

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61M 5/00

(45) 공고일자 2005년10월26일  
(11) 등록번호 10-0524357  
(24) 등록일자 2005년10월20일

(21) 출원번호	10-2000-7005106	(65) 공개번호	10-2001-0031996
(22) 출원일자	2000년05월10일	(43) 공개일자	2001년04월16일
번역문 제출일자	2000년05월10일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/020510	(87) 국제공개번호	WO 1999/24086
국제출원일자	1998년10월01일	국제공개일자	1999년05월20일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 크로아티아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 08/967,687 1997년11월12일 미국(US)

(73) 특허권자 비. 브라운 메디컬 인코포레이티드  
미합중국 18018-0027 펜실베이니아주 베들레헴 트웰프스 애비뉴 824

(72) 발명자 바니워드더블유.  
미합중국92691캘리포니아주미션비에조데스텔로22242

스미스스티븐엘.  
미합중국92630캘리포니아주레이크포레스트파세오바듀라21112

(74) 대리인 유미특허법인  
송만호

심사관 : 신동환

## (54) 선택적으로 파열가능한 시일을 가지는 다중구획의 가요성 의학 용기

### 요약

본 발명은 희석제와 약제를 저장하고 혼합하기 위해서 제공되는 가요성 용기(10)에 관한 것이다. 용기는 선택적으로 박리가능한 시일(24, 26)에 의해서 분리되어 희석제 및 약제가 저장되는 다중 구획(18, 20, 22)을 포함한다. 용기는 고도의 산소 및 수분 배리어 특성을 가진 열가소성 재질로 이루어져서 내용물의 변성 없이 장기간동안 저장하는 것이 가능하다. 박리가능한 시일은 용기를 조작하여 파열되어서 내용물이 서로 혼합되어 환자에게 표준의 정맥내 투여 장치로 운반된다. 용기는 슬로싱(sloshing)하거나 요동(turbulence)하기 쉬운 단일 성분의 액상 약제로 충전된다. 요동은 헬륨과 같은 저분자량의 가스로 헤드 공간을 초기에 형성하여 내부의 가스상 헤드 공간을 감소시켜서 최소화된다.

### 대표도

도 12

### 색인어

다중구획, 가요성 의학용기, 파열가능한 시일, 헬륨, 정맥투여

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 살균된 환경에서 액상 약제 및 희석액을 저장하고 혼합하고 이들 혼합물을 투여하는데 사용되는 가요성 살균 용기에 관한 것이다. 특히 본 발명의 용기는 출구에서 액상 약제의 덩어리(bolus)의 형성을 최소화하는 동시에 액상의 2가지 성분의 혼합을 촉진시키도록 형성된 박리가능한 시일을 가지도록 제조된 것이다. 일단 충전되면 용기는 저분자량의 가스로 디블록킹(deblock)되어 헤드 공간을 감소시키고 기포의 슬로싱(sloshing)을 방지한다.

#### 배경기술

다양한 약제(약품) 용액은 일반적으로 살균된 용기로부터 환자에게 정맥내(IV) 투여된다. 상기 용액에는 종종 희석액, 예를 들면 수계 텍스트로즈, 또는 NaCl 용액, 및 액상 약제의 혼합물이 포함된다. 바람직하게는, 약제와 희석제는 무균 조건 하에서 하나의 용기 내에 별도로 저장되고 최종 산물의 변성을 방지하기 위해서 사용하기 직전에 혼합하는 것이 바람직하다. 희석제와 약제를 함께 포장하는 것은 액체 형태의 약제의 특성에 따라 더욱 복잡해지고 따라서 용기의 수압에 대해 민감해지고 광 또는 산소에 노출됨에 의해 변성된다.

따라서, 용액 내에서 불안정해지는 여러 가지 약제는 사용하기 직전까지 가스가 통과할 수 없는 바이알, 용기 등에 별도로 저장되는 것이 통상적이었다. 환자에게 투여하기 전에 상기 방식으로 저장된 약제는 별도로 보관된 생리적 용액 또는 희석제와 혼합 또는 희석되어야만 한다. 약제의 살균상태 및 약효를 유지하는 것이 번거롭고 취급, 혼합 및 이어지는 투여 동안 세균의 오염의 우려가 있다. 따라서 의학 용기는 불안정한 약제를 저장하는 구획 및 희석액을 포함하는 구획을 포함하도록 개발되어 왔다. 환자에게 정맥투여하기 직전에 성분들을 서로 유통할 수 있도록 하여 내용물이 무균적으로 혼합될 수 있게 된다.

희석제 및 약제의 별도 저장을 가능하게 하는 다중구획 용기는 공지되어 있다. 상기 용기는 예를 들면 본 명세서에서 인용되고 있는 Larkin의 미합중국 특허 4,608,043호, Smith 등의 미합중국 특허 제5,176,634호, 및 Barney 등의 미합중국 특허 제5,462,526호가 있다. 상기 특허에 개시된 용기의 구획은 박리가능하거나 또는 파열하기 쉬운 가열시일(peelable or frangible heat seal)에 의해서 서로 분리되어 있다. 이 시일은 용기를 손으로 조작할 때 파열되어 구획의 내용물이 혼합되도록 하여 표준의 정맥투여 장치에 의해서 환자에게 운반되는 용액을 형성한다.

오늘날 시판되고 있는 용액용 용기는 PVC 플라스틱을 포함하는 재질로 제조된다. PVC 재질은 일반적으로 상기 재질로 제조된 용기의 내용물을 관찰하기 어렵게 만드는 점에서 단점이 있는 것이다. 환자에 투여하기 전에는 약제와 희석제의 혼

합이 완료되었는지를 확인하기 때문에 결과적으로 상기 용기의 누출이나 수분 오염에 대해서 관찰하는 것은 상당히 어렵다. 또한, 여러 가지 유해한 화학물질이 PVC 재질의 제조에 사용되므로 환경을 보호할 수 있는 방법으로 폐기되어야만 한다. PVC가 소각에 의해서 독성 가스를 배출하고 용기를 매립지에 매립하는 경우 주위 환경에 용해되는 독성의 가스체를 포함하기 때문에 PVC 용기는 이의 사용 후에 주의 깊게 폐기되어야만 한다. 독성 가스체는 정맥투여용 용액에 용해되어서 PVC 용기를 여러 가지 형태의 약제, 특히 액상의 약체에 사용하는 것은 부적절하게 된다.

상기 다중구획 용기의 약제의 구획은 용기 내에 포함된 약제의 변성을 방지하기 위해서 UV 및 주변 방사선에 대한 노출 뿐 아니라 대기가스로부터 보호하는데 바람직하다. 예를 들면 습기 및 산소에 의한 오염으로부터 약제의 구획을 보호하는 기지의 방법 중 하나는 본 명세서에서 인용되는 Inouye 등의 미합중국 특허 제5,267,646호에 개시되어 있다. 상기 특허에는 약제의 구획이 건조제 및 산소 흡수제를 포함하는 제2 구획에 의해서 둘러싸여 있다. 유리 산소 및 수증기가 제2 구획의 재질을 투과하여 약제에 영향을 미치기 전에 건조제 및 산소 흡수제에 의해서 흡수된다. 그러나 이 방법은 어느 정도 유리 산소 및 수증기로부터 약제를 보호할 수는 있지만 약제 주변에 제공되는 부가적인 물질층(제2 구획)을 필요로 하여 투여 전에 약제의 내용물을 관찰하는 것을 더욱 어렵게 한다. 또한, UV 또는 주변 광에 의한 약제 구획 내용물의 변성을 보호할 수 없다.

Smith 등의 미합중국 특허 제5,176,634호는 용기의 외부에 손으로 압력을 가하여 파열될 수 있는 박리가능한 시일에 의해서 분리되는 다중구획을 가진 의학 용기를 개시하고 있다. 상기 용기는 주변이 밀봉되어 있는 2장의 유연한 재질의 시트로 이루어진다. 별도의 회석제 구획과 약제 구획은 용기의 변들을 연결하여 별도의 구획들을 나누는 파열되기 쉬운 가열시트가 용기 내에 형성되어 있다. 뒷면 시트는 수증기에 대해서 불투과성이고 폴리프로필렌의 내부층, 알루미늄 포일의 중간층 및 폴리에스테르 필름의 외부층을 가지는 적층된 재질로 이루어진다. 뒷면의 증기 불투과성은 회석제의 증기가 약제의 구획으로 투과하는 것을 감소시키고, 대기 중의 증기가 약제의 구획에 투과하는 것을 감소시켜서 제품의 저장 수명을 연장한다. 증기 투과성을 추가로 감소시키기 위해서 약제 구획에 뒷면 시트와 동일한 적층된 재질의 제3 시트를 약제 구획의 영역에 앞면 시트에 걸쳐서 박리가능하게 부가한다. 이 적층된 재질의 제3 시트는 약제 구획을 덮는 크기로 뒷면 시트와 함께 약제 구획을 둘러싸는 증기 불투과성의 포장을 형성한다.

그러나 일단 증기 불투과성 제3 시트가 약제 구획에서 박리되면, 약제 구획은 더 이상 포장되지 않고 따라서 대기중의 증기가 투과하기 쉽게 된다. 따라서, 회석제의 증기는 회석제 구획에서 이들을 분리시키고 있는 박리가능한 시일의 재질을 통해서 약제 구획으로 이동할 수 있게 된다. 증기 불투과성의 포장은 일반적으로 병원의 구매 검사 과정에서 약제 구획에서 박리되기 때문에, 장기간의 저장은 문제가 있다. 약제가 액체인 경우에는 수증기에 의해 변성될 우려가 매우 높으므로 증기 불투과성 포장이 제거된 용기의 저장 수명은 수일 이내가 된다.

액상 약제 및 회석액의 2가지 성분의 혼합물을 위한 용기는 용기를 손으로 쥐어서 발생하는 내부 수압 또는 단단한 표면으로 용기를 떨어뜨려서 발생하게 될 수 있는 충격에 매우 민감하다. 내부 수압이 발생하는 경우 회석액 구획과 약제 구획을 분리시키는 박리가능하거나 파열되기 쉬운 시일 또는 외부 구획에서 약제를 분리하는 시일이 부주의하게 박리되어서, 용기내의 2가지 성분이 성급하게 혼합되거나 액상 약제의 덩어리가 구획의 출구로 들어가게 할 수 있다.

여러 가지 종래의 다중구획 용기에는 파열되기 쉬운 또는 박리가능한 시일이 사용되어 약제 구획과 회석제 구획을 나누어서 성분 중 일부가 혼합 전에 부주의하게 방출되는 것을 방지하게 된다. 이러한 단순한 시일은 폭 방향으로 용기를 가로질러서 형성되고, 일반적으로 전체 시일에 걸쳐서 균일한 단면 두께와 길이를 가진다. 시일을 파열시키기 위해서 용기를 조작하면 투여되기 전에 약제와 회석제가 혼합되고, 시일의 일부가 파열되자마자 시일에 대한 회석액의 기계적 압력이 감소된다. 회석제는 이후 약제의 구획에 유입되게 된다. 선상의 시일의 부분적인 파열은 회석제 구획의 액상 성분이 약제로 모두 운반되도록 하는 것은 아니다. 다량의 회석제는 회석제 구획에 남아 있고, 구획의 측벽, 및 시일의 좌측 및 우측 말단으로 한정된 코너에 갇히게 된다. 이러한 부분적인 파열은 약제와 회석제를 불완전한 혼합을 초래하여 혼합된 산물이 환자에게 불완전하게 투여되도록 한다.

또한, 약제가 액상인 경우에는, 출구 구획과 액상 약제를 분리하는 박리가능한 시일이 우선적으로 파열되어서 시일은 회석제 구획으로부터 액상 약제는 여전히 분리되어 있을 수 있다. 따라서 정맥투여용 세트 드럭 스파이크(IV set drug spike)에 의해서 세트 포트를 구멍내었을 경우, 액상 약제의 회석되지 않은 부분이 출구 구획에 존재하여 상대적으로 회석되지 않은 약제의 덩어리가 IV 라인으로 유입되어 환자에게 전달될 수 있다. 이러한 상황에서 환자의 위험을 최소화시킬 수가 없다.

따라서 내용물을 완전하게 혼합시키기 위해서 용기의 길이 전체를 실질적으로 완전하게 파열시키고, 용기내의 2가지 성분이 실질적으로 혼합된 후에야 출구 구획에 있는 시일이 파열되는 것을 보장하는 약제 구획과 회석제 구획 사이가 우선적으로 파열되도록 구성되는 구획을 나누는 박리가능한 시일을 제공하기 위해서, 하나의 용기에 회석액과 약제의 저장을 위

한 다중구획을 가진 IV 용기를 제공하는 것이 바람직하다. 상기 시일 구성은 약제 덩어리의 형성에 대한 우려를 최소화하는 동시에, 최종적으로 혼합된 산물의 총 함량이 투여되도록 할 것이다. 따라서 혼합 전에 성분중 일부가 부주의하게 투여되는 것을 방지하는 용기의 구조가 바람직하다. 용기에 부적절한 기계적인 조작이 발생된 경우에 용기의 구성은 희석되지 않은 액상 약제가 부주의하게 환자에 투여되는 것을 방지하여야만 한다. 용기는 또한 병원의 제약부에서 용기를 제공받은 후 저장하고 투여하기 전에 성분의 상태를 확인할 수 있어야만 한다.

희석제가 에멀전, 리포솜 등과 같은 2성분의 혼합물의 활성의 제약학적 성분인 경우에 용기에는 액체로 완전히 충전되어서 희석제 구획에 가스상의 헤드 공간이 없는 것이 더욱 바람직하다. 예를 들면 에멀전 및 리포솜은 특히 성분이 효과가 없어지는 지점까지 변성할 수 있는 슬로싱(sloshing)에 민감하다.

용기가 이들 물질로 완전히 충전되면, 형성된 필름웹은 통상적으로 측정된 액체가 도입되는 용량만큼 건조 질소 및 여과된 공기 분출물과 함께 분출(blown) 개방된다. 종종 상기 용기에 담기 용량의 액체는 1/100 부내에서 조절되어야만 한다. 용기를 액체로 충전한 후에 여과된 공기 또는 질소를 용기로부터 배출시키는 것은 매우 어렵다. 공기가 충전 포트(fill port)를 통해 배출되지만 액체의 일부까지 빠져나가지 않을 때까지 용기벽을 서서히 눌러주어야만 한다.

이러한 방법이 가스상의 헤드 공간을 감소시키는 데 어느 정도까지 효과적이지만, 충전 단계에 드는 시간이 현저하게 증가되고 최종 산물 부피가 결과적으로 감소된다. 또한 충전 장치는 추가의 단계를 포함하고 이 단계를 효과적으로 만들기 위해 추가적으로 값비싸고 복잡한 장치를 포함하여야만 한다.

따라서 추가의 공정 및 별도의 장치 없이, 충전 단계동안 형성된 헤드 공간이 최종 제품에서 실질적으로 제거되는 방법으로 용기가 충전되어 제조되는 것이 바람직하다.

### 발명의 상세한 설명

#### (본 발명의 개요)

본 발명은 용기의 외부에 손으로 가하는 압력에 의해서 파열될 수 있는 선택적으로 박리가 가능한 시일에 의해서 분리되는 다중구획을 가지는 용기를 제공한다. 이 용기는 2장의 유연한 적층물의 시트의 가장자리를 서로 밀봉하여 형성된다. 용기 내에서 분리된 구획은 바람직하게 박리가 가능한 가열시일에 의해 형성된다. 본 발명의 제1 실시예에서는 2개의 구획이 하나의 용기에 형성되어 있는 것으로, 제1 구획에는 희석액이 포함되어 있고, 제2 구획에는 상기 희석액과 혼합되는 액상 약제가 포함되어 있고, 제3 구획에는 혼합된 약제 용액이 투여되는 출구 구획이 있다.

본 발명의 하나의 특징에서 선택적으로 박리가 가능한 시일은 여러 가지 폭으로 이루어져 있어서 희석제 구획과 약제 구획 사이를 나누는 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일은 용기를 조작하여 발생하는 유압에 반응하여 우선적으로 파열될 것이다. 상기 유압이 희석제 구획에서 발생한 것인지 또는 약제의 구획에서 발생한 것인지는 상관이 없다. 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일은 실질적으로 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일보다 폭이 넓은 것으로 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일이 개방되어서 희석제와 약제가 혼합될 때까지 파열이 방지된다. 본 발명의 일 실시예에서는 제1 및 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일은 실질적으로 직각의 구조를 가지고 구획을 가로질러서 연장되어서 어느 한쪽 변에 있는 영구적인 시일과 겹쳐진다.

본 발명의 다른 특징에서는 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일은 복합 곡선(compound curve)을 형성하지만 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일은 용기의 영구적인 가장자리의 2개의 변을 연결하여 실질적으로 직각의 형상을 이룬다. 제1 및 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일은 각각 폭의 크기에 의해서 특정된다. 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일의 폭은 실질적으로 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일의 폭보다 작다. 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일의 복합곡선은 희석제 구획의 방향으로 볼록한 형상을 가지는 변곡점에 의해 특징을 가지는 적어도 하나의 응력집중부(stress riser)를 한정한다. 또한 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일은 약제 구획의 방향으로 볼록한 형상을 가지는 변곡점으로 특징되는 적어도 하나의 제2 응력집중부를 포함한다. 응력집중부의 변곡점은 수압에 반응하여 제1 시일이 우선적으로 파열되는 개시점이다. 파열은 수압이 발생하는 구획의 방향을 향한 응력집중부의 변곡점에서 시작된다.

본 발명의 특징에서는 희석제 구획과 출구 구획사이에 압력 균등화 채널이 형성되어 희석액이 약제 구획의 3개의 변에 접하여 유동할 수 있다. 압력 균등화 채널은 출구 구획과 희석제 구획 사이의  $\Delta P$ 의 균등화를 유지하도록 하여 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일은 유압에 의해서 파열될 수 있다. 또한, 안전 시일은 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일과 용기의 출구 포트 사이에 형성되어서 액상 약제가 희석제와 혼합되기 않고 투여되지 않도록 안전성을 위한 부가적인 성분으로 제공된다.

본 발명의 부가적인 실시예에서 가요성 용기는 액상 약제의 연합된 저장 및 투여를 위한 것으로 요동(turbulence)에 민감할 수 있다. 가요성 용기는 앞면 시트와 뒷면 시트가 공통의 가장자리를 따라 연결되는 구조를 가진다. 박리가 가능한 시일은 앞면과 뒷면 시트의 공통적인 가장자리의 2개의 변 사이를 연결하여 액상 약물 구획과 희석액 구획 사이를 분리시킨다. 약물 구획이 요동(turbulence)하기 쉬운 액체로 충전되고 헤드 공간은 헬름과 같은 저분자량의 가스의 분사에 의해서 조정된다. 용기가 충전되고 저분자량의 가스가 도입된 후에 약물 구획은 밀봉된다. 저분자량의 가스와 대기의 선택적인 투과성은 저분자량의 가스가 용기의 헤드 공간에서 동량의 공기의 대체 없이 제거되어서 결과적으로 약물 함량에 영향을 미치지 않고도 헤드 공간을 감소시키게 되는 것이다.

본 발명의 실시예의 다른 특징에서는 출구 구획에 공기 또는 질소와 같은 다량의 제2 가스가 포함되어 용기를 손으로 조작하여 박리가 가능한 시일이 파열되는 경우 상기 제2 가스는 액상 약제의 수면으로 올라와서 메니스커스(meniscus)를 형성한다. 이 메니스커스는 약제 구획에서 약제의 유동부가 용기 재질에 형성된 눈금에 대해서 시각적으로 검증되도록 한다.

### 도면의 간단한 설명

본 발명의 상기 및 기타 특징, 및 장점은 이하의 상세한 설명, 첨부한 청구의 범위 및 도면을 참고로 하여 보다 충분히 이해될 수 있을 것이다.

도 1은 본 발명에 따라 제공된 용기의 예시적인 실시예의 개략적인 정면도로, 구획의 구조를 보여주는 도면.

도 2는 용기를 형성하는 가요성 시트를 보여주는 도 1의 라인 2-2를 따르는 개략적인 단면도로, 용기에 형성된 가요성 시트층의 두께를 확대하여 나타내는 도면.

도 3은 도 2의 라인 3-3을 따르는 개략적인 단편의 단면도로, 본 발명의 용기의 제1 실시예의 가요성 시트의 구조를 나타내는 도면.

도 4는 본 발명의 제1 실시예의 가요성 시트의 구조의 개략적인 단편의 단면도로, 선택적으로 투명한 고도의 배리어 중간 필름을 나타내는 도면.

도 5는 본 발명의 용기의 제2 실시예의 가요성 시트의 적층 구조를 나타내는 개략적인 단편의 단면도로, 선택적으로 투명한 고도의 배리어의 중간 필름을 나타내는 도면.

도 6은 혼합하여 사용하기 전에 액상 약제를 관찰하기 위해 제거되는 박리가 가능한 약제 구획 커버를 나타내는 개략적인 도면.

도 7은 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일에 대해서 용기를 조작하여 희석제와 약제를 혼합하는 방법을 설명하는 개략적인 절단 단면(cut-away)을 보여주는 도면.

도 8은 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일에 대해서 용기를 조작하여 희석제와 약제를 분배하는 방법을 설명하는 개략적인 절단 단면을 보여주는 도면.

도 9는 본 발명에 따라 제공된 용기의 다른 실시예의 개략적인 정면도로, 선택적으로 파열가능한 시일을 나타내는 도면.

도 10은 개시점을 가지는 선택적으로 박리가 가능한 시일의 추가적인 실시예를 나타내는 개략적인 정면도.

도 11은 특정 개시점 및 압력 균등화 유동 통로를 가지는 선택적으로 박리가 가능한 시일의 추가적인 실시예를 나타내는 용기의 개략적인 정면도.

도 12는 액상 약제의 덩어리가 투여 방출되는 것을 방지하기 위한 안전 시일을 가진 선택적으로 박리가 가능한 시일의 추가적인 실시예를 나타내는 본 발명에 따르는 용기의 개략적인 정면도.

도 13은 실제로 감소된 헤드 공간을 가지고 액체가 충전된 본 발명에 따르는 용기의 개략적인 정면도.

도 14는 본 발명에 따르는 용기의 일 실시예에서의 무균적인 충전 및 헤드 공간을 감소하는 공정을 나타내는 예시적인 순서도.

**실시예**

도 1 및 2는 각각 본 발명의 특징에 따라 제조된 가요성 살균 용기(10)의 개략적인 정면 및 단면도를 각각 도시하고 있는 것이다. 비록 용기가 모든 방향에서 관찰될 수 있지만, 각각 상대적인 용기의 구획의 위치를 설명하기 위해서 도 1 및 2의 방향을 참조하여 설명할 것이다. 용기(10)는 앞면 시트(12) 및 뒷면 시트(14)(도 2에만 도시됨)로 이루어졌다. 앞면과 뒷면의 시트는 이하에서 상세하게 설명될 유연한 재질의 다층 적층물 또는 유연한 재질의 단일층으로 구성될 것이다. 용기를 형성하는 시트는 별도로 제조되어서, 용기의 전체 가장자리를 따라 형성된 가장자리 시일(16)을 따라 공통의 가장자리로 밀봉될 수 있다. 상기 가장자리 시일은 구성 및 폭이 변경될 수 있다. 도 1의 상부의 시일부(16a) 및 바닥의 시일부(16b)에 도시된 바와 같은 패턴의 시일은 의료종사자에게 용기를 취급하도록 하는 손잡이 영역을 제공하고, 용기가 예를 들면 TV 스탠드와 같은 곳에 부착되도록 하는 것이다. 또한 앞면 및 뒷면 시트는 접히거나 가열시일에 의해서 용기 필름의 랩핑된 부분의 가장자리로 연장하여 함께 밀봉될 수 있는 단일 필름 시트로부터 형성될 수 있다. 그러나 형성된 밀봉 시트는 본 명세서에서 용기의 "셸(shell)" 또는 "바디(body)"로 칭하여 질 것이다.

실시예에서 용기는 각각 살균된 상부 구획(18), 중간 구획(20) 및 하부 구획(22)의 3개의 별도 구획으로 분리된다. 상부 및 중간 구획(18 및 20)은 제1 선택적으로 박리가능한 시일(24)에 의해 서로 분리되나 중간 및 하부 구획(20 및 22)은 제2 선택적으로 박리가능한 시일(26)에 의해서 서로 분리된다. 박리가능한 시일(24 및 26)은 용기의 2개의 변, 즉 용기의 영구적인 가장자리 시일의 우측변(10a)에서 용기의 영구적인 가장자리 시일의 좌측변(10b)까지 연결되도록 연장되어 있다. 박리가능한 시일(24 및 26)은 시일 영역에서 함께 앞면과 뒷면 시트의 내부를 연결시킨다. 본 명세서에서 사용되는 용어로 "박리가능한" 시일은 용기의 정상적인 취급이 허용되도록 충분한 내구성을 가지지만 용기를 손으로 조작하여 발생된 수압에 의해서 시일의 영역의 뒷면 시트와 앞면 시트가 분리되어 박리개방되어서, 용기의 내용물이 혼합되고 투여되는 것을 가능하게 하는 시일을 의미한다. 박리가능한 시일은 앞면과 뒷면 시트의 내부면이 접촉하는 곳에 존재하는 폴리머 물질을 함께 용융시켜서 형성된다. 이 시일은 열과 압력을 시일 영역마다 다른 시간, 온도 및 압력으로 가하여 가열밀봉 처리하여 얻어진다. 상기 처리는 이하에서 상세하게 설명할 것이다. 반대로, 가장자리 시일(16)은 "박리가능한" 시일보다 현저하게 견고한 것으로 박리가능한 시일을 분리시키는 수압에 의해서는 파열되지 않을 것이다. 각 박리가능한 시일(24 및 26)은 개별적으로 구성되어서 액상 약제 및 희석액이 우선적으로 혼합되고 나서 혼합된 성분이 투여되도록 하는 방식으로 박리 개방된다.

본 발명의 용기(10)의 통상적인 사용법으로는, 상부 구획(18)에는 희석액을 충전하고, 중간 구획(20)에는 통상적으로 액체 형태의 약제를 충전한다. 하부 구획(22)은 출구 포트(30)를 위한 안전 경계면으로 작용하고 용기가 사용될 때까지 빈 공간으로 되어 있다. 출구 포트(30)는 아래로 연장되어서 표준의 정맥투여장치에 부착되는 구조의 바디부(38) 및 노즐(40)을 포함한다. 캡(도시되지 않음)이 노즐을 덮어서 살균성을 유지하기 위해서 제공된다. 캡은 IV 세트를 출구 포트에 연결하기 직전에 제거된다. 리브(39)는 용기에 IV 세트를 부착하는 경우 쉽게 질 수 있는 표면을 제공하기 위해서 출구 포트(30)의 바디부(38)에 서로 이간되어 제공된다. 도시된 실시예에서는 4개의 리브(39)가 바디부(38)의 원주에 대해서 등간격으로 떨어져서 위치하고 바디부의 길이방향으로 연장된다. 4개의 길이방향의 리브가 설명되었지만 당업자라면 여러 가지 표면 관절이 접는 것을 용이하게 하기 위한 포트가 될 수 있는지는 잘 인지하고 있을 것이다. 상기 관절에는 바디부의 표면에 원주의 리브, 관통 리브, 마디 또는 평행선의 리브 등을 포함할 수 있다.

용기의 앞면 및 뒷면 시트에 사용된 재질은 용기 내에 저장하고자 하는 물질에 따라 선택된다. 바람직하게는 적어도 하나의 시트는 투명하여 용기의 내용물을 시각적으로 관찰하고 용액내의 용액의 함량이 투여되는 동안 시각적으로 관찰될 수 있어야 한다. 투명 시트를 제조하기 위한 적합한 원료로는 통상 단일층 및 다층 적층된 폴리머 필름이다.

특히, 단일층 또는 다층 적층된 폴리머 필름으로 구성되는 지에 상관없이 앞면 시트(12) 및 뒷면 시트(14)를 구성하는 재질은 이들의 투명성에 따라 선택된다. 종래의 폴리비닐클로라이드(PVC) 용기의 재질은 일반적으로 불투명하기 때문에 용기의 내부를 적절하게 관찰하는 것이 어렵고 미립자 물질이 존재하는지 또는 용기내의 용액의 함량을 판단하는 것을 어렵게 만든다. 이것은 약물을 정맥내로 투여하는 경우 매우 위험할 수 있다. 간호사 또는 의료인이 간단하게 의학 용기로부터 투여되는 모든 약물에 미립자 물질이 없는지를 확인하도록 하는 것은 필수적인 것이다.

본 발명의 용기의 제1 실시예에서는 도 3의 개략적인 단편의 단면도에서 도시된 바와 같이, 앞면 시트(12)는 투명한 단일층의 열가소성 폴리머 필름(44)으로 이루어져있다. 실시예에서, 투명필름(44)에는 미합중국 텍사스주 Deerpa가 소재의 Fina Oil and Chemical Company에서 Z9450으로 시판되는 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머 80중량% 및 Shell

Chemical Corporation에서 G1652로 시판되는 상표명 KRATON™의 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 열가소성 탄성체 20 중량%의 혼합물을 포함한다. G1652 열가소성 탄성체는 고무상의 폴리(에틸렌-부틸렌) 매트릭스 내에 폴리스티렌 도메인(중말 블록)을 가진 2가지 상의 폴리머이고, 통상 조각 형태(crumb form)로 제공된다. Z9450 코폴리머 수지와 G1652 열가소성 탄성체의 펠릿을 고속 전단 혼합기에서 80 중량%/20 중량%의 비율로 혼합하고 혼합물을 재펠릿화하여 필름을 제조한다. G1652 크럼브(crumb)를 고속 전단 혼합기에서 컴파운딩하는 것은 온도를 상승시켜서 경화가 발생하므로 온도를 약 500°F 이상으로 상승하도록 하여서는 안 된다. 결과적으로 투명 필름(44)은 시판되는 압출성형장치에서 혼합된 펠릿으로부터 형성된다. 앞면 시트(12)에 포함되는 투명 폴리머 필름(44)은 용기의 용도 및 특정 용도에 요구되는 내구성에 따라서 다양한 두께로 구성된다. 앞면 시트(12)를 포함하는 재질의 적합한 두께는 약 3 내지 약 15 밀의 범위가 될 것이지만 도시된 용기의 실시예에서 앞면 시트를 가진 투명 폴리머 필름(44)은 약 12 밀의 두께인 것이 바람직하다.

투명 폴리머 필름(44)을 형성하기 위해서 선택된 복합체 원료가 이들의 투명성에 따라 선택되지만 필름은 특히 용기(10)의 "박리가능한" 시일 및 영구적인 가장자리 시일을 모두 형성하기에 적합한 것이다. 이하에서 상세하게 설명할 것이지만, 본 발명에 따르는 80:20 필름은 원료의 성질 및 박리가능한 시일을 형성하는 능력에 영향을 미치지 않고도 저온에서는 박리가능한 시일 및 고온에서는 영구적인 시일을 형성하는 것을 가능하게 한다.

회석제 및 약제의 일련의 연합을 위해서, 뒷면 시트(14)는 앞면 시트(12)와 동일한 단일층 조성물 및 구조로 형성될 수 있다. 또한, 수분 및 광이 투과하지 못하는 층을 포함하여 충전된 용기의 저장수명을 연장시킬 수 있는 다층 필름은 뒷면 시트의 구성을 위한 바람직한 필름이다. 도 3에 도시된 용기의 실시예에서는 3층의 적층된 뒷면 시트(14)가 2가지 성분(혼합되지 않은 액상 약제 및 회석액)의 효능 및 활성을 유지하기 위해서 광 및 수증기를 투과시키지 않기 때문에 충전된 용기의 저장수명을 연장하므로 바람직하게 사용된다.

실시예에서, 뒷면 시트(14)는 내부에 접한 면에 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머와 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 열가소성 탄성체의 80 중량%/20 중량%의 혼합물로 이루어진 내부의 시일층(46)을 약 3 내지 6 밀(80:20 필름)의 두께로 포함한다. 일 실시예에서 내부 시일 층(80:20 필름층)(46)은 6 밀의 두께의 조성물로, 적합한 투명 접착제(48)에 의해서 약 0.7 내지 1.3 밀, 바람직하게는 약 1.0밀의 고도의 배리어 알루미늄 포일(50)에 결합된다. 외부의 고용점 층(54)이 뒷면 시트의 외부로 접한 면에 제공되어 고도의 배리어 알루미늄 포일층(50)과 적합한 투명 접착제(52)에 의해서 결합된다. 도 3의 실시예에서, 내부 접착제(48)는 미합중국 노스캐롤라이나주의 Cary소재의 Liofol Company사에서 TYCEL 7909로 시판되는 변성된 지방족 폴리에스테르 폴리우레탄 접착제를 포함한다. 외부 접착제(52)는 미합중국 노스캐롤라이나주의 Cary소재의 Liofol Company사에서 TYCEL 7900으로 시판되는 변성된 방향족 폴리에스테르 폴리우레탄 접착제를 포함한다. 상기 내부 접착제층(48)에 포함되는 지방족 접착제는 또한 외부 접착층(52)으로 사용될 수도 있지만 반대의 경우는 안 된다. 방향족 접착층(52)은 지방족 접착제보다 강한 결합력을 제공하지만 80:20 필름층을 통해서 극히 바람직하지 않은 방향족 화합물을 회석액 또는 액상 약제 중 하나로 도입시킬 가능성을 가진다. 따라서, 사용된다면 알루미늄 포일층(50)이 접착층과 용기의 내부사이에 배리어로 삽입되는 경우에만 방향족 접착층(52)이 사용된다. 알루미늄 포일층(50)은 미합중국 켄터키주 Louisville 소재의 Alcan Rolled Products Company사의 ALCAN 1145와 같은 시판되고 있는 1.0 밀의 알루미늄 포일로 구성되는 것이 바람직하다.

알루미늄 포일층(50)이 뒷면 시트의 외부층으로 노출되어 있는 경우, 가장자리의 시일 및 박리가능한 시일 모두를 형성하는데 사용되는 가열밀봉 처리는 포일층에 손상을 가하고 배리어로 제공되는 특성 및 능력을 저하시킬 수 있을 것이다. 상대적으로 고용점의 폴리머로 이루어진 고온의 외부층(54)은 포일층과 가열 시일장치의 고온 플레튼(platen)과 포일층 사이의 직접적인 접촉을 방지하여 알루미늄에 대한 보호층으로 작용한다. 또한, 고온의 외부층(54)은 재질이 시일 형성 처리 동안 사용되는 온도의 가열시일 플레튼에 의해 용융되고 늘어붙지 않기 때문에 가열시일 이형층(몰드 이형층이라고도 칭함)으로 작용한다. 따라서 압력과 온도는 플레튼에 특별한 코팅을 할 필요 없이 용기의 외부에 적용될 수 있다.

고온의 외부층(54)은 Rhone-Poulanc사로부터 TERPHANE 10.21으로 시판되는 약 0.4 내지 약 0.6 밀의 두께를 가지는 폴리에틸렌 테레프탈레이트이다. 도시된 실시예에서는 다층의 적층필름(14)의 두께는 고온의 외부 폴리에스테르층(54)이 약 0.48 밀이고, 고도의 배리어 알루미늄 포일층(50)이 약 1.0밀이고 80:20 내부시일층 필름(46)이 약 6.0밀인 것이 바람직하다. 박리가능한 시일의 최적의 성능을 제공하는 앞면 및 뒷면 시트의 바람직한 재질은 각 시트의 계면 시일층이 80:20 필름을 포함하는 것이라는 것을 발견하였다. 또한, 앞면 및 뒷면 시트의 내부에 접한 시일층은 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머 및 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 열가소성 탄성체 혼합물을 다른 함량 비율로 포함할 수도 있다. 사용된 상대적인 비율은 특정 의학용기, 시일 형성 처리의 온도 및 압력 변수와 관련된 용도를 충족시키는 다양한 시일의 특성에 따를 것이다. 본 발명의 용기(10)의 셀의 앞면 및 뒷면 시트의 구성에 유용한 가요성 필름의 다른 형태 및 양 시트에서 내부로 접하는 시일층의 다른 형태는 본 명세서에서 인용되고 있는 미합중국 특허 제4,803,102호, 제4,910,085호, 제5,176,634호, 및 제5,462,526호에 개시되어 있다.

약제가 수증기에 의한 오염 또는 가시광선 또는 UV부의 방사에 의해서 유발되는 변성에 민감한 경우, 용기(10)의 중간(약제) 구획(20)을 추가로 보호하는 것이 바람직하다. 이러한 부가적인 보호는 약제 구획의 전면을 포함하는 필름을 통한 수분, 산소, 및/또는 광 전달을 방지하기 하도록 약제를 둘러싸는 포장물을 형성하여 변성으로부터 약제를 보호한다. 상기 부가적인 보호는 의학적인 약효의 손실없이 상당 시간동안 용기(10)의 보관을 허용한다.

특히 도 2 및 3을 참조로 하면, 고도의 배리어 특성을 가지는 불투명한 필름(55)이 중간 또는 의약 구획(20)을 덮도록 사용된다. 불투명 필름(55)은 수증기 및 유리 산소가 약제 구획으로 투과하는 것에 대한 배리어로 사용되고, 실시예에서는 고도의 배리어의 알루미늄 포일층을 포함하는 다층 적층 구조물을 포함한다. 불투명한 알루미늄 포일 적층물의 사용은 중간 구획(20)에 포함된 약제가 가시광선 및 UV 방사에 노출되어서 변성되는 것을 방지하는데 도움이 된다. 따라서 본 발명의 실시예에서 보호필름(55) 및 뒷면 시트(14)에 모두 포함되는 불투명한 알루미늄 포일은 약제 구획을 덮어서 UV 비가시광선이 어느 방향에서도 약제 구획(20)으로 투과되는 것을 방지한다.

고도의 배리어 보호필름(55)의 내부로 향하는 표면에 내부 시일층(56)이 구성되는 다층 적층물이다. 실시예에서 시일층(56)은 Dupont Chemical Company사로부터 APPEEL1181로 시판되는 변성된 에틸렌비닐아세테이트 폴리머를 포함하는 연성의 공압출성형된 코팅 수지로, 약 0.2 밀 내지 약 0.4 밀의 두께를 제공한다. ALCAN 1145와 같은 알루미늄 포일층은 약 0.7 내지 1.3 밀, 바람직하게는 약 1.0 밀의 두께를 가진 것으로 적합한 투명 접착제(57)에 의해서 내부 시일층(56)에 접촉된다. TERPHANE 10.21과 같은 약 0.48밀의 두께를 가진 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET) 필름을 포함하는 외부의 가열시일 이형층(60)은 고도의 배리어 보호층(55)의 외부로 향한 면을 형성한다. 가열시일 이형층(60)은 적합한 투명 접착제(59)에 의해 알루미늄 포일층(58)에 결합된다. 본 발명의 실시예의 접착층(57 및 59)은 Liofol Company사로부터 TYCEL 7909로 시판되는 변성된 지방족 폴리에스테르 폴리우레탄 접착제를 포함한다. 또는, 외부 투명 접착제(59)는 Liofol Company사로부터 TYCEL 7900로 시판되는 변성된 방향족 폴리에스테르 폴리우레탄 접착제를 포함할 수 있다. 방향족 화합물이 희석액 또는 액상 약제 중 하나에 용해될 수 있는 부수적인 위험 때문에 방향족 접착제는 알루미늄 포일층의 외부에만 사용된다. 내부 접착층(57)은 지방족 접착제를 포함하는 것이 바람직하다.

고도의 배리어 보호층(55)의 내부 시일층(56)은 공압출 코팅되는 수지이기 때문에 다수의 다른 물질을 적용하는 경우 광범위한 온도 범위에 걸쳐서 박리가능한 시일을 형성할 수 있다. 공압출 코팅된 수지를 형성시킬 수 있는 원료로는 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌(ABS), 고밀도 폴리에틸렌(HDPE), 고충격 폴리스티렌(HIPS), 폴리프로필렌(PP), 폴리스티렌(PS), 폴리비닐클로라이드(PVC) 및 용기의 앞면 시트(12)에 포함된 80:20 필름을 포함한다.

바람직하게 고도의 배리어 보호필름(55)은 사용 전에 용기(10)로부터 제거가능(박리가능 또는 분리가능)하여 약제 구획(20)내의 약제의 상태를 시각적으로 검사할 수 있도록 하는 것이다. 도 1에서 잘 도시된 실시예에서 보호필름(55)은 보호필름(55)을 투명 앞면 시트(12)로부터 박리시키기 위해서 손에 질 수 있는 연장탭(62)을 포함한다. 이로 인해서 약제 구획(20)의 내용물은 시각적 관찰되도록 노출된다.

도 1을 참조하여 이해될 수 있는 바와 같이, 고도의 배리어 보호필름(55)은 이들 사이에 시일을 형성하여 필름의 전 표면에 걸쳐서 용기에 부착되지 않는다: 이보다는 필름은 표면적의 일부만 하부 재질에 부착된다. 하부 물질에 부착되지 않는 고도의 배리어 보호필름(55)의 부분은 일반적으로 원형의 돌출된 덩플들(51)의 배열 및 패턴을 한정한다. 상기 덩플들은 사각형으로 배열된 홀들이 절삭된 가열시일 바가 남기는 잔류물이다. 가열시일 바가 고도의 배리어 보호층(55)의 표면에 압압되면, 가열시일 바와 접촉하는 면에만 가열시일이 되고 가열시일 바가 접촉되지 않은 영역에는 가열시일되지 않는다. 가열에 의한 처리가 진행되는 동안 압력이 적용되기 때문에, 고도의 배리어 보호필름(55)은 가열시일 헤드와는 역상을 가지므로 돌출된 덩플된 표면은 돌출된다. 덩플들(51)은 고도의 배리어 보호필름(55)이 적합하게 의료용기의 하부재질(앞면 시트)에 밀봉되지만 동시에 과도한 힘을 가하지 않고도 필름(55)을 쉽게 제거하도록 한다. 보호층(55) 전체가 용기의 표면에 가열시일된다면 상대적으로 강한 결합이 생성되어서 이것을 완전히 제거하기 위해서 요구되는 힘의 크기는 소망보다 클 것이다. 시일의 표면적을 감소시켜서 작은 힘(시일 면적에 비해)이 알루미늄 스트립을 제거하는데 필요하다. 상기 설명에서 알 수 있는 바와 같이, 알루미늄 스트립을 제거하는데 필요한 힘의 크기는 필름(55)에 형성된 덩플들(도 1의 51)의 개수와 반비례한다. 의학용기의 용도에 따라서 용이하게 제거가능한 고도의 배리어 보호층은 가열시일 처리 동안 층에 형성된 덩플의 개수를 늘리거나 줄여서 어렵게 또는 쉽게 제거된다. 그러나 고도의 배리어 필름(55)은 탭(62)을 제외하고 전체 가장자리가 용기에 가열 시일되어 있다는 것을 주지되어 있다. 고도의 배리어 필름(55) 둘레의 가장자리 시일을 형성하는 것은 약제 구획(20)에 대한 필름의 배리어를 보장한다.

실제로, 충전된 용기는 병원의 제약부에서 제공받아 실제로 사용되는 필요한 시간 동안 저장하게 된다. 통상적으로 투여 전에 약사는 내용물의 상태를 시각적으로 확인하기 위해서 고도의 배리어 포일층(55)을 용기의 표면으로부터 제거하여 약제 구획(20)을 노출한다. 용기가 이때 바로 사용되지 않는다면 제약부로 되돌려져서 다음 필요할 때에 투여되는 것이다.

약제 구획(20)에서 박리가능한 고도의 배리어 보호필름(55)을 제거하면, 약제구획의 내용물은 수분, 광 및 투과가능한 산소에 의해 변성되기 쉽다. 본 발명에 따르는 충전된 용기는 고도의 배리어 보호필름이 약제 구획에서 제거된 이후부터 사용 전까지 30일 이내의 기간동안 수분 및 유리 산소에 의한 노출에 의한 약제의 심각한 변성 없이도 저장될 수 있다. 따라서, 본 발명의 일 실시예에서는 도 4에 도시된 바와 같이 투명한 고도의 배리어 중간 적층필름(64)이 고도의 배리어 알루미늄 포일을 포함하는 보호필름(55)과 약제 구획(20)을 포함하는 용기의 앞면 시트의 80:20 물질 사이에 선택적으로 삽입된다. 투명한 고도의 배리어 중간 필름(64)은 박리가능한 보호필름(55)이 용기로부터 제거된 후에 약제(20)의 내용물을 커버하고 보호한다. 투명한 고도의 배리어 중간 필름은 약제의 특이적 활성화에 따라 최장 30일 동안 적어도 수증기 및 산소 투과로부터 약제를 보호하는 배리어 특성을 보여준다. 즉, 불투명한 고도의 배리어 보호필름(55)과 함께 투명한 고도의 배리어 중간 필름(64)은 약제 구획에 대한 고도의 배리어 보호 포장을 형성한다.

"고도의" 배리어층으로 보호층을 특징화하는 것은 보호층이 다양한 투과 가스에 대해서 불투과적인 정도이다. 폴리머는 투과 가스, 예를 들면 산소 또는 수증기의 통과를 제한하는 정도에 따라 분류된다. 분류는 "고도의" 배리어(낮은 투과성)에서 "하등의" 배리어(높은 투과성)까지 범위를 나눌 수가 있다. 폴리머를 분리하는 분류는 통과하는 가스에 따라 다양할 것이다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 "고도의" 배리어의 용어는 수증기에 투과성에 대해 표현하는 경우에 30°C, 100% 상대습도에서 적어도 약 1.5 g/밀/m<sup>2</sup>/24시간/atm 이상의 투과성의 필름을 의미한다.

하나의 실시예에서 투명한 고도의 배리어 중간필름(64)은 유리 산소 및 수증기의 투과를 현저하게 방지하는 3중의 고도의 배리어 적층물 구조의 층을 포함하여 약제 구획의 내용물을 보호하고 2가지 성분의 용기의 저장 수명을 연장한다. 도시된 실시예에서, 중간 필름층(64)은 Mitsubishi Kasei로부터 TECH BARRIER H로 시판되는 실리카가 적층된 폴리에틸렌 테레프탈레이트(SiO<sub>x</sub> 코팅된 폴리에스테르 또는 SiO<sub>x</sub> 코팅된 PET로 칭함)의 외부층(66)을 포함한다. 고도의 배리어 보호 필름(55)의 밀봉층(56)은 중간필름(64)의 외부층(66)과 접촉하여 위치한다. Mitsubishi Kasei로부터 TECH BARRIER S로 시판되는 적층된 실리카(SiO<sub>x</sub> 코팅된) 폴리비닐알콜(PVA) 필름을 포함하는 중간층(68)은 외부층(66)과 결합된다. 내부에 접한 면에서 투명한 고도의 배리어 중간필름(64)은 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머로 형성된 내부 시일층(70)을 포함한다. 코폴리머는 다양한 비율로 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 열가소성 탄성체와 혼합될 수 있지만 100% 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머층이 바람직하다. 중간층(64)의 개별층은 서로 접착제에 의해서 결합된다. 명확한 설명을 위해서, 접착제는 도면에 도시되지 않았지만 Liofol Company사로부터 TYCEL 7909로 시판되는 변성된 폴리에스테르 폴리우레탄 적층물을 포함한다. 내부 시일층(70)은 적합한 영구적인 가열 또는 초음파 시일, 접착제 가압시일 등에 의해서 용기 앞면 시트(12)의 외부면에 견고하게 부착된다. 투명한 고도의 배리어 중간 적층물 필름(64)은 약제 구획의 전체 표면적을 커버하기 위해서 수직 또는 수평적으로 크기가 재단되고 인접한 약제 구획이 형성된 박리가능한 시일 및 영구적인 시일을 커버하기 위해서 연장된다.

용기 바디의 앞면 시트(12)에 포함되는 유연한 열가소성 재료를 사용하는 경우, 중간층(64)의 3중 적층물 구조는 약제 구획(20)의 내용물의 관찰을 허용할 정도로 실질적으로 광학적으로 투명하다. 따라서, 폴리비닐클로라이드(PVC) 및 상당히 불투명한(반투명한) 다른 유사한 물질과는 달리 본 발명의 중간층(64)은 수분 및 유리 산소 변성에 대해서 상당히 보호할 수 있는 동시에 시각적으로 투명하다.

특히, 투명한 고도의 배리어 중간물질의 적층필름(64)의 배리어 특성은 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 중밀도 폴리에틸렌(MDPE), 선상의 저밀도 폴리에틸렌(LLDPE), 에틸렌-비닐아세테이트 코폴리머(EVA) 또는 이들 폴리머의 혼합물과 같은 종래의 필름의 특성보다 용기의 기능성의 중요한 부분, 예를 들면 수분 및 산소 투과성에서 현저하게 우수한 것이다. 중간층(64)의 산소투과성은 약 10 cc/밀/m<sup>2</sup>/24시간/atm이다. 반대로, EVA 코폴리머, LDPE 및 MDPE의 산소 투과성은 각각 약 2500(EVA 5%), 8300(LDPE), 및 8500(MDPE) cc/밀/m<sup>2</sup>/24시간/atm이다. LLDPE의 산소투과성은 LDPE보다 대략 동일하거나 약간 높은 것이다. 따라서 투명한 고도의 배리어 중간층(64)의 산소 투과성은 2가지 성분의 의학용기를 구성하는데 사용되는 통상적인 폴리머의 산소 투과성보다 낮은 정도이다. 즉, 고도의 배리어 중간층(64)의 배리어 특성은 이들 용기를 구성하는데 통상적으로 사용되는 폴리머의 배리어 특성보다 여러 배 향상된 것이다.

중간층(64)의 적층 필름의 배리어 특성 때문에, 보호필름(55)을 포함하는 박리가능한 알루미늄 포일은 투여 전에 용기의 내용물의 시각적인 관찰을 위해서 약사에 의해 제거된 후, 용기는 산소 또는 수분이 약제의 변성을 유도하는 위험없이 합리적인 추가 기간동안 저장될 수 있다. 일단 보호 포일층이 제거되면 용기는 약 30일 동안의 저장 수명을 가진다. 알루미늄 포일층이 제거된 후, 투명한 고도의 배리어 적층 필름(64)을 포함하는 용기의 정확한 저장수명은 약제 구획에 포함된 약제의 수분 또는 산소 감수성에 의존한다. 상대적으로 낮은 수분 감수성을 가진 약제는 투명한 고도의 배리어 적층 필름(64)에 의해 보호되어서 실질적으로 30일 이상의 기간동안 효능을 유지할 수 있다. 또한 최고의 수분 감수성을 가진 약제는 알루미늄 포일층을 제거함에 의해 수증기에 노출되어 효능을 잃기 시작하지만, 약제 구획을 포장하는 투명한 고도의 배리어 필름의 수분 배리어 특성 때문에 약효의 손실없이 2주의 기간동안 저장될 수 있다.

중간 필름(64)은 약제 구획의 외부면에 부착되어 있는 것으로 실시예에 설명되어 있지만, 당업자는 중간층의 크기가 원한다면 약제 구획 및 희석제 구획을 커버할 정도가 될 수도 있을 것이라는 것을 잘 알 것이다. 용기의 외부면에 중간층을 부착하는 방법은 본 발명의 사상 또는 범주에서 이탈함 없이 변경될 수 있다. 중간층(64)은 적합한 접착제 및 영구적인 가열 또는 초음파 실링에 의해서 용기의 외부면에 영구적으로 고정될 수 있다. 또한, 중간필름(64)은 박리가 가능하게 만들기 위해서 가열시일의 온도 및 압력 특성을 조정하여 용기의 표면에서 제거가능하게 제공될 수도 있다. 이 경우에, 필름(64)은 불투명한 고도의 배리어 적층 필름(55)의 경우에서와 같이 용기로부터 박리될 수 있다.

실시예에서 약제는 액체의 형태로 기재되어 있다는 것을 주지해야 할 것이다. 약제는 또한 콜로이드, 결정형, 액상 농축물, 에멀전 등의 형태일 수도 있다. 또한 약제는 항생 조성물, 구토방지 조성물과 같은 건조 분말로 제공될 수도 있다. 비제한적인 예로는 세피졸린(cefizolin), 세푸록심(cefuroxime), 세포탁심(cefotaxime), 세폭시틴(cefoxitin), 암피실린, 나프실린(nafcillin), 에리트로마이신(erythromycin), 세프트리아kson(ceftriaxone), 마토클로프라마이드(마토클로프라미아드) 및 티카/클래브(ticar/clav)가 있다. 약제 구획에 약제 자체만을 충전시킬 필요는 없다. 친유성화된 혈액 분획, 혈액 인자 VIII, 인자 IX, 프로트롬빈 복합물 등과 같은 다른 의학적 조성물을 용기에서 투여하는 것이 특히 적합하다. 본 발명의 용기가 하나의 약제 구획 및 희석제 구획을 가진 것으로 기재되어 있지만, 여러 개의 희석제 및/또는 여러 개의 약제로 충전된 다중구획을 가진 용기도 본 발명에 따라 제공될 수 있다.

도 5의 개략적인 단면에서 도시되는 본 발명의 추가의 실시예에서는, 약제 구획을 커버하는 투명한 고도의 배리어 중간층의 적층 필름(도 4의 64)이 제공되어 있다.

도 2, 3, 및 4에 도시되어 있는 제1 실시예의 경우에서와 같이 도 5의 투명한 고도의 배리어 중간층의 적층 필름(71)은 중간 필름(71)에 걸쳐서 배치된 불투명한 고도의 배리어 알루미늄 포일을 포함한 보호필름(도 2 및 3의 55)과 함께 제공되어서 용기의 약제 구획을 보호할 수 있다. 따라서 불투명한 고도의 배리어 보호 필름과 함께 투명한 고도의 배리어 중간 필름(71)은 약제 구획에 걸쳐서 배치된 고도의 배리어 보호코팅을 포함한다. 이하에서 상세하게 설명되는 바와 같이 고도의 배리어 보호필름은 높은 수분 배리어층, 높은 산소 배리어층 또는 이들 모두를 포함할 수 있다. 불투명한 알루미늄 포일을 포함하는 보호필름(55)은 UV 및 가시광선이 용기의 약제 구획에 침투하는 것을 방지하기 위해서 제공된다.

일반적으로 71로 표시되는 고도의 배리어 중간층의 적층 필름은 투명한 다층 열가소성 폴리머 적층물로 이루어진다. 필름은 높은 수분 배리어 및 높은 산소 배리어 특성을 보이도록 구성된다. 도 5의 실시예에서 투명한 다층 고도의 배리어 필름(71)은 내부로 향하는 표면에 밀봉제층(72)-바람직하게는 약 3.0 밀의 두께를 가지는 100% 폴리프로필렌으로 이루어짐-을 포함한다. 산소 배리어층(74)은 활성 프라이머와 함께 시판되는 저밀도 폴리에틸렌(LDPE) 엑스트라다이트(extradite)를 포함하는 제1 결합제(76)에 의해 밀봉제층(72)에 적층된다. 제1 결합제(76)는 산소 배리어층(74)과 밀봉제층(72) 사이에 삽입된다. 이하에서 더욱 상세하게 설명될 것이지만, 여러 가지 가요성 폴리머 필름이 산소 투과에 대한 적합한 배리어를 제공할 수 있는가에 대해서 결정되었지만 다층 고도의 배리어 필름(71)의 산소 배리어층(74)은 약 0.55 밀의 필름 두께를 가진 시판하는 에틸렌비닐알콜(EVOH)로 이루어지는 것이 바람직하다.

에틸렌비닐알콜은 산소 투과성에 대한 배리어 특성에 대해 우선적으로 주목된다. 특히 산소 투과성의 배리어 수치는 에틸렌비닐아세테이트(EVA), SURLYN™, 중밀도 및 고밀도 폴리에틸렌(MDPE, HDPE)과 같은 종래의 본래의 백 필름보다 4배 큰 배리어 수치를 가진다. 그러나 산소 투과성에 대한 배리어로 고려되는 한 에틸렌비닐알콜 단독은 수증기 투과성에 대한 충분한 보호를 제공하지 않을 것이다. 따라서, 수분 배리어층(78)은 제2 저밀도 폴리에틸렌(LDPE) 결합제(80)에 의해서 에틸렌비닐알콜 산소 배리어층(74)에 적층된다. 수분 배리어(78)는 투명한 가요성 필름으로, 미합중국 버지니아주 Richmond소재의 Tredegar Company에서 MONAX 글레이드 HD로 시판되는 배향된 고밀도 폴리에틸렌(oHDPE) 폴리머이다. 결과의 복합물 배리어 구조물은 폴리에스테르(PET) 가열 밀봉된 이형층(82)(예를 들면 TERPHANE 10.21)을 외부로 향한 면에 포함하여 결과적으로 제3의 저밀도 폴리에틸렌 엑스트라다이트 결합층(84)에 의해서 수분 배리어(78)에 적층된다.

도 5와 관련된 실시예의 다층 고도의 배리어 폴리머 적층 필름(71)은 높은 산소 배리어와 수분 불투과성의 가요성 필름으로, 의약용기의 약제 구획(도 1의 20)을 커버하는 중간층(도 1의 64)을 구성하기에 적합한 것이다. 적층물을 포함하는 모든 재질은 실적으로 광학적으로 투명한 것으로 어떠한 색상을 보이지는 않는다. 따라서 도 5의 설명된 실시예의 복합체 필름은 의약 용기의 약제 구획을 커버하기에 특히 적합한 것으로 이의 내용물은 잠깐 보아서 충분히 관찰할 수 있다.

높은 투명성은 도 4의 SiO<sub>x</sub>를 포함하는 적층 필름(64)에 반대되는 것으로 도 5의 다층 적층필름(71)으로 얻을 수 있다. 특히 SiO<sub>x</sub>를 포함하는 필름은 투명하지만 약간 누런색을 띤다. 이론적으로 지지는 되지 않았지만, 다층 적층필름(71)(누런

색이 없음)이 높은 착색온도를 가지고 있다는 것이 적층 필름의 높은 투명성의 우선적인 이유가 될 것이다. 또한, SiO<sub>x</sub>를 포함하는 물질은 상대적으로 딱딱하여 부서지기 쉬운 것으로 1차 용기의 제조, 충전 및/또는 취급 동안 금이 갈 수가 있다. 고유 탄성의 부족 때문에, SiO<sub>x</sub> 필름이 초기 풋프린트(footprint)보다 1% 이상 신장되면 SiO<sub>x</sub>를 포함하는 필름의 배리어 특성은 저하된다. 만약 SiO<sub>x</sub> 필름이 탄성의 모듈에 의해서 허용된 특정 함량 이상으로 신장되면 SiO<sub>x</sub> 필름 기관은 금이 가서, 주변의 대기가 용기의 앞면 시트를 통과하여 개방된다. 또한, SiO<sub>x</sub> 필름의 배리어 특성이 필름의 표면에 걸쳐서 위치마다 다르게 되는 SiO<sub>x</sub>상을 코팅하는 기술이 적용된다. 이것은 현재 활용가능한 SiO<sub>x</sub> 스퍼터링 방법이 균일한 두께 및 밀도의 유효한 필름을 형성할 수 없기 때문이다. 이 배리어의 변이성은 통상 압출된 폴리머 물질에서 보여지는 것보다 크다. 균일한 폴리머 배리어 필름의 배리어 특성은 우선적으로 필름의 두께의 작용에 의한 것으로, 상기 필름의 두께는 제조과정동안 매우 정밀하게 조정될 수 있다.

투명한 고도의 배리어 중간필름을 위한 바람직한 재질은 산소 배리어층 및 수분 배리어층을 모두 포함할 것이다. 대체 재질로는 여러 가지 특정 용도로 적용가능한 약제 구획용 커버를 제공하는데 사용될 수 있다. 예를 들면 고도의 배리어층의 하나는 수분만의 배리어층이거나 또는 산소만의 배리어층을 포함하는 고도의 배리어 중간필름을 제공할 수 있다. 또한 고도의 배리어 중간필름은 상기에서 설명한 바와 같이 고용점 물질로 이루어져서 일정한 산소 배리어 특성을 보이는 가열밀봉된 이형층과 함께 수분 배리어 필름을 포함할 수도 있다.

표 1은 도 5의 예시적인 필름(71)을 도시하는 비제한적인 리스트로, 본 발명에 따르는 투명한 고도의 배리어의 중간층의 다양한 실시예를 제조하는데 유용한 다층 필름 또는 적층물의 4가지의 추가적인 실시예의 리스트이다. 이 리스트를 명확한 설명을 하기 위해서, oHDPE는 HD 등급의 MONAX과 같은 배향된 고밀도 폴리에틸렌을 의미하는 것이고, 폴리비닐리덴클로라이드가 코팅된 PET는 Dupont Chemical Company사에서 50M44로 시판되는 제품을 의미하는 것이고 ACLAR은 Allied Signal Corporation사에서 ULTRX 2000으로 시판되는 폴리클로로트리플루오로에틸렌 필름을 의미하는 것이다.

(표 1)

적층물층(71)의 재질	두께 (밀)	층에 대한 설명
--------------	--------	----------

1.

PET (외부 층)	0.48	가열 시일 이형층
LDPE Extradite	0.5-1	결합층
oHDPE	2	수분 배리어층
LDPE	0.5-1	결합층
EVOH	0.55	산소 배리어층
LDPE Extradite/Primer	0.5-1	결합층
폴리프로필렌 (100%) (내부층)	3	밀봉제층

2.

PET (외부 층)	0.50	가열시일 이형층
접착제		결합층
oHDPE	2	수분 배리어층
접착제		결합층
폴리프로필렌 (100%)	3	밀봉제층

3.

폴리비닐리덴 클로라이드 코팅된 PET	0.50	가열시일 이형층 및 산소 배리어층
접착제		결합층
oHDPE	2	수분 배리어
접착제		결합층
폴리프로필렌 (100%)	3	밀봉제층

4.

PET	0.48	가열시일 이형층
접착제		결합층
Acclar™	2	수분 배리어
접착제		결합층
EVOH	0.55	산소 배리어
접착제		결합층
폴리프로필렌 (100%)	3	밀봉제층

5.

폴리비닐리덴 클로라이드 코팅된 PET	0.50	가열시일 이형층 및 산소 배리어층
접착제		결합층
Alcar™	2	수분 배리어
접착제		결합층
폴리프로필렌 (100%)	3	밀봉제층

본 발명의 실시예에 따르면, 상기에서 설명된 각 다층 적층 필름은 의학용기(10)의 약제 구획을 커버하는 투명한 고도의 배리어층을 형성하기 것으로 고려된다. 바람직하게 각 용기의 뒷면 시트(14)는 도 3의 실시예와 관련되어 설명된 바와 같이 높은 수분 배리어 알루미늄 포일 및 내부로 향한 면에 50 중량%/20 중량%의 필름을 포함하는 다층 적층물로 이루어진다.

불투명한 알루미늄 포일을 포함하는 고도의 배리어 적층 필름으로 뒷면 시트(14)를 구성하는 것은 내용물을 변성시킬 수 있는 UV 및 가시광선에 의한 노출로부터 용기의 내용물을 보호하도록 한다. 실제로, 박리가 가능한 알루미늄 포일을 포함한 필름은 약제 구획을 커버하는 것으로 병원의 제약부에서 분배되기 전에 제거된다. 고도의 배리어 중간필름은 광학적으로 투명하기 때문에 노광에 대한 보호를 할 수 없게 되어 이후의 용기의 저장동안 약제 구획의 내용물이 부주의하게 UV 또는 강한 가시광선에 노출되지 않도록 관리가 행해져야만 한다. 따라서 용기 자체를 접어서 알루미늄 포일을 포함하는 필름(즉, 뒷면 시트)이 접힌 용기의 외부에 오도록 하는 것으로 UV 또는 강한 가시광선에 의한 노출로부터 약제 구획의 내용물을 보호하도록 도와준다.

**용기의 용도**

완성된 용기의 용도는 이들 제조에 사용된 필름과는 실질적으로 독립적인 것이다. 구획이 나뉘어진 용기(10)와 혼합물 시스템은 도 1 및 2에 도시된 완성된 구성으로 의료 관련자, 통상 병원의 제약부에서 제공받게 될 것이다. 도 6을 참조로 하면 용기를 사용하는 방법은 액상 약제가 알루미늄 포일을 포함하는 보호층(55)에 있는 탭(62)을 쥐고서 용기에서 보호층을 박리하면, 액상 약제를 포함하는 약제 구획(20)을 시각적으로 관찰하는 것이 가능하게 될 것이다. 약제 및 약제 구획이 정상, 즉 박리가 가능한 시일이 손상되지 않고, 액상 약제가 정상적인 함량으로 존재하고, 색상 및 투명도가 정상적인 것 등으로 확인되면, 용액은 도 7에서 도시된 바와 같이 상부의 회석제 구획(18)의 영역에서 앞면 및 뒷면의 시트를 손으로 눌러서 용기의 용액이 혼합될 수 있다. 용기를 손으로 조작하여 발생한 수력에 의한 기계적인 압력이 회석제와 약제 구획 사이의 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일을 파열시킨다(파열된 상태가 24'으로 도시됨). 또한, 혼드는 조작으로 회석액과 액상 약

제가 혼합되게 된다. 완전한 혼합이 이루어졌는지를 확인하는 것은 투명한 앞면 시트를 통해 혼합된 용액을 시각적으로 관찰하여 이루어진다. 혼합이 완료된 이후 약제 구획과 하부의 안전 구획사이의 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일은 도 8에서 도시된 바와 같이 용기의 앞면과 뒷면 시트를 다시 손으로 눌러서 용기내의 유압을 발생시켜, 상기 시일을 파열시킨다(26'으로 파열된 상태를 도시함). 혼합된 용액은 이후 출구 포트(30)를 통해 표준 IV 운반 세트를 사용하여 용기에서 투여된다.

용기(10)의 구성은 이하에서 상세하게 설명되는 바와 같이 여러 가지 수단에 의해서 출구 포트를 통한 혼합되지 않은 희석액의 전달을 방지한다. 또한 희석제 구획과 출구포트 사이의 중간구획(20)을 배열하여, 약제를 완전하게 혼합시키고 환자에게 약제를 완전하게 운반시킬 수 있는 가능성을 증가시킨다. 희석액 및 분말의 약제를 포함하는 용기에서는, 용기를 조작하여 발생한 수력이 희석액 구획의 제1 시일이 파열되고 희석액과 분말이 혼합될 때까지 약제 구획 내에 있는 분말을 통해 전달될 수 없기 때문에 희석액 구획(18)과 약제 구획(20)사이의 제1 박리가 가능한 시일이 파열되는 것은 약제 구획(20)과 하부 안전 구획(22)사이의 제2 박리가 가능한 시일의 파열 전에 이루어지는 것이 필수적으로 보장된다.

본 발명에 따르면, 액상 약제가 사용되는 경우, 희석제 구획과 약제 구획 사이의 상대적인 크기 차이와 작은 크기의 약제 구획이 큰 크기의 희석액 구획과 하부의 안전 구획 사이에 배열시킴으로써, 희석제 구획과 약제 구획 사이의 제1 시일을 파열시키는 수력이 안전 구획에 대한 제2 시일의 파열 전에 발생하는 것이 최소의 주의만으로도 가능하다는 것을 보장한다.

그러나 최악의 경우에서 액상 약제를 포함하는 약제 구획내의 충분한 수압이 발생되어 안전 구획의 제2 시일이 박리개방되는 것은 여전히 가능하다. 이러한 경우, 안전 구획에는 희석되지 않고 환자에게 투여된다면 심각한 건강상의 곤란을 초래하게 될 액상 약제의 덩어리를 포함하게 될 것이다. 따라서, 액상 약제 구획과 희석제 구획 사이의 제1 박리가 가능한 시일(24)이 우선 파열될 때까지 박리가 가능한 시일(24 및 26)이 본 발명에 따라 액상 약제 구획과 출구 구획 사이의 제2 박리가 가능한 시일이 박리되지 않도록 제조된다. 본 발명의 실시예에 따르면, 시일은 손의 압력에 반응하여 균일하고 예상가능한 반응을 제공하여 수압의 조작에 따라 시일의 전 길이에 걸쳐서 완전하게 박리개방되는 방식으로 형성된다.

도 9는 액상 약제와 희석액 사이의 혼합이 우선적으로 이루어지기 전에는 약제 구획에서 출구 구획으로 액상 활성 약제의 분출을 방지하고, 우선적으로 파열가능한 시일을 포함하는 용기의 실시예의 개략적인 정면도를 도시하고 있다. 특정 시일 구조가 2가지 성분의 의학 용기와 관련되어 사용되는 박리가 가능하거나 파열되기 쉬운 시일에 내재된 2가지의 모순되는 성능 요구를 해결하기 위해서 제공된다. 박리가 가능하거나 파열되기 쉬운 시일에 대한 첫 번째 성능 요구는 정상적인 취급동안 시일의 의도하지 않은 파열을 방지하기 위해 제품의 사용자가 시일을 파열하거나 박리하기 위해서 발생하는 힘에 대해 상대적으로 강한 저항성을 제공하는 것이다. 2번째의 성능 요구는 사용자의 조작동안 시일의 박리가 완전하게 달성되어 챔버사이를 유통하는 흐름이 막히는 것을 방지하는 것이다. 종래의 박리가 가능한 시일은 박리가 가능하거나 파열되기 쉬운 시일이 전체 길이에 대해서 불완전하게 박리될 수 있다는 한정된 가능성에 대해 주지되어 있다. 이것은 희석액, 액상 약제, 또는 혼합된 약제의 상당량이 개방되지 않은 시일 라인 부에 트랩될 수 있다는 것을 의미한다. 또한, 종래의 박리가 가능한 시일은 사용자에게 요구되는 힘이 증가되어서 시일의 개방이 불완전하게 될 가능성이 있다는 것이 주지된다. 2가지 성분의 의학 용기의 실제 사용에는 박리가 가능한 시일이 제품의 수명동안 여러 가지 충격으로부터 박리되지 않고 견디어내야 할 것을 요구한다. 그러나 상당히 큰 충격이 박리가 가능한 시일이 계속적인 파열되기 쉬운 정도로 제품에 가해질 수도 있다. 예측 불가능한 시일 파열의 위험을 감소시키기 위해서, 효과적인 2가지 성분의 의학 용기는 박리가 가능한 시일은 가장 큰 부주의한 충격에도 견딜 수 있을 정도로 강하지만 의도된 조작에 의한 압력에 대해서 완전하게 작용하도록 구성되어야만 한다.

따라서, 도 9에서 도시된 선택적으로 박리가 가능한 시일(80 및 82)은 2개의 구획에 따라 다른 폭을 제공하여 상기 모순되는 성능 요구를 해소한다. 도 1 및 2와 관련하여 상기에서 설명된 바와 도 9에서 도시된 바와 같이, 박리가 가능한 시일(80 및 82)은 구획을 수평적으로 나누고 용기의 측면에 존재하는 영구적인 시일(16) 사이를 연결하기에 충분한 길이로 연결되어 용기를 구획들로 나눈다. 이들 시일은 일반적으로 직선상의 C 형 가열시일 다이에 의해서 형성된다. 상기 다이의 긴 아암은 구획 사이의 시일(80 및 82) 및 일반적으로 83으로 표시되며 제1 시일(80)의 일단에서 제2 시일(82)의 해당하는 말단까지 연결되는 베이스부를 포함하여 형성한다. C-형 가열시일 다이, 특히 베이스부(83)는 박리가 가능한 시일이 형성된 영역이 영구적인 가장자리 시일(16)까지 연장되어 커버되는 것을 보장하도록 구성된다. 이것은 박리가 가능한 시일 및 영구적인 시일(16)사이의 교차점(즉, 코너)에 박리가 가능한 시일이 완전하게 형성되는 것을 촉진한다. 도 9에서 도시되는 바와 같이 제1 박리가 가능한 시일(80)은 일반적으로 직각이고 액상 약제 구획(20)으로부터 희석제 구획(18)을 분리하도록 형성된다. 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(80)의 폭넓이( $W_1$ )는 약 1/8 내지 3/8 인치(3-10 mm)이고 바람직하게는 1/8 인치(6 mm)이다.

제2 박리가능한 시일(82)은 출구 구획(22)과 액상 약제 구획(20)을 분리시키도록 형성된다. 제1 선택적으로 박리가능한 시일(80)과 같이 제2 박리가능한 시일(82)은 일반적으로 직각이지만 폭( $W_2$ )은 약 7 내지 12 mm이고 바람직하게는 약 10 mm(3/8 인치)이다.

제2 시일(82)의 폭( $W_2$ )이 더 넓기 때문에 박리개방하는데 필요한 에너지는 제1 선택적으로 박리가능한 시일(80)의 경우보다 더 많이 필요하다는 것은 알 수 있을 것이다. 또한, 도 9에서 도시된 바와 같이, 액상 약제 구획(20)의 영역 풋프린트(footprint)는 희석제 구획(18)의 액상 풋프린트보다 상당히 작다는 것을 알 수 있다. 따라서 용기는 약제의 용량보다 상당히 많은 용량의 희석액을 포함할 수 있다. 다량의 희석액이 용기에 포함되어 있으므로, 조작하고자 하는 용기에는, 약제가 제2 시일(82)에 가하는 힘보다 더 큰 힘이 희석액에 의해 제1 시일(80)에 가해진다. 제1 박리가능한 시일(80)이 제2 박리가능한 시일(82)보다 낮은 활성화 에너지를 필요로 하기 때문에 제1 시일(80)은 제2 시일(82)보다 앞서서 선택적으로 박리개방될 것이다.

일단 희석제 구획과 약제 구획 사이의 제1 박리가능한 시일(80)이 박리개방되면 희석액과 액상 약제가 약제의 덩어리 형성의 우려 없이 혼합되게 된다. 일단 성분들이 적절하게 혼합되면, 충분한 용량의 액체가 생성되어 제2 박리가능한 시일(82)에 대해서 충분한 힘을 발생하도록 조작가능하게 되어, 시일을 과열하여 희석액/약제의 용액이 출구 구획(22)으로 유입되도록 한다.

희석액 및 약제 구획(18 및 20)내에 포함된 액체와 관련된 제1 및 제2 박리가능한 시일(80 및 82)의 폭은 얼마나 많은 손의 힘 또는 압력이 가해지는가에 상관없이 각각 약제 구획과 출구 구획사이의 제2 시일(82)이 개방되기 전에 희석액 구획과 약제 구획 사이의 제1 시일(80)이 선택적으로 박리개방되는 것을 보장하도록 구성된다. 손의 힘 또는 압력이 약제 구획에 적용되는 경우 제2 박리가능한 시일(82)에 비해서 개방되는데 필요한 에너지 또는 힘이 상대적으로 낮게 요구되는 제1 박리가능한 시일(80)이 선택적으로 과열된다. 제1 및 제2 박리가능한 시일(80 및 82)의 특정 폭( $W_1$  및  $W_2$ )은 예상되는 충격의 강도 뿐 아니라 시일의 길이(용기의 크기), 약제 구획 및 희석액 구획에 포함된 용액량, 및 2가지 성분의 용기가 사용되는 특정 용도에 따라 변한다. 그러나 특정 시일의 폭은 콰뎀(common beam) 이론을 이용하여 각각의 시일에 필요한 개방 압력을 적합하게 판단하는 당업자에 의해서 적합하게 산출될 것이다. 또한, 이하에서 상세하게 설명되는 방법으로 각 시일(도 9의 80 및 82)은 조작 압력에 대해서 특징적으로 균일한 저항성을 보여서 일단 과열이 시작되면 시일은 적어도 베이스부(83)와 교차하는 직교점까지 전 길이에서 완전하게 박리개방된다(C-형 시일 헤드 다이가 사용된 경우).

도 10은 본 발명에 따르는 선택적으로 박리가능한 시일의 부가적인 실시예를 개략적으로 도시하고 있다. 도 9의 실시예의 경우에서와 같이 도 10의 실시예는 제1 및 제2 박리가능한 시일(84 및 86)을 포함하고 제1 박리가능한 시일(84)이 약제 구획(20)과 희석제 구획(18)을 분리하는 구성을 가진다. 제2 박리가능한 시일(86)은 약제 구획(20)과 출구 구획(22)을 분리하는 구성을 가진다. 또한, 제1 및 제2 박리가능한 시일(84 및 86)은 용기를 나누고 용기의 외부 가장자리를 한정하는 영구적인 시일(16) 사이로 연장되는 구조를 가진다. 도 9의 실시예와 유사한 방법으로, 시일은 등각의 가열시일 다이, 바람직하게는 단일 피스의 가열시일 다이에 의해 형성된다. 상기 다이의 긴 아암은 구획 사이의 시일들(84 및 86)을 형성하고, 제1 시일(84)의 일단과 제2시일의 해당하는 말단을 연결하는 일반적으로 85로 지시되는 베이스부를 형성한다. 가열시일 다이, 특히 베이스부(85)는 박리가능한 시일이 형성된 영역이 영구적인 가장자리 시일(16)까지 연장되는 것을 보장하는 구성을 가진다. 영구적인 시일에 박리가능한 시일이 겹쳐지는 경우에 박리가능한 시일과 영구적인 시일(16) 사이의 교차점(즉, 코너)에 완전히 박리가능한 시일의 형성을 촉진한다.

도 10에서 도시된 바와 같이, 약제 구획(20)과 출구 구획(22) 사이의 제2 박리가능한 시일(86)은 일반적으로 도 9의 도시된 제2 박리가능한 시일(82)과 유사하다. 즉, 제2 박리가능한 시일(86)은 일반적으로 직각의 형상이고 출구 구획(22)과 약제 구획(20)을 분리하도록 형성된다. 약제 구획(20)과 출구 구획(22)사이의 폭의 넓이( $W_2$ )는 약 3/16 내지 5/16 인치(4 내지 8 mm)이고 바람직하게는 1/4 인치(6 mm)이다.

제1 선택적으로 박리가능한 시일(84)은 희석제 구획(18)과 약제 구획(20) 사이의 폭의 넓이( $W_1$ )가 약 1/16 내지 약 3/16 이고 바람직하게는 약 1/8 인치(3 mm)이다.

도 9의 실시예와는 달리 도 10의 제1 선택적으로 박리가능한 시일(84)은 종래의 직각의 형상을 가지지는 않는다. 본 발명의 실시예에 따르면, 제1 선택적으로 박리가능한 시일(84)은 사인곡선 또는 뱀과 같은 형상으로 형성되어서, 87로 표시되는 적어도 하나의 응력집중부가 희석제 구획을 손으로 조작하여 발생하는 예상되는 압력의 방향에 있는 변곡점을 가지고 희석제 구획(18)으로 돌출되어 있다.

비록 곡선(curvilinear)으로 형성되어 있지만 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(84)은 전 길이에 걸쳐서 균일한 폭( $W_1$ )으로 제공된다. 시일에는 적어도 하나의 응력집중부(87)가 형성되어 있고 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일(86) 보다 좁은 폭을 가지고 있으므로, 약제 구획(20)에서 발생하는 충격의 발생(impact vent)과 같은 예상하지 못한 압력으로 제1 시일(84)이 우선적으로 박리개방될 수 있다는 것을 의미한다.

따라서, 제1 박리가 가능한 시일(84)은 압력에 반응하여 제2 박리가 가능한 시일(86)에 대해 우선적으로 박리개방되어, 용기내의 성분들이 출구 구획(22)으로 유입되기 전에 희석액이 액상 약제와 혼합된다.

희석제 구획의 방향에 있는 변곡점을 가진 응력집중부(87)외에 도 10의 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(84)은 약제 구획(20)으로 향하는 변곡점을 가지는 2개의 추가적인 응력집중부(88 및 89)를 포함한다. 당업자들은 각 응력집중부의 변곡점이 박리의 개시점-박리가 가능한 시일이 개시점이 향하는 구획 내에서 발생한 압력에 반응하여 박리개방을 시작하는 지점-이 된다는 것을 알 것이다. 이들 구획중 하나를 쥐는 경우 변곡점의 볼록한 꼭지점은 희석제 또는 액상 약제 중 하나의 수압에 대해 특징적인 복잡한 저항 특성을 보인다. 도 10의 곡선의 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(84)과 같은 비곡선의 배리어에 대한 압력의 발생을 수학적 한정 인자 분석은  $\Delta P$ 에 의한 힘이 응력집중부의 최대 굴절의 영역-변곡점이 압력이 오는 방향으로 연장되는 곳-에 집중되는 것을 보여준다.  $\Delta P$ 에 의해 집중된 힘은 변곡점에서 선택적으로 시일 파열이 시작되는 경향이 있을 것이다. 또한 상기 시일은 시일이 균일하게 직선의 구조를 가지는 경우보다 낮은 정상의 손의 압력으로 박리가 시작하는 경향이 있다.

따라서 제1 시일의 좁은 폭에도 불구하고, 약제 구획(20)에 있는 액상 약제에 압력이 적용되는 경우 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(84)은 약제 구획과 출구 구획 사이의 제2 박리가 가능한 시일(86)보다 쉽게 파열될 것이다. 도 10에 도시된 바와 같이, 제1 시일(84)에는 약제 구획을 향하여 있는 2개의 개시점(88 및 89)이 포함되어 있어서, 용기 내에서 발생하는 압력에 반응하여 선택적인 시일 개방을 촉진할 것이다. 이들 2개의 개시점(88 및 89)은 희석제 구획을 향하여 있는 개시점(87)과 함께 용기 내 모든 곳에서 발생하는 수압에 반응하여 제1 시일(84)이 선택적으로 개방되는 것을 보장한다. 따라서 액상 약제는 제1 시일을 박리개방하여 먼저 희석제와 혼합되지 않고는 제2 박리가 가능한 시일(86)을 개방하지는 않고, 출구 구획으로 유입되지는 않을 것이다.

비록 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(84)이 사인곡선 또는 뱀과 같은 형태를 가져서 개시점(87, 88 및 89)이 볼록한 만곡부로 한정되어 있지만, 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(84)의 형태는 특정한 규정으로 한정될 필요는 없는 것이다. 또한, 수학적 한정 인자 분석은 변곡점이 샤프할수록 개시가 촉진된다는 것을 밝혀준다. 한정 인자 분석은 변곡점이 예각으로 접근할수록 튼튼 구조가 된다면 박리의 개시는 최대가 될 것이라는 것을 가리킨다. 그러나 이러한 경우에는 박리를 시작하는데 요구되는 힘이 너무 작아서 제1 시일(84)은 일상적인 용기의 취급에 의한 압력하에서도 부주의하게 박리개방될 수가 있다. 반대로, 다양한 변곡점의 곡률 반경이 너무 크다면, 제1 시일(84)의 구성은 개선된 개시점의 이점을 지나치는 종래의 직선과 더욱 유사하다. 제1 박리가 가능한 시일(84)의 특정 형태, 곡률의 반경, 및 코드의 깊이는 따라서 디자인 선택의 문제이고, 부주의한 충격의 예상가능한 강도 외에도 시일의 길이 및 2성분의 용기의 특정 용도에 따라 변경될 수 있다. 도 10의 예시적인 실시예에서 제1 박리가 가능한 시일(84)이 점차 사인곡선이고 바람직하게 약 1/8 인치 내지 약 3/8, 바람직하게는 약 1/4 인치의 곡률 반경을 가진 3개의 변곡점을 포함한다.

도 11은 액상 약제 및 희석액을 포함하는 2가지 성분을 저장하고 혼합하고 전달하기 위한 의학 용기의 제3 실시예의 개략도를 도시한 것이다. 이 용기는 희석 구획(18)과 액상 약제 구획(20)을 분리하도록 배열된 제1 및 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일(90 및 92)을 포함한다. 도 11의 실시예에서 도시된 바와 같이 제1 및 제2 박리가 가능한 시일(90 및 92)은 도 10에 도시된 선택적으로 박리가 가능한 시일(84 및 86)의 구조와 일반적으로 유사하다. 특히, 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(3개의 변곡점(93, 94, 및 95)을 포함하는 사인곡선 또는 뱀과 같은 형상으로 형성된다. 제1 및 제3 변곡점(93 및 95)은 이들의 볼록면이 약제 구획(20)으로 향하도록 방향을 잡고 있으나 제2 변곡점(94)은 희석제 구획(18)의 방향으로 볼록한 면을 향하도록 방향을 잡고 있다. 곡선의 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(90)의 폭( $W_1$ )은 시일의 곡선에 대해서 탄젠트의 값으로 평가하는 경우에는 폭( $W_1$ )은 시일의 전 길이에 걸쳐서 균일하다. 상기에서 설명한 처음의 2가지 실시예의 경우에서와 같이 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(90)의 폭넓이는 약 1/16 내지 약 3/16 인치(2-5 mm)로 다양하지만 약 1/8 인치(3 mm)의 폭이 바람직하다.

제2 선택적으로 박리가 가능한 시일(92)은 일반적으로 직각이고 폭 넓이( $W_2$ )는 약 3/16 내지 약 5/16 인치(4-8 mm), 바람직하게는 약 1/4 인치(6mm)이다. 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일(90)이 액상 약제 구획(20)의 4개의 변 중 하나를 형성하는 경우, 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일(92)은 상기 제1 시일(90)에 의해서 형성된 변에 마주하는 제2 변을 형성한다.

약제 구획(20)의 제3 변은 용기의 영구적인 가장자리 시일(16)에 의해서 한정된다. 선택적으로 박리가능한 시일들이 형성되면 제1 및 제2 시일(90 및 92) 모두의 시일의 길이는 영구적인 시일(16)로 한정된 제3 변까지 연장되어서 영구적인 시일에 겹쳐져서 영구적인 시일과 교차하는 지점까지 박리가능한 시일의 특성을 보장한다.

약제 구획(20)의 나머지 제 4변은 제1 시일(90)에서 제2 시일(92)로 연장하는 박리가능한 시일(96)로 한정되지만 용기의 영구적인 가장자리 시일(16)과는 이간되어서 약제 구획(20)과 출구 포트(30) 사이에 배치된 출구 영역(22)과 회석제 구획(18) 사이의 유통을 가능하게 하는 압력 균등화 채널(98)이 연결되도록 한다.

압력 균등화 채널(98)이 회석제 구획(18)과 출구 영역(22) 사이의 액체의 유통을 가능하게 하기 때문에, 출구 영역(22)은 더 이상 별개의 구획이 아니고 회석제 구획(18)의 연장이라고 고려될 수 있다. 또한, 회석제 구획이 18로 한정된 영역과 출구 영역(22)을 모두 포함하기 때문에, 도 11에서 회석제 구획은 더 이상 18로 지적된 영역으로 한정되지는 않는다. 그러나 본 발명의 여러 가지 실시예와 맞추기 위해서 도 11에서 18로 한정된 영역을 회석제 구획으로 참조하고 도 11의 22로 한정된 영역은 출구 영역으로 참조하는 것이다.

실제로, 도 11에서 도시된 실시예의 용기는 도 10과 관련되어 설명되는 실시예와 유사한 방식으로 작용한다. 제1 선택적으로 박리가능한 시일(90)은 제2 선택적으로 박리가능한 시일(92)보다 폭이  $W_1 < W_2$ 와 같이 표현될 수 있게 좁다. 따라서 약제 구획(20)에 압력이 발생한다면 제1 시일(90)이 제2 시일(92)에 우선하여 박리개방될 것이다. 또한, 제1 선택적으로 박리가능한 시일(90)은 이전에 주지된 변곡점(93, 94, 및 95)에 응력집중부를 제공하도록 형성되어 있다. 도 10의 실시예의 경우에서와 같이, 응력집중부는 회석제 구획과 약제 구획으로 돌출된 최대점에 우선적인 박리 개시점을 한정하도록 작용한다. 상기에서 설명한 이유에 따라, 회석제 구획 또는 약제 구획 중 어느 하나에 발생된 압력에 의해 상기 개시점에서 시일과열이 선택적으로 시작될 것이다. 제1 선택적으로 박리가능한 시일(90)은 좁은 폭을 가지고 있으므로 어떠한 형태의 압력에 대해서도 제2 시일(92)보다 우선하여 파열될 것이다.

제2 박리가능한 시일 (92)의 특성은 회석제 구획(18)과 출구 영역(22)을 연결하는 압력균등화 채널(98)을 통해 시일에 해당하는 수압을 균등화하여 유지될 것이다. 압력균등화 채널(98)은 회석제 구획과 출구 영역 사이의 균등화된  $\Delta P$ 를 유지하여서 시일(90 또는 92)의 상태가 어떠한 것이든, 용액이 용기로부터 투여되기 전에 액상 약제와 회석제가 혼합될 수 있을 것이다. 이러한 특징의 유용성은 도 9에 도시된 실시예와 비교하면 분명해질 것이다. 도 9의 제1 박리가능한 시일(80)의 바람직한 상태에도 불구하고, 사용되기 직전에 출구 구획(22)에 액상 약제 덩어리를 가질 가능성이 있다. 충분한 힘이 회석제 구획(18)에 발휘된다면, 발생하는 압력에 의해 제1 선택적으로 박리가능한 시일(80)이 파열되고 액상 약제에 의해 제2 선택적으로 박리가능한 시일(82)로 전달될 것이다. 충분히 큰 힘(충분하게 큰 압력)은 회석제와 약제가 혼합되기에 충분한 시간을 두지 않고 2개의 시일을 매우 빠르게 연속적으로 파열시킬 것이다. 회석제는 회석제 앞에 존재하는 액상 약제를 출구 구획(22)으로 밀어내서 덩어리를 형성하게 된다. 이 덩어리가 IV 세트에 유입되어서 환자에게 덩어리가 투여되는 매우 위험한 상황을 초래한다.

도 11의 실시예는 압력 균등화 채널(98)에 의해 회석제 구획(18)과 액체가 유통하는 출구 영역(22)을 형성하여, 상기와 같은 위험성을 실제로 제거할 수 있다.

본 발명의 실시예에 따라 제공된 용기 및 선택적으로 박리가능한 시일의 추가적인 예는 도 12에 개략적으로 도시되어 있다. 도 12에 도시된 용기의 실시예는 도 11의 선택적으로 박리가능한 시일 및 구성을 필수적으로 포함하고 있지만 부가적인 박리가능한 시일, 선택적으로 박리가능한 시일과 출구 포트(20) 사이에 배치된 안전시일을 더욱 포함하고 있다. 도 11의 실시예와 도 12의 실시예에서 선택적으로 박리가능한 시일의 구조와 배치의 유사성 때문에 개시점을 포함하는 선택적으로 박리가능한 시일에는 동일한 참조번호가 부여된다. 그러나 출구 영역(도 11의 22)이 일반적으로 직각의 형태로 영구적 가장자리 시일(16)에 겹치도록 연결되어 용기를 나누는 안전 시일(100)에 의해서 2개의 부분으로 나뉘어진다. 안전 시일(100)은 출구 영역(도 11의 22)을 안전 시일(100)과 제2 선택적으로 박리가능한 시일(92) 사이에 존재하는 압력 챔버(102)와 안전 시일(100)과 출구 포트(30) 사이에 존재하는 출구 챔버(104)로 다시 나눈다.

도 12의 용기는 도 11에서 도시된 실시예와 매우 동일하게 작용하지만, 안전 시일(100)은 약제 구획(20)에서 활성의 액상 약제가 출구 구획(104)으로 분출하는 것을 추가로 방지한다. 도 11의 경우와 같이, 압력 균등화 채널(98)과 함께 압력 챔버(102)는 압력 챔버와 회석제 구획 사이에 균등화된  $\Delta P$ 를 유지하는 작용을 하여 제1 선택적으로 박리가능한 시일(90)이 박리개방하여 액상 약제가 회석제와 혼합될 때까지는 제2 선택적으로 박리가능한 시일(92)이 파열되지 않도록 한다. 압력 챔버(102)는  $\Delta P$  균등화를 보장하지만 챔버의 부피는 제2 박리가능한 시일(92)을 박리개방하기에는 충분히 강한 파

열력을 발생할 정도로 크지는 않다. 일단 희석액이 제1 선택적으로 박리가능한 시일(90)을 과열시키면 희석제와 약제가 혼합되고, 이어서 이들의 혼합된 부피에 의해서 충분한 힘이 발생되어 제2 선택적으로 박리가능한 시일(92)과 안전 시일(100)을 차례로 과열시킬 수 있다.

따라서, 본 발명에 따르는 2가지 성분의 의학 용기는 종래의 용기와 관련된 단점없이도 2가지 액상 성분의 연합 저장 및 투여에 적합한 것으로 밝혀진다. 선택적으로 박리가능한 시일의 여러 가지 구조는 희석제 구획과 약제 구획을 한정하는 기능을 하고 액상 약제와 희석제가 환자에게 투여되기 전에 혼합되는 것을 보장하도록 적용된다. 이러한 용기의 선택적으로 박리가능한 시일은 2가지 성분 투여시의 안전성을 현저하게 개선시키고 제조의 용이성과 단가에서 현저한 개선을 제공한다.

**시일 형성**

이론에 의한 지지는 없지만, 시일의 박리가능성은 용기의 앞면 시트와 뒷면 시트의 내부층사이의 계면을 용융하는데 필요한 시간, 압력 및 온도를 제한하여 달성된다고 고려된다. 즉, 내부층의 용융 온도는 뒷면 시트의 중간층 및 외부층보다 낮은 용융온도를 가진다. 용융 영역의 내부층의 구조를 제한하여, 용기의 정상적인 취급동안 과열되는 것을 방지할 정도로 강한 강도를 제공하는 박리가능한 특성을 시일에 부여한다. 바람직하게는 본 발명의 용기의 활성화 힘은 극한의 취급 조건 하에서도 용기를 보전할 수 있도록 하지만, 모든 사용자가 사용하기에 용이하도록 엄격하게 조절된다. 활성화를 시키는 노력 및 힘은 각 시일의 형태, 폭(W), 또는 기능(즉, 제1 선택적으로 박리가능한 시일, 제2 선택적으로 박리가능한 시일, 또는 안전 시일)에 따라 변경되는 과열 압력에 의해서 특정되지만, 하나의 특정 시일에 대해서는 약 1 평방인치당 ±1 파운드 (psi) 범위 정도로 균일하다.

과열 압력에서 상기와 같은 균일성을 부여하기 위해서 조절되어야만 하는 결정적인 변수는 온도라고 판단된다. 균일한 과열 압력 반응은 시일 온도를 ±2°F로 조절하여 달성될 수 있다. 시판되고 있는 가열시일 장치는 상기와 같이 소망하는 범위로 가열시일의 온도를 조절할 수 없다. 그러나 시일 시간은 매우 정확하게 조절할 수 있다. 따라서, 시간을 제어인자로 선택하여 사열시일 온도의 변경에 대한 보상을 위해 제어한다. 시일 헤드의 시간 및 압력은 이들이 수용가능한 범위 내에 있는지를 확인하기 위해서 조사되고 가열시일 시간은 이에 따라서 조절된다. 접촉 압력이 약 230 psi 내지 약 340 psi의 범위 내에 있는 것이 바람직한 경우, 당업자는 이 범위중 하한치(230 psi)가 가열시일 장치의 변수를 세팅시에 용이하게 제공된다는 것을 알 수 있을 것이다. 용기 재질에 가열시일 바에 의해 작용되는 압력이 충분하여 재질 시일층이 소망하는 시일의 표면적에 대해서 접촉하도록 힘을 가할 수 있다면, 박리가능한 시일은 주어진 적합한 온도 및 시간으로 형성될 것이다. 또한 본 발명에 의해서 고려된 범위를 이탈하여 가열시일 온도 및 시간을 변경하는 것은 시일이 소망하는 균일한 저항 특성을 보이지 못할 뿐만 아니라 시일의 전 길이에 걸쳐서 완전하게 과열되는 것도 실패하게 될 것이다. 불완전한 시일의 과열은 종종 희석제 또는 약제의 잔류를 초래하여 박리가능한 시일이 용기의 영구적인 가장자리 시일과 접촉하는 90° 코너에 트랩되어 남게된다. 따라서 희석제/약제의 혼합비율이 의도된 바대로 되지 않을 수 있고 운반된 약제는 소망한 것보다 높은 농도가 될 수 있다.

박리가능한 시일을 형성할 수 있는 특정 시간, 온도 및 압력 세팅의 예로는 80:20 필름으로 설명된 실시예에서 약 ±1 psi의 과열압력의 균일성을 가지는 것으로 압력 = 235 psi, 온도 = 257 °F, 및 시간 = 1.9 초; 및 압력 = 235 psi, 온도 = 260 °F, 및 시간 = 1.75 초를 포함한다. 영구적인 가장자리 가열시일 및 출구 포트 시일을 형성하기 위해 고온 및 관련된 압력 및 시간이 요구된다. 상기 시일은 약 2초 동안 290°F의 온도, 200 psi 이하의 압력으로 가열밀봉되어 형성될 수 있다. 당업자는 본 발명의 용기를 구성하는 데 다양한 영구적인 시일 및 박리가능한 시일을 형성하는 기술이 사용될 수 있다는 것을 잘 알고 있을 것이다. 특히, 시일 온도를 고도로(약 ±2°F 내로) 제어하는 것이 균일한 과열압력을 가진 박리가능한 시일을 형성할 수 있게 한다는 것은 자명할 것이다. 또한 정확하게 제거할 수 있기 때문에 시일 형성의 제어인자로서 시간이 선택된다. 온도, 압력 또는 이들 모두를 정확하게 제어하는 것도 동일한 결과를 제공할 것이다.

도 9-12에 도시된 용기의 실시예에 포함하는 바람직한 박리가능한 시일(선택적으로 도 12의 안전 시일(100))은 이중 바의 일단이 긴 U자 상으로 묘사되는 수평의 시일 바에 의해서 서로 연결되는 이중 시일 바 구조를 가지는 가열시일 헤드로 이루어진 모듈러 가열시일 스테이션을 이용하여 제조된다. 긴 U자 상은 도 9-12에 도시된 시일의 풋프린트(footprint)를 따른다. 모듈러 가열시일 스테이션은 본 명세서에서 인용되는 본 발명의 출원인 소유의 1997년 4월 11일자 미합중국 특허출원 제08/837,927호에 기재된 바와 같은 모듈러 용기 제조장치로 병합된다. 이의 모듈러 상태 때문에 종래의 박리가능한 시일형성 스테이션은 용기 제조장치에서 단순히 제거되어 도 9-12에 도시된 실시예 중 하나에 따르는 풋프린트를 가지는 선택적으로 박리가능한 시일을 제공하도록 성형되고 구성된 가열시일 헤드를 포함하는 선택적으로 박리가능한 시일 형성 스테이션과 교체된다. 용기 제조 장치의 모듈, 특히 가열시일 스테이션의 모듈 상태는 다양한 형태의 용기를 동일한 장치에 의해서 제조할 수 있도록 한다. 용기는 저장하고 투여하고자 하는 액상 약제 및 희석액의 혼합에 따라 선택적으로 박리

가능한 시일로 구성될 수 있다. 따라서 본 발명에 따르는 모듈러 용기 제조장치는 여러 가지 폭과 크기를 가진 시일을 가진 의학 용기를 제조하기에 적합한 것으로 고려된다. 제조된 모든 용기는 액상/액상의 2가지 성분에서만 적합한 것이 아니라 희석액과 분말 약제를 포함하는 2가지 성분에서도 적합한 것이다.

**용기에서 헤드 공간을 감소하는 방법**

슬로싱(sloshing) 또는 교류되기 쉬운 에멀전, 리포솜 등의 연합된 저장 및 투여를 위한 적합한 의학 용기의 추가적인 실시예는 도 13에 도시되어 있다. 일반적으로 110으로 표기되는 용기는 이전에 설명된 실시예와 외면상으로 유사하지만 용기가 활성 성분, 바람직하게는 액상을 포함하도록 적용된 단일 구획(112)만을 포함하는 것을 주지하여야 할 것이다. 성분 구획(112)은 일반적으로 용기를 나누고 용기의 앞면과 뒷면 시트를 연결하는 영구적인 가장자리 시일(16)에 겹쳐지는 직선의 사각형의 박리가 가능한 시일(116)에 의해서 빈 출구 구획(114)과 분리된다. 출구 포트(30)는 용기의 일단에 제공되어 출구 구획(114)과 유통된다. 용기(112)를 손으로 쥐면 성분 구획(112) 내에 유압이 발생하여 박리가 가능한 시일(116)이 파열되고 액상 성분이 투여를 위해서 출구포트(30)로 유입된다.

이하에서 상세하게 설명되는 이유 때문에, 출구 구획(114)은 바람직하게 공기 챔버로 구성되어 최소한의 여과되고 살균된 공기만이 포함된다. 성분 구획(112)은 액체로 채워지는 성분 구획(112)에 헤드 공간(잔류 공기 또는 가스)이 실제로 도입되지 않는 방식으로 적절한 함량의 액체를 포함하는 부피만을 포함하는 것이 바람직하다.

상기 용기(110)는 상기에서 설명한 단일층의 열가소성 필름 및 이의 적층물을 포함하는 앞면 및 뒷면 시트로부터 제조되는 것이 바람직하다. 앞면 및 뒷면 시트는 본 명세서에 인용된 본 발명의 출원인이 소유한 1997년 4월 11일자 미합중국 특허 출원 08/837,927호에 개시된 바와 같이 모듈러 용기 제조장치의 필름 웹에서 함께 결합된다. 앞면과 뒷면 시트의 필름 웹은 결합되어서 도 13에 도시된 바와 같은 용기의 외각선을 형성한다. 또한, 제조된 용기는 용기의 한 변에서 연장하고 배치되는 희생 스트립(sacrificial strip) 및 성분 구획(112)의 내부와 유통하는 희생 충전포트와 충전 채널을 포함한다. 상기 참고문헌에서 기재된 바와 같이 희생 스트립과 희생 포트는 용기의 충전 단계에서 유용한 것으로 충전이 완료되고 소비자에게 운반 준비가 완료되면 절단되는 것이다.

용기가 액상 성분이 충전되는 제조단계에 제공된 이후, 용기를 우선 UV 방사 또는 전자빔(E-빔)에 노광하여 살균한다. 살균 단계가 완결되면, 도 14에 도시된 순서도를 참조하여 설명된 바와 같이 살균된 의학용기는 무균충전 시설에 이송되고 용기는 본 발명의 실시예에 따라 무균적으로 충전된다.

용기를 충전하는 것은 의학 공업에서 점차 통상적으로 되는 집적 회로 공정과 연결되어 발전되는 제조기술의 장점을 가지게 될 것이다. 이 기술은 일반적으로 클래스 100의 무균 환경의 종래 용기의 충전과는 다른 무균환경을 포함하는 것으로 환경이 살균되는 "아이솔레이터(isolate)" 유닛에서 용기를 충전하는 단계를 포함한다. 클래스 100 무균 환경과 "아이솔레이터"와의 주요한 차이점은 작업자와 와 환경과의 분리에 있다. 아이솔레이터는 제어된 공간 내에 직접적인 기계 및 용기의 충전 작업을 포함하는 필수적인 "미니 환경"이다. 작업자는 이 공간으로부터 분리되어서 클러브 포트 및/또는 "할프 슈트(half suit)"로 이 공간내의 물질에 대한 작업을 행한다. 작업자가 전 공정에서 주요한 생물학적 오염원이기 때문에 작업자를 환경으로부터 분리시켜서, 작고 살균된 환경을 만드는 것이 가능하다.

무균적 충전은 본 발명의 출원인의 소유인 1997년 출원된 미합중국 특허출원 제08/837,927호에서 개시된 모듈러 무균적 충전 장치 및 방법에 따라 실행된다. 상기 출원에서 개시된 바와 같이, 용기는 상기 목적의 희생 포트에 제공된 접촉 플렌지와 결합된 이송 메커니즘에 의해 충전 아이솔레이터로 도입되어서 이동된다. 이송 메커니즘은 초기 중량 결정 단계, 디블로킹 단계(de-blocking), 무균 충전 단계, 최종 중량 결정 단계 등과 같은 다양한 공정으로 용기를 이동시킨다.

특히, 도 14의 예시적인 순서도에 따르면 용기(110)는 용액 충전 아이솔레이터로 도입되어 액체 충전 공정의 단계를 통해 용기를 조정하는 연속-루프 이송 밴드에 위치된다. 각 용기는 충전 스테이션으로 배치되어서 로버트 아암이 아크를 통해서 이동하고 집어서 용기의 희생 포트로부터 안전 캡을 제거하고 이어서 성분 구획(112)이 용기를 수용하도록 한다. 성분 구획(112)은 이후 0.2 마이크론의 여과된 질소 또는 공기의 분사로 디블로킹되어서 액체를 수용하는 성분 구획(112)을 준비한다. 구획(112)을 디블로킹하는 것은 앞면과 뒷면 시트를 서로 분리시켜서 파우치와 같은 구성으로 구획을 형성하여 조절된 함량의 액체가 분배되도록 한다. 구획의 희생 포트는 이후 액체를 충전하는 장치의 분배 노즐 아래로 위치된다. 예정된 함량의 리포솜 용액, 활성 에멀전 등과 같은 액체가 희생 포트를 통해 용기 내로 조심스럽게 조절된 함량으로 분배된다. 당업자는 액체가 단일의 분배 단계에 의해 도입될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 또한, 용기가 2 이상의 연속하는 위치의 분배 노즐이 지정된 경우에는, 이중 분배 단계 또는 다중 분배 단계가 사용될 수도 있다. 다중 분배 단계는 특히 교류되기 쉽고 주의깊게 조절된 함량으로 제공되어야 하는 액체로 용기를 충전하기에 특히 적합한 것이다.

분배 단계 이후, 용기는 성분 구획의 헤드 공간이 우선 0.2 마이크론의 여과된 원자상 헬륨(He)의 분사로 우선 조정되는 가열시일 스테이션으로 배치된다. 가열시일 스테이션은 용기에 대해서 밀폐되어 희생 포트와 성분 구획(112) 사이의 유통 채널을 봉쇄시키는 지지 플레이트와 이에 마주하는 가열시일 플레이트를 포함한다. 가열시일은 영구적인 가장자리 시일을 연결하여서 용기의 전체 가장자리가 폐쇄된다.

충전된 용기는 아이슬레이터 밖으로 나가서 세척되고 외부면에서 잔류 물기를 제거하기 위해 건조되고 희생 포트를 포함하는 용기의 남는 크기의 희생부를 제거하여 최종의 크기로 다듬어 진다. 비로소 용기 제작 및 충전이 완료된다.

당업자는 충전 단계의 마지막에서 헤드 공간 조절 단계가 헬륨 가스의 특정 부피를 용기의 성분 구획 내로 유도하고, 또한 용기 내에 헤드 공간을 제한한다는 것을 알 수 있을 것이다. 도 13은 헬륨의 분사에 의해서 한정되는 초기의 헤드 공간을  $V_1$ 로 표기하고, 성분 구획에 제공된 초기의 헤드 공간 부피를 의미한다.

그러나 용기(11)를 구성하는데 사용되는 열가소성 필름이 막의 특성을 가지고, 따라서 상대 투과성의 물리적 법칙의 적용 대상이 된다는 것은 이미 알려져 있을 것이다. 예를 들면 용기(110)의 앞면과 뒷면 시트를 구성하는 80:20 필름은 산소( $O_2$ )에 대해서 특정의 투과성을 가지는 것으로 상기에서 설명되어 있다. 또한 투과성 막으로 인식되는 용기 필름은, 또한 픽스(Ficks) 법칙에 따라 농도에 의한 확산 가능한 막으로 작용하여 시스템에 중요하게 적용된다. 헬륨이 용기 내로 도입되는 경우 헬륨의 부피( $V_1$ )는 주로 하나의 대기에 존재한다. 그러나 이 부피는 정상적인 공기 중의 헬륨의 농도보다 매우 높은 농도로 존재하는 순수한 원자상의 헬륨을 포함한다. 막을 통과하는 특정 물질의 확산은 막을 통과하는 물질의 농도 구배에 비례하기 때문에, 헬륨은 용기를 이루는 물질을 통과하여 헤드 공간의 부피( $V_1$ )는 대기로 확산되어 나간다. 유사하게, 공기(80%  $N_2$  및 20%  $O_2$ )는 대기에서 용기의 헤드 공간에 걸쳐서 동일한 농도구배 확산이 되지만 헬륨에 대한 공기의 교환 속도가 상대적으로 낮다. 공기와 헬륨사이의 평형 교환은 헬륨에 대한 용기의 재질의 투과성 대 공기에 대한 용기 재질의 투과성의 비율로 결정된다. 헬륨은 원자상의 가스이기 때문에, 헬륨의 분자보다는 헬륨 원자를 포함한다. 헬륨 물질의 단면은 공기 성분의 단면보다 상대적으로 작기 때문에, 헬륨은 용기 필름을 구성하는 분자 성분사이를 이동하는 것이 용이하다. 예를 들면 헬륨 원자의 원자 반경은 1 옴스트롱(Å) 이하이지만, 산소 분자 또는 질소 분자의 원자 반경은 약 3 내지 약 4 옴스트롱(Å)이다. 따라서 헬륨에 대한 다른 고려를 제외하고도 확산속도가 공기의 확산속도 보다 약 4배 크다는 것을 예상할 수 있기 때문에 헬륨은 용기의 재질을 통과하여 투과하여 공기와 대체되고, 최종의 헤드 공간 부피는 평형 상태에서 적어도 초기 헤드 공간 부피의 1/4이 된다. 이것은 도 14의 실시예에서  $V_f$ 로 표기된다.

헬륨 및 공기의 상대적 투과성은 원자 및 분자상의 단면에서 차이점 이외의 다른 다양한 인자에 민감하다. 예를 들면, 용기 필름에 포함된 분자상 사슬의 배열 및 구조는 2가지 가스의 상대적인 확산성에 관여할 것이다. 상대적으로 조밀한 재질은 헬륨을 용이하게 통과시키지만 공기와 같은 큰 분자에 대해서는 상대적으로 불투과적인 것이다. 이 경우에서, 농도에 의한 확산은 필수적으로 모든 헬륨이 성분 구획에서 나가도록 하여 헤드 공간을 실질적으로 감소시키게 된다. 농도 구배에 의한 확산을 이해한다면, 성분 구획의 헤드 공간의 최종 부피  $V_f$ 를 보다 정확하게 한정하기 위해서 결과의 기술로서 막투과성이 사용될 수도 있다. 예를 들면 헤드 공간은 처음에는 헬륨으로 채워지고 이후에 순수한 질소( $N_2$ )로 충전된 챔버 내에 위치시킬 수 있다. 질소의 부피는 상기에서 설명되는 픽스 법칙에 의해서 헬륨의 부피로 대체될 수 있을 것이지만 최종 부피는 헬륨의 초기 부피보다 상당히 작게되어 실질적으로 0이 될 수도 있다. 용기는 질소 환경에서 꺼내어져서 농도 구배에 의한 확산이 최종 헤드 공간 부피에 포함되는 질소의 일부가 용기의 재질을 투과하여 대기 중으로 확산되어 일상적인 대기에 도입된다. 대기는 80% 질소를 포함하고 있기 때문에 용기 필름(막)을 통과하는 농도 구배는 상대적으로 작고 평형 속도 교환은 헤드 공간의 부피 변화가 최소가 될 것이라는 것을 의미한다.

용기로부터 액체가 분배되는 경우, 용기에 제공된 눈금과 용기의 용액 수준을 비교하여 주입의 진행을 평가하는 것이 바람직한 경우가 종종 있다. 이 경우, 용액에 존재하는 메니스커스를 읽어야만 한다. 도 14의 용기(110)의 출구 챔버(114)가 0.2 마이크론의 여과된 공기로 충전되어 있기 때문이다. 일단 용기가 손으로 조작되어 박리가 가능한 시일(116)이 파열되면 출구 구획 내에 있는 공기는 용액의 표면에 있는 메니스커스로 한정된다. 따라서 성분 구획(112)에 있는 액체는 구획의 헤드 공간을 감소시켜서 슬로싱 및/또는 교란으로부터 보호된다. 그러나 적합한 메니스커스가 용액에서 발생되어서 주입의 진행이 시각적으로 평가되는 것이 가능하다.

당업자는 선택적으로 박리가 가능한 시일과 함께 희석액 및 액상 약제를 포함하는 실시예가 본 발명의 범주를 한정하지 않는다는 것을 잘 알고 있을 것이다. 여러 가지 희석제와 혼합하기 위해서 중간구획 내에 적용된 분말의 약제 또는 복수의 구획 내에 적용된 분말의 약제와 액상의 약제는 본 발명에 의해서 적용될 수 있다. 또한 다양하게 설명된 실시예와 관련하여

여 설명되는 선택적으로 박리가능한 시일의 특정 형태와 구성은 용기의 특정 용도에 따라 변경될 수 있다. 시일의 두께와 용기의 영구적인 가장자리 시일과 겹쳐지는 정도는 여러 가지 개시점의 형태가 특정한 박리가능한 시일의 형태의 파열특성에 맞도록 조절되는 한도에서 특정 제조방법에 따르도록 조정될 수 있을 것이다.

또한, 헤드 공간을 감소시키기 위해서 헤드 공간의 희생 부피를 형성하도록 헬륨 가스를 사용하는 방법에 의존하지 않는다. 용기에서 대기로 빠져나가는 바람직한 투과성 및/또는 확산속도를 가진 어떠한 다른 가스도 초기에 용기를 충전하는데 사용될 수 있다. 필름 재질을 통과하여 대기로 확산하고 투과할 수 있는 강한 확산력을 가진 가스로 충전되는 한 대체 가스는 수소 또는 네온 또는 심지어 아르곤을 포함할 수는 있다.

상기에서 개시된 예시된 개요성 살균된 용기는 설명을 위한 것이다. 여러 가지 변형이 당업자에게는 자명하기 때문에 본 발명은 상기에서 설명된 특정 실시예로 한정하고자 하는 것은 아니다. 여러 가지 변형 및 기타 수정 및 대체안은 다음에 첨부하는 청구항에 기재된 바와 같이 본 발명의 범주 및 사상 내에 포함되는 것이다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

가요성 뒷면 시트;

상기 뒷면 시트와 공통의 가장자리를 따라 밀봉된 개요성 앞면 시트;

상기 앞면 시트와 뒷면 시트를 분리가 가능하게 결합하여 제1 제품을 포함하는 제1 구획을 한정하는 제1 선택적으로 박리가능한 시일; 및

상기 앞면 시트와 뒷면 시트를 분리가 가능하게 결합하여 제2 제품을 포함하는 제2 구획을 한정하는 제2 선택적으로 박리가능한 시일

을 포함하며,

상기 제1 및 제2 선택적으로 박리가능한 시일은 용기를 손으로 조작하여 발생된 수압에 반응하여 파열되고, 각 시일은 서로 다른 파열 특성을 가지도록 구성되어서 수압이 제1 구획에서 발생하는지 제2 구획에서 발생하는 지에 관계없이 제1 선택적으로 박리가능한 시일이 파열된 후에야 제2 선택적으로 박리가능한 시일이 파열되는

복수 제품의 연합된 저장 및 투여를 위한 개요성 용기.

**청구항 2.**

제1항에 있어서,

제1 및 제2 선택적으로 박리가능한 시일이 직각의 형상이고 용기의 공통의 가장자리의 2개의 변 사이로 연장되는 개요성 용기.

**청구항 3.**

제1항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 시일 폭이 제2 선택적으로 박리가능한 시일의 폭보다 좁은 개요성 용기.

**청구항 4.**

제3항에 있어서,

제2 선택적으로 박리가능한 시일이 공통의 가장자리의 2개의 변 사이를 연장하여 출구 구획을 형성하여 제2 구획이 출구 구획과 제1 구획 사이에 위치하게되는 가요성 용기.

#### 청구항 5.

제4항에 있어서,

제2 제품이 액체인 가요성 용기.

#### 청구항 6.

제1항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일은 공통의 가장자리의 2개의 변 사이에서 복합 곡선(compound curve)을 형성하여 연결하며, 제2 선택적으로 박리가능한 시일은 공통의 가장자리의 2개의 변 사이를 직각으로 연결하는 가요성 용기.

#### 청구항 7.

제6항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이가 제2 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이보다 작은 가요성 용기.

#### 청구항 8.

제7항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 복합 곡선이 제1 구획의 방향으로 볼록한 곡선을 가지는 변곡점으로 특정되는 응력 집중부(stress riser)를 포함하는 가요성 용기.

#### 청구항 9.

제8항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 복합 곡선이 제2 구획의 방향으로 볼록한 곡선을 가지는 변곡점으로 특정되는 제2 응력 집중부를 추가로 포함하는 가요성 용기.

#### 청구항 10.

제9항에 있어서,

제1 박리가능한 시일은 수압이 발생하는 구획의 방향에 있는 응력 집중부의 변곡점에서 우선적으로 파열을 시작하는 가요성 용기.

**청구항 11.**

제10항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 복합곡선이 약 1/8 인치 내지 약 1/2 인치의 곡률 반경을 가지는 가요성 용기.

**청구항 12.**

제11항에 있어서,

상기 곡률 반경이 약 1/4 인치인 가요성 용기.

**청구항 13.**

제12항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이가 약 1/16 인치 내지 약 3/16 인치인 가요성 용기.

**청구항 14.**

제13항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이가 약 1/8 인치(3 mm)인 가요성 용기.

**청구항 15.**

제14항에 있어서,

제2 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이가 약 3/16 인치 내지 5/16 인치인 가요성 용기.

**청구항 16.**

제5항 또는 제15항에 있어서,

박리가능한 시일들이 용기의 조작으로 발생하는 시일에 대한 수압에 대해서 균일한 파열 특성—여기서 균일한 파열특성은  $\pm 2$  psi 이내로 균일한 예정된 인가 압력으로 시일이 박리개방되도록 함—을 제공하도록 구성되는 가요성 용기.

**청구항 17.**

제5항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이는 약 3 mm 내지 약 7 mm이고 제2 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이는 약 7 mm 내지 약 12 mm인 가요성 용기.

### 청구항 18.

제17항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가 가능한 시일의 폭넓이는 약 6 mm이고 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일의 폭넓이는 약 10 mm인 가요성 용기.

### 청구항 19.

스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 혼합된 폴리프로필렌 폴리에틸렌 코폴리머의 내부층, 불투명한 고도의 배리어 중간층, 및 고온 저항성의 몰드 이형층의 외부층을 포함하는 다층 적층물로 이루어진 뒷면 시트;

뒷면 시트와 공통의 가장자리를 따라 밀봉되어 연결되는 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 혼합된 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머의 단일층 필름으로 이루어진 가요성 앞면 시트;

하나의 공통 가장자리의 변에서 다른 공통 가장자리 변으로 공통적으로 연장하며 앞면 시트와 뒷면 시트를 분리가능하게 결합하여 제1 제품을 포함하는 제1 구획을 한정하는 2개의 선택적으로 박리가 가능한 시일; 및

2개의 선택적으로 박리가 가능한 시일들 사이에서 연장되며 용기의 가장자리에서 연장되는 단부에 대향하는 단부들을 함께 연결하며 제2 용기의 말단 가장자리와 평행하게 이간되어 있는 제3 박리가 가능한 시일을 포함하며,

상기 2개의 선택적으로 박리가 가능한 시일 및 제3 박리가 가능한 시일은 제2 제품을 포함하는 제2 구획, 외부 영역 및 채널을 한정하여 이들 사이의 액체 유통을 가능하게 하는

복수 제품을 분리가능하게 저장하고 혼합하는 가요성 용기.

### 청구항 20.

스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 혼합된 폴리프로필렌 폴리에틸렌 코폴리머의 내부층, 불투명한 고도의 배리어 중간층, 및 고온 저항성의 몰드 이형층의 외부층을 포함하는 다층 적층물로 이루어진 뒷면 시트;

뒷면 시트와 공통의 가장자리를 따라 밀봉되어 연결되는 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 혼합된 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머의 단일층 필름으로 이루어진 가요성 앞면 시트; 및

공통 가장자리의 2개의 평행한 변 사이를 연장하고 앞면 시트와 뒷면 시트를 분리가능하게 결합하여 제1 제품을 포함하는 제1 구획 및 제2 제품을 포함하는 제2 구획을 한정하는 제1 및 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일

을 포함하며,

상기 제1 및 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일은 용기를 손으로 조작하여 발생된 수압에 반응하여 파열되고, 각 시일은 서로 다른 파열 특성을 가지도록 구성되어서 수압이 제1 구획에서 발생하는 지에 관계없이 제1 선택적으로 박리가 가능한 시일이 파열된 후에야 제2 선택적으로 박리가 가능한 시일이 파열되는

복수 제품을 분리가능하게 저장하고 혼합하는 가요성 용기.

### 청구항 21.

제19항에 있어서,

2개의 선택적으로 박리가능한 시일이 제1 구획 및 2구획 사이에 배치된 제1 선택적으로 박리가능한 시일 및 제2 구획과 출구 영역 사이에 배치된 제2 선택적으로 박리가능한 시일을 포함하는 가요성 용기.

## 청구항 22.

제20항 또는 제21항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일은 복합 곡선으로 형성되고 제2 선택적으로 박리가능한 시일은 직각인 가요성 용기.

## 청구항 23.

제22항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이가 제2 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이보다 작은 가요성 용기.

## 청구항 24.

제23항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 복합곡선이 제1 구획의 방향으로 볼록한 곡선을 가지는 변곡점으로 특징되는 응력집중부를 포함하는 가요성 용기.

## 청구항 25.

제24항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 복합곡선이 제2 구획의 방향으로 볼록한 곡선을 가지는 변곡점으로 특징되는 제2 응력집중부를 추가로 포함하는 가요성 용기.

## 청구항 26.

제25항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일은 수압이 발생하는 구획의 방향에 있는 응력집중부의 변곡점에서 우선적으로 파열을 시작하는 가요성 용기.

## 청구항 27.

제26항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 복합곡선이 약 1/8 인치 내지 약 1/2 인치의 곡률 반경을 가지는 가요성 용기.

## 청구항 28.

제27항에 있어서,

제1 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이가 약 1/16 인치 내지 약 3/16 인치인 가요성 용기.

### 청구항 29.

제28항에 있어서,

제2 선택적으로 박리가능한 시일의 폭넓이가 약 3/16 인치 내지 약 5/16 인치인 가요성 용기.

### 청구항 30.

제29항에 있어서,

용기의 공통 가장자리의 2개의 평행한 변 사이에 연장하며 출구영역에 배치되어 있고, 앞면 시트와 뒷면 시트를 서로 분리가능하게 연결하며, 출구 영역에서 분리된 출구 구획을 한정하는 제4 박리가능한 시일을 추가로 포함하는 가요성 용기.

### 청구항 31.

제29항에 있어서,

제1 구획과 출구 영역 사이에 형성된 용액 유통 채널이 제1 구획에서 발생하는 수압을 출구 영역으로 전달하여 제1 선택적으로 박리가능한 시일의 수압과 제2 선택적으로 박리가능한 시일의 수압이 균등화되는 가요성 용기.

### 청구항 32.

제31항에 있어서,

박리가능한 시일들이 용기의 조작으로 발생하는 시일에 대한 수압에 대해서 균일한 과열 특성—여기서 균일한 과열 특성은  $\pm 2$  psi 이내로 균일한 예정된 인가 압력으로 시일이 박리개방되도록 함—을 제공하도록 구성되는 가요성 용기

### 청구항 33.

가요성 뒷면 시트;

뒷면 시트와 공통의 가장자리를 따라 밀봉된 가요성 앞면 시트;

공통의 가장자리의 2개의 변 사이를 연장하며 앞면 시트와 뒷면 시트를 분리가능하게 결합하여 출구 구획 및 제1 제품을 포함하는 구획—상기 구획은 제1 제품으로 완전히 충전되어 구획내에서 가스상의 헤드 공간이 없음—을 한정하는 박리가능한 시일; 및

용기가 투여에 도입되는 경우 제1 제품 상의 메니스커스를 형성하기 위한 용기와 일체성형되는 수단

을 포함하는 복수 제품의 연합된 저장 및 투여를 위한 가요성 용기.

#### 청구항 34.

제33항에 있어서,

박리가능한 시일이 용기의 조작으로 발생하는 시일에 대한 수압에 대해서 균일한 저항 특성—여기서 균일한 저항 특성은 시일이  $\pm 2$  psi 이내로 균일한 예정된 인가 압력으로 시일이 박리개방되도록 함—을 제공하도록 구성되는 가요성 용기

#### 청구항 35.

제34항에 있어서,

출구 구획이 공기를 포함하고, 상기 공기가 용기의 조작에 의해서 발생하는 박리가능한 시일의 파열에 의해서 제1 제품 상에서 메니스커스를 형성하는 가요성 용기.

#### 청구항 36.

제35항에 있어서,

가요성 앞면 시트가 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 혼합된 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머의 단일 층 필름으로 이루어지는 가요성 용기.

#### 청구항 37.

제36항에 있어서,

가요성 뒷면 시트가 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 혼합된 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머의 단일층 필름으로 이루어지는 가요성 용기.

#### 청구항 38.

제36항에 있어서,

가요성 뒷면 시트가 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 혼합된 폴리프로필렌-폴리에틸렌의 내부층을 포함하며, 상기 내부층은 가요성 앞면 시트와 접하는 다층 적층물로 이루어지는 가요성 용기.

#### 청구항 39.

제38항에 있어서,

다층 적층물로 이루어진 뒷면 시트가 불투명한 고도의 배리어 중간층 및 고온 저항성 몰드의 이형층의 외부층을 추가로 포함하는 가요성 용기.

#### 청구항 40.

제39항에 있어서,

앞면 및 뒷면 시트의 상기 폴리프로필렌 폴리에틸렌 코폴리머가 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 80 중량%/20 중량%의 비율로 혼합된 가요성 용기.

#### 청구항 41.

투명한 가요성 앞면 시트를 제공하는 단계;

공통의 가장자리를 따라 앞면 시트와 함께 밀봉되는 가요성 뒷면 시트를 제공하는 단계;

앞면 및 뒷면 시트를 제1 국부 영역에서 가열하여 접촉하는 표면의 가열부가 함께 용융되어 공통의 가장자리의 2개의 면 사이를 연장하는 박리가능한 시일-여기서 박리가능한 시일은 앞면 시트와 뒷면 시트를 분리가능하게 결합시켜서 액체 함유 구획 및 출구 구획을 형성함-을 형성하는 단계;

제1 액체로 액체 함유 구획을 충전하는 단계;

제1 가스를 액체 함유 구획에 도입시켜 구획의 헤드 공간을 조절하는 단계; 및

용기의 공통 가장자리를 따라 시일을 완성하여 제1 액체와 제1 가스를 포함시키는 단계

를 포함하며,

상기 제1 가스가 용기의 앞면 및 뒷면에서 공기에 비하여 4배 이상의 투과성으로 투과되는 가요성 용기의 충전방법.

#### 청구항 42.

제41항에 있어서,

제1 가스가 헬륨, 수소, 아르곤, 및 네온으로 이루어진 군에서 선택되는 가요성 용기의 충전방법.

#### 청구항 43.

제42항에 있어서,

약 245 °F 내지 약 265 °F의 범위 내로 가열시일 온도를 유지하고 약 1.5 초 내지 약 2.5초 동안 약 230 psi 내지 약 340 psi의 범위 내로 압력을 적용하여 박리가능한 시일이 형성되는 가요성 용기의 충전방법.

#### 청구항 44.

제43항에 있어서,

앞면 및 뒷면 시트가 시일의 영역에서 서로 접하며 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체가 혼합된 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머의 필름층을 포함하는 가요성 용기의 충전방법.

#### 청구항 45.

제44항에 있어서,

앞면 및 뒷면 시트의 폴리프로필렌-폴리에틸렌 코폴리머가 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 탄성체와 80 중량%/20 중량%의 비율로 혼합되는 가요성 용기의 충전방법.

#### 청구항 46.

제45항에 있어서,

제2 가스를 출구 구획으로 도입시키는 단계를 추가로 포함하는 가요성 용기의 충전방법.

#### 청구항 47.

제46항에 있어서,

제1 가스와 공기 사이의 투과성 차이로 인해 제1 액체 상의 헤드 공간이 감소되도록 하는 가요성 용기의 충전방법.

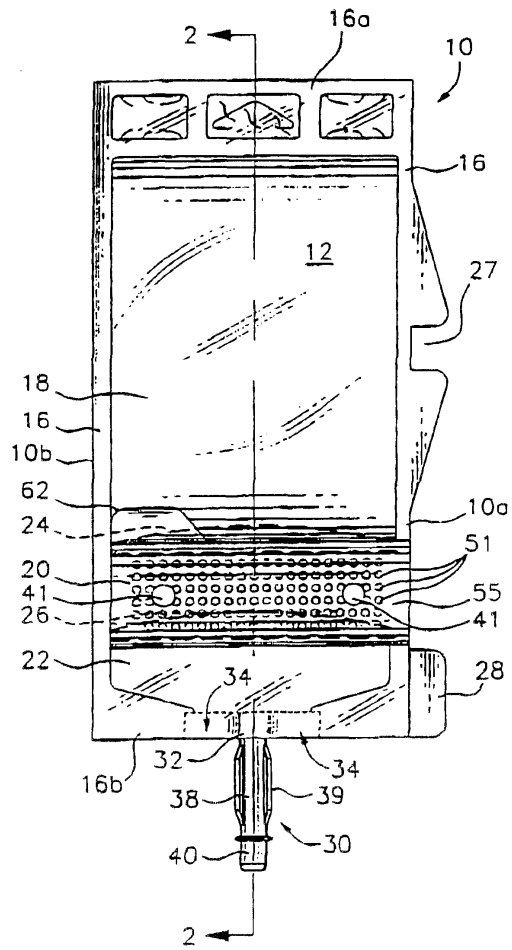
#### 청구항 48.

제47항에 있어서,

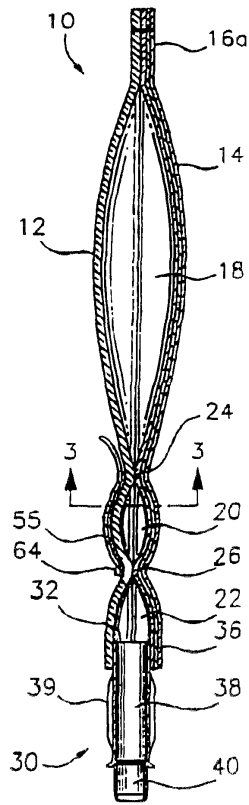
투여를 위해 용기를 조작하여 박리가 가능한 시일을 파열하고 제1 액체가 출구 구획으로 수용되도록 하는 경우, 제2 가스가 제1 액체 상에 메니스커스를 형성하는 가요성 용기의 충전방법.

도면

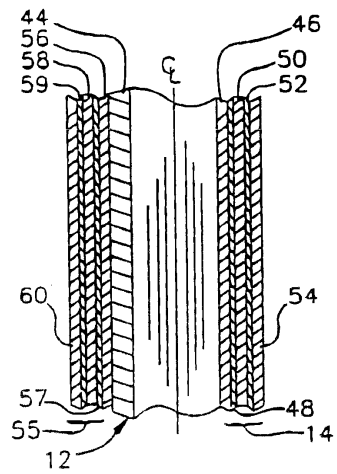
도면1



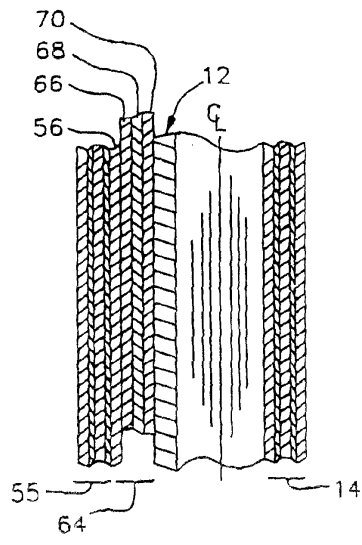
도면2



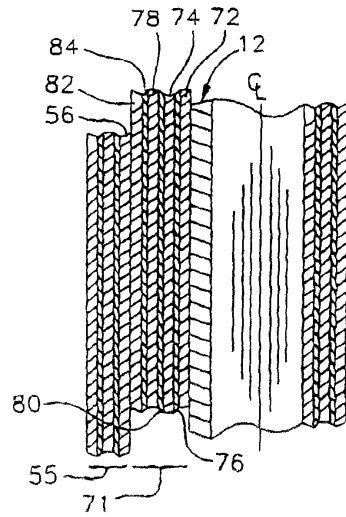
도면3



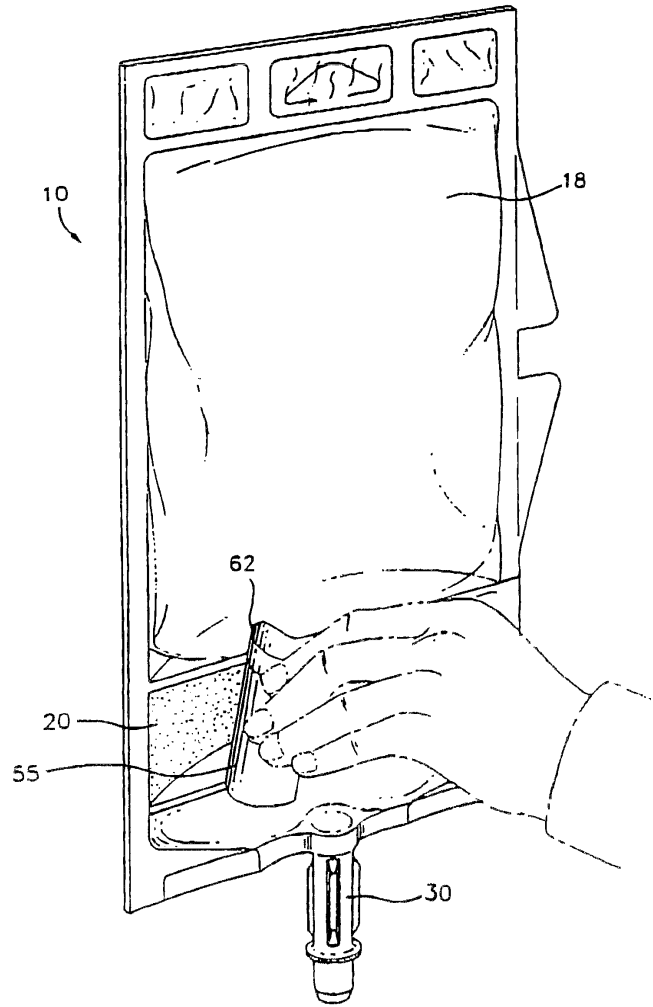
도면4



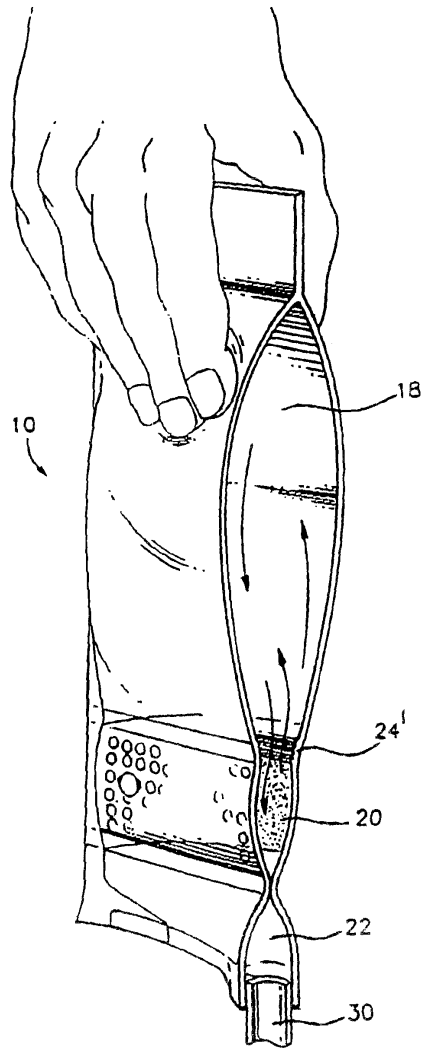
도면5



도면6

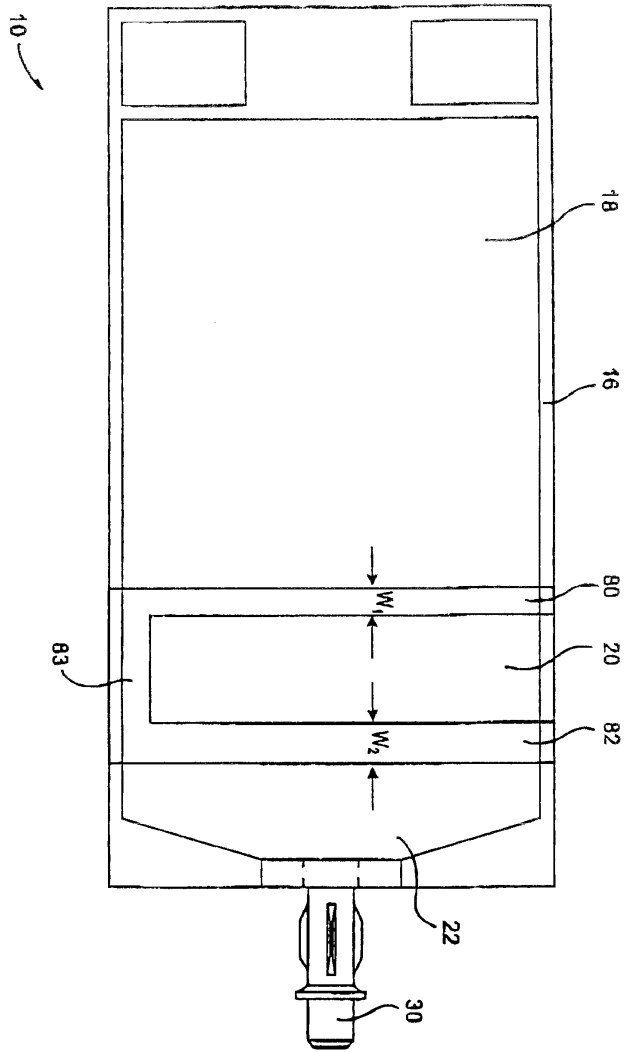


도면7

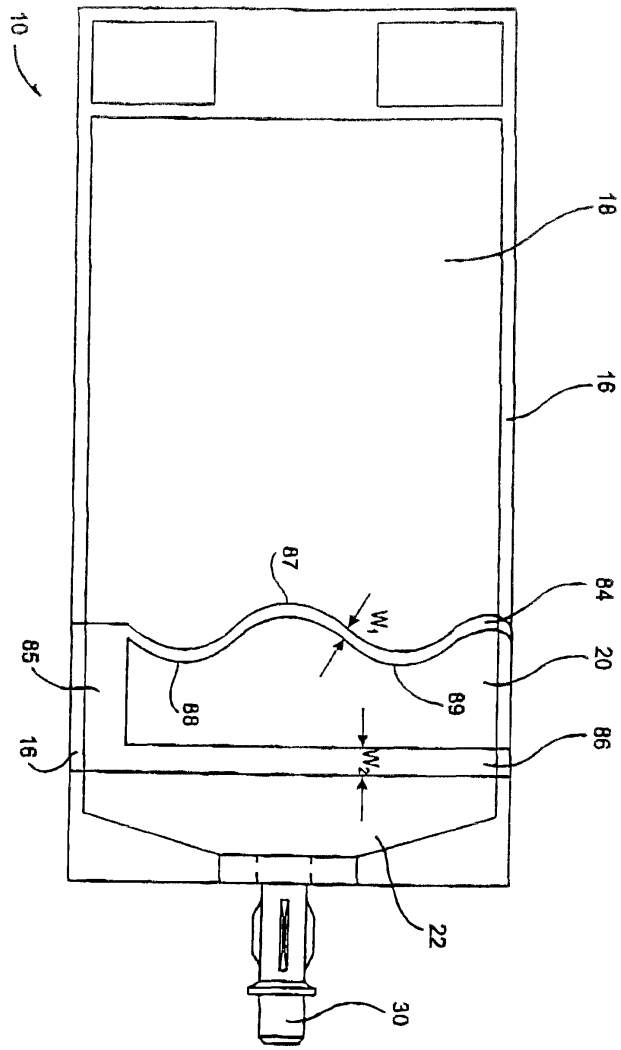




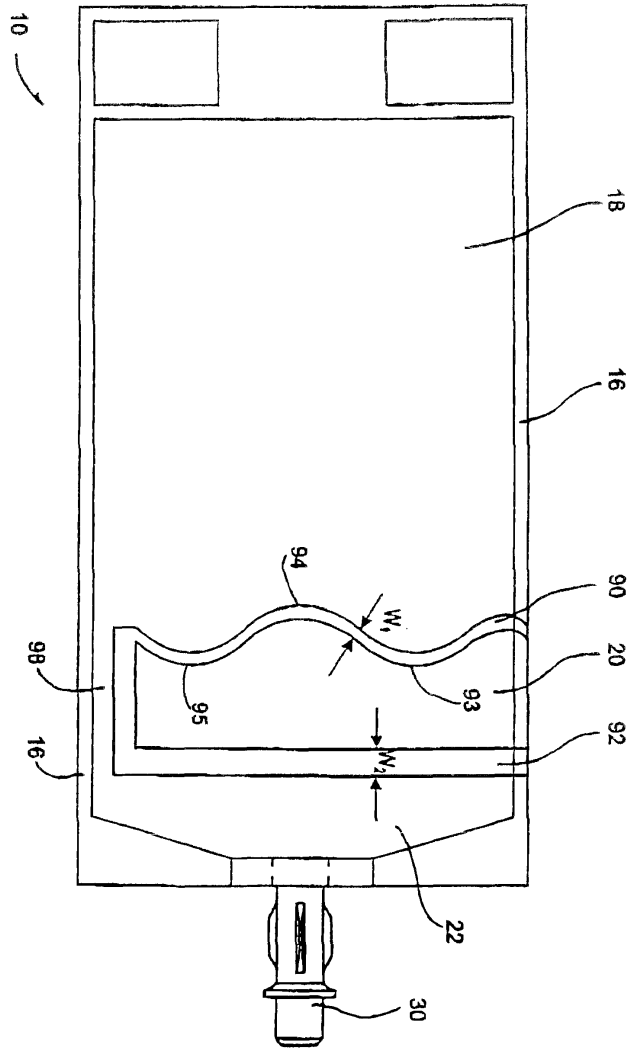
도면9



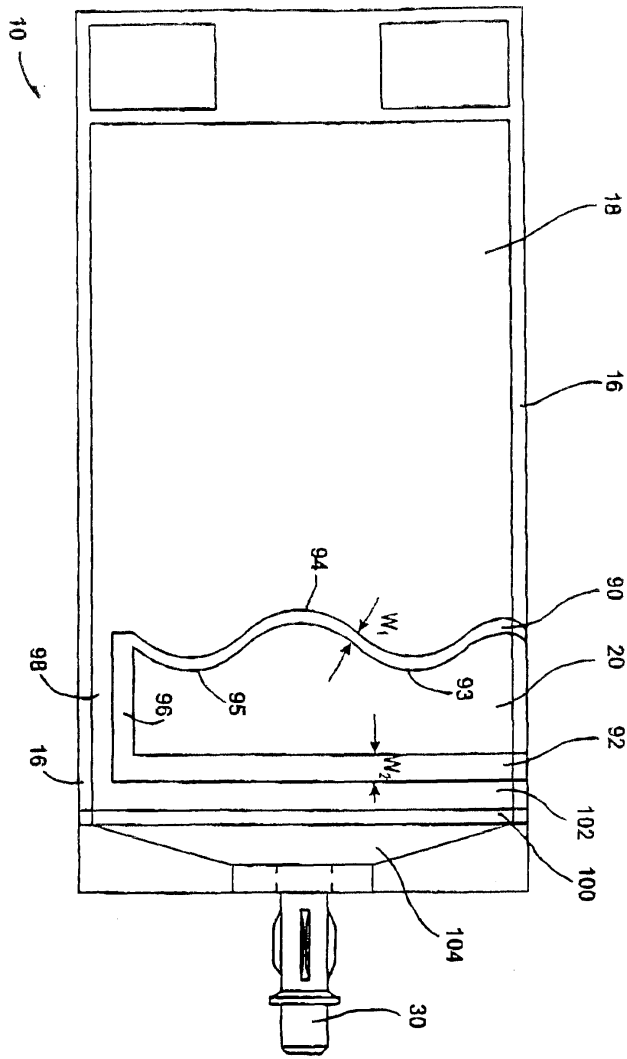
도면10



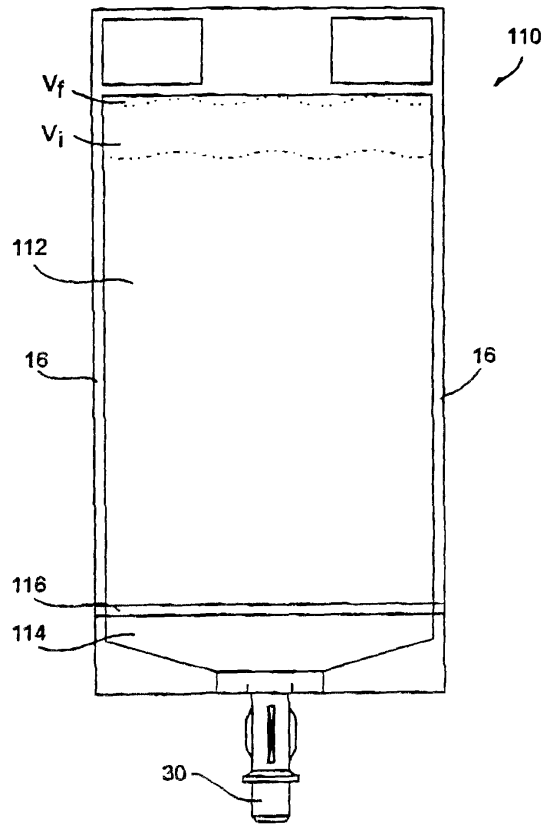
도면11



도면12



도면13



도면14

