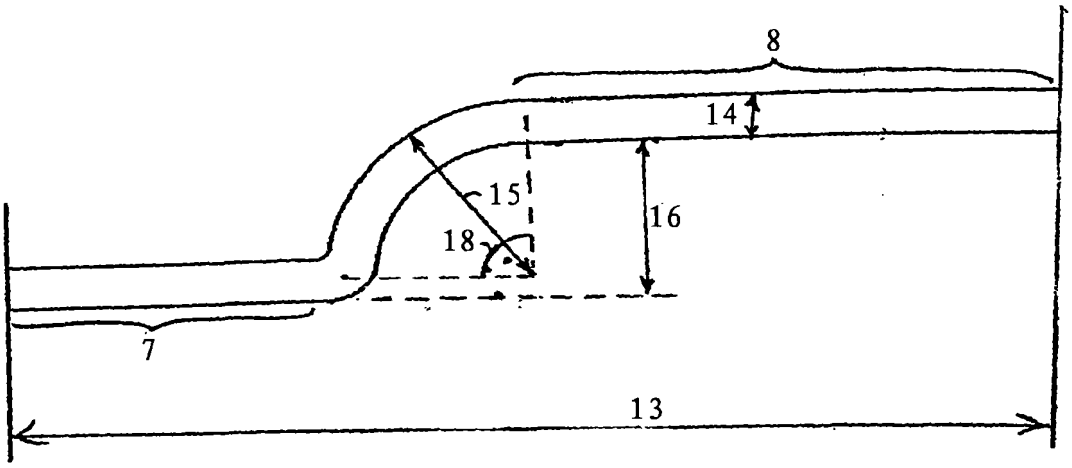


图 9：密封部类型 F

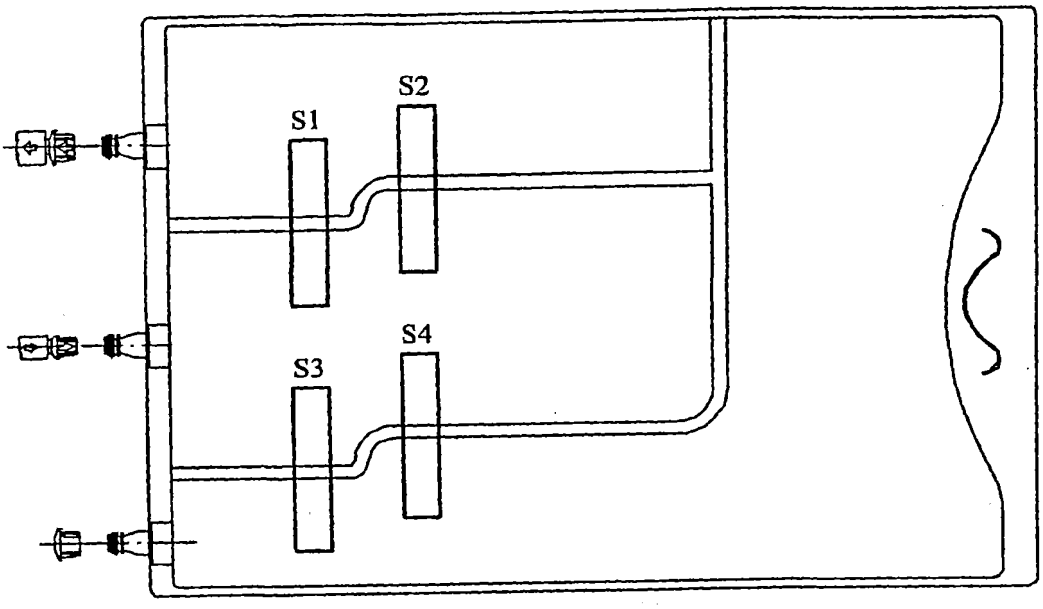


图 10：用于张力试验的采样示意图（示例）

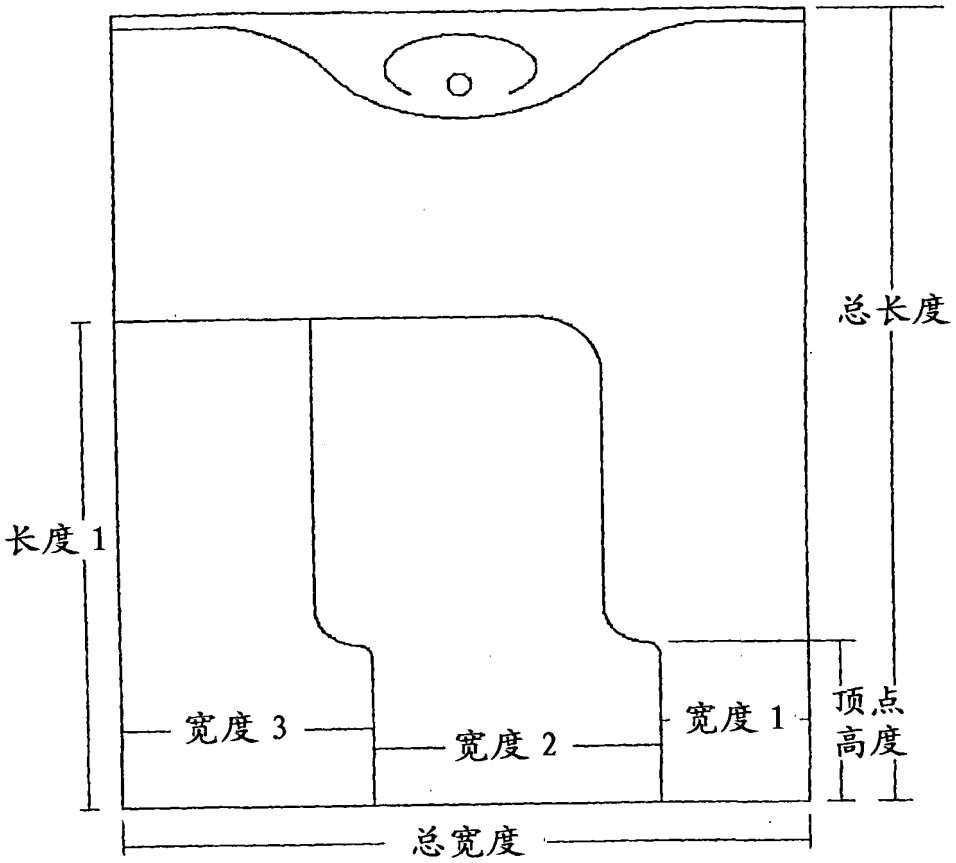


图 11