

【發明說明書】

【中文發明名稱】

多室彈性袋及其使用方法

【英文發明名稱】

Multi chamber flexible bag and methods of using same

【技術領域】

【0001】本發明之具體例通常關於一種與醫藥產品一起使用之多室彈性袋。更特別地，具體例係關於用於經冷凍乾燥之醫藥產品之製造、貯存、重組、稀釋、並投予病患的方法、系統、及設備。

【先前技術】

【0002】冷凍乾燥是應用於醫藥產品之技術。透過冷凍乾燥，可將液態時會是最小的醫藥產品的儲放壽命延長且標準化。冷凍乾燥是在中間沒有形成液體下直接轉換液體部分成為蒸氣而從經冷凍樣品移除該液體部分之製程。冷凍乾燥之主要步驟是冷凍(從液態至固態)、初步乾燥(昇華)、及二次乾燥(利用高溫以移除該非經冷凍之液體)。

【發明內容】

【0003】以下呈現本揭示內容之簡化概要以對在此所述之一些態樣提供基本了解。此概要並非廣泛概觀且無意

確認關鍵或緊要元素或無意描繪申請專利範圍之範圍。以下概要僅以簡化形式呈現經多方描述之態樣以作為對以下所提供之更詳細描述的前序。

【0004】 本具體例係關於用於冷凍乾燥在多室彈性袋內之醫藥產品的製程、系統、和設備。該經冷凍乾燥之醫藥產品可在該多室彈性袋內被貯存且重組，在該袋中該醫藥產品被冷凍乾燥。藉由在該袋內冷凍乾燥、貯存、且重組醫藥產品，該袋充作即可投予病患而無須包括在該多室彈性袋外之另外的操作步驟的完備(self-contained)產品。該多室彈性袋之優點是降低重組時間和錯誤、在該醫藥產品之稀釋、重組、並處置期間避免健康照護員之意外暴露而更符合規定。

【0005】 該揭示內容之各態樣可包括一種在單一的多室彈性袋中製備醫藥產品的方法。將醫藥產品以液態經過第一埠導入該彈性袋之第一室。該醫藥產品係在該彈性袋之該第一室內冷凍乾燥以提供經冷凍乾燥之醫藥產品。該彈性袋具有第二室且該第一室與該第二室藉由可破裂封口隔開。該第二室進一步包括用於重組在該第一室中之該經冷凍之醫藥產品的重組用溶液。使用者可施加壓力給該彈性袋以使該封口破裂並混合該經冷凍乾燥之醫藥產品與該重組用溶液以將該醫藥產品投予病患。

【0006】 本揭示內容之另一態樣可包括彈性醫藥袋，其具有經配置以容納經冷凍乾燥之醫藥產品之第一室及與該第一室隔開之第二室，該第二室經配置以容納用於重組

在該第一室內中之該經冷凍乾燥之醫藥產物的重組用溶液。該袋可進一步包括布置在該第一室與該第二室之間以隔開並密封該第一室與該第二室的封口。第一埠附加至該第一室，該第一埠係經配置以將醫藥產品導入該第一室且能在冷凍乾燥該醫藥產品期間使來自該醫藥產品之水蒸氣通過。該第二室可包括附加至該第二室之第二埠，該第二埠係經配置以將該重組用溶液導至該第二室以供重組在該第一室中之該經冷凍乾燥的醫藥產品。健康照護員可將該封口破裂以混合該經冷凍乾燥之醫藥產品與該重組用溶液。

【0007】在本發明之另一態樣，該袋可由能耐受在 121°C 下之高壓滅菌及在 -45°C 下之冷凍乾燥的材料製造。

【圖式簡單說明】

【0008】在該等附圖中，闡明在此之一些特徵以作為實例而非作為限制。在該等圖中，類似數字註明該等圖之間的類似的元件。

【0009】圖1闡明根據一具體例之用於容納經冷凍乾燥之醫藥產品和對應之重組用溶液的多室彈性袋。

【0010】圖2闡明根據一具體例而沿著圖1之橫截面之線2-2所截取之該多室彈性袋的橫截面視圖。

【0011】圖3闡明根據一具體例之在多室彈性袋中製備醫藥產品的方法流程圖。

【0012】圖4闡明根據一具體例之在多室彈性袋中製

備醫藥產品的方法流程圖。

【0013】圖5闡明根據一具體例之多室彈性袋，其具有醫藥產品在該多室彈性袋之第一室中。

【0014】圖6闡明根據一具體例之多室彈性袋，其具有經冷凍乾燥之醫藥產品在該多室彈性袋之第一室中。

【0015】圖7闡明根據一具體例之多室彈性袋，其具有經冷凍乾燥之醫藥產品於該多室彈性袋之第一室中及重組用溶液於該多室彈性袋之第二室中。

【0016】圖8闡明根據一具體例之多室彈性袋，其具有經冷凍乾燥之醫藥產品於該多室彈性袋之第一室中及重組用溶液於該多室彈性袋之第二室中而在壓力施加給該第二室下使封口破裂以混合該經冷凍乾燥之醫藥產品與該重組用溶液。

【0017】圖9闡明根據一具體例之在操作中具有經重組之醫藥產品的多室彈性袋。

【實施方式】

【0018】本發明現在將引用如在該等附圖中所闡明之其具體例來詳細說明，其中使用類似之參考符號以指示完全相同或功能類似之元件。“一具體例”、“例示具體例”等之引用指明：所述之具體例可包括特別之特徵、結構、或特性，但每個具體例可以無需包括該等特別之特徵、結構、或特性。再者，此等說法不必須引用相同具體例。進一步，當描述與一具體例相關之特別的特徵、結構、或特

性時，認為：影響關於其他具體例之此等特徵、結構、或特性是在該熟習該技術人士的認知內，不管是否明講。

【0019】以下實例是說明而非限制本發明。在該領域中常見且對熟習該技術人士為顯而易見之條件和參數之種類的其他合適的改良和適應是在本發明之精神和範圍內。

【0020】本具體例係關於用於冷凍乾燥在多室彈性袋內之醫藥產品的方法、系統、和設備。該經冷凍乾燥之醫藥產品可在該多室彈性袋中被貯存且重組，在該多室彈性袋中該醫藥產品被冷凍乾燥。藉由在該袋內冷凍乾燥、貯存、及重組該醫藥產品，該袋作為即可投予病患的完備產品而無須包括在該多室彈性袋外之另外操作步驟。該多室彈性袋之優點是減少重組時間和錯誤、在該醫藥產品之稀釋、重組、及處置期間避免健康照護員之意外暴露且結果是更符合規定。

【0021】該多室彈性袋可與多種醫藥產品一同被使用。例如，該多室彈性袋對製備細胞毒性藥及／或化療產品是有利的。細胞毒性藥和抗腫瘤化合物的實例包括至少氮雜胞苷(azacytidine)、貝利諾施特(belinostat)、班達目施騰(bendamustine)、博潤塔克施麻維多丁(brentuximab vedotin)、博萊黴素(bleomycin)、波特若密(bortezomib)、布沙泛(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、賽塔拉賓(cytarabine)、達卡巴新(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、迪西塔賓(decitabine)、迪佛克沙胺

(deferoxamine)、多索魯必素(doxorubicin)、依比魯必素鹽酸鹽(epirubicin hydrochloride)、氟達拉賓(fludarabine)、佛德目施騰(fotemustine)、夫維施川特(fulvestrant)、貞瑟塔賓(gemcitabine)、伊搭魯必素(idarubicin)、依弗醯胺(ifosfamide)、依瑞諾德肯鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride)、伊沙被皮隆(ixabepilone)、美法藍(melphalan)、胺甲喋呤(methotrexate)、歐賽里鉑(oxaliplatin)、帕里塔克施(paclitaxel)、配美翠沙德(pemetrexed)、潘脫施塔汀(pentostatin)、拉提翠沙德(raltitrexed)、羅咪德新(romidepsin)、特摩若羅咪德(temozolomide)、賽特帕(thiotepa)、托波特肯(topotecan)、翠貝特丁(trabectedin)、翠圖蘇麻(trastuzumab)和紛拉斯汀(vinblastine)。細胞毒性藥描述一類內服藥，其含有對細胞有毒、抑制細胞增生或成長之化學品並用來治療癌症及其他疾病。細胞毒性藥通常被製造成經冷凍乾燥型以延長該藥物之儲放壽命，使該藥物易於運輸，且為了處置且投予細胞毒性藥給病患之健康照護員的健康和福利。

【0022】其他醫藥產品可與該多室彈性袋一同被使用。抗生素化合物之實例包括至少阿米克素(amikacin)、紅黴素、及絲裂黴素。抑制有絲分裂(antimicotic)化合物之實例包括至少兩性黴素、阿尼杜拉芳精(anidulafungin)、氟胞嘧啶(flucytosine)、氟康唑(fluconazole)、艾沙福康唑硫酸鹽(isavuconazonium sulfate)、米卡芳精(micafungin)、利福平(rifampicin)、和否利康唑(voriconazole)。抗病毒化

合物之實例包括至少9[(2-羥乙基)甲基]鳥嘌呤(acyclovir)和剛西羅非(ganciclovir)。β-阻斷化合物之實例包括至少依施摩羅(esmolol)。解毒化合物之實例包括至少阿米佛施丁(amifostine)、迪拉若珊(dexrazoxane)、和左旋菊白葉酸鈣(levoleucovorin calcium)。免疫調節化合物之實例包括至少阿巴塔賽(abatacept)、白血球殺菌素(aldesleukin)、貝利木瑪(belimumab)、迪嘉若利(degarelix)、因佛利克斯瑪(infliximab)、米發木替得(mifamurtide)、及塔梭內明(tasonermin)。抗菌化合物之實例包括至少阿莫西林(amoxicillin)、安比西林(ampicillin)、安比西林／沙巴坦(sulbactam)、亞藥索黴素(azithromycin)、阿翠喹(aztreonam)、賽夫(cefuroxime)、克萊松黴素(clarithromycin)、達投黴素(daptomycin)、卡施博芳精(caspofungin)、社發羅汀(cefalotin)、社發曼多樂(cefamandole)、設佛它施美(cefotaxime)、頭孢若林(cefazolin)、設非比美(cefepime)、設它日地每(ceftazidime)、設佛克施丁(cefoxitin)、設托比波勒美多卡利(ceftobiprole medocartil)、社發多羅林佛沙密(cefatoroline fosamil)、氯黴素(chloramphenicol)、達巴凡新鹽酸鹽(dalbavancin hydrochloride)、代佛波施丁／醌波施丁(delfoprostin/quinuprostin)、多利配嫩(doripenem)、俄它配嫩(ertapenem)、正太黴素(gentamicin)、益密配嫩／西拉施它丁(imipenem/cilastatin)、美羅配嫩(meropenem)、歐利它凡新二磷酸鹽(oritavancin diphosphate)、噁西林(oxacillin)、哌西林／它若巴坦(piperacillin/tazobactam)、

戊脒(pentamidine)、泰迪若利磷酸鹽(tedizolid phosphate)、鐵古波蘭因(teicoplanin)、泰拉凡新鹽酸鹽(telavancin hydrochloride)、堤基賽克林(tigecycline)、及萬古黴素(vancomycin)。消炎化合物之實例包括至少代克羅芬納(diclofenac)、依布洛芬(ibuprofen)、和因多美新(indomethacin)。抗出血化合物之實例包括至少 α 1抗胰蛋白酶、凝血因子VII、凝血因子VIII、凝血因子IX、抗人類血友病凝血酶原錯合物、加貝克沙特(gabexate)、莫羅克脫古(moroctocog) α 、諾那古(nonacog) α 、阿脫古(octocog) α 、及西莫脫古(simoctocog) α 。止吐化合物之實例包括至少佛沙若皮坦(fosaprepitant)。抗血栓化合物之實例包括阿特雷施(alteplase)、白發利如丁(bivalirudin)、肯瑞樂(cangrelor)、艾波羅施特諾(epoprostenol)、及尿激酶。質子泵抑制劑之實例包括至少艾梭美拉唑(esomeprazole)、歐美拉唑(omeprazole)、及潘拖拉唑(pantoprazole)。抗焦慮化合物之實例包括至少羅拉賽潘 lorazepam)。鈣離子通道阻斷劑化合物之實例包括至少迪提山(diltiazem)。解毒劑化合物之實例包括至少吡啶甲(pralidoxime)。酵素之實例包括至少阿爾加苷酶(algasidase) β 、阿爾葡萄糖苷酶(alglucosidase) α 、 α -葡萄糖苷酶(alpha-glucosidase)、 β -葡萄糖苷酶(beta-glucosidase)、 α -半乳糖苷酶(alpha-galactosidase)、 β -半乳糖苷酶(beta-galactosidase)、它利葡萄糖蠟質酶(taliglucerase) α 、及維拉葡萄糖蠟質酶(velaglucerase) α 。激素之實例包

括至少升糖素、左旋甲狀腺素鈉、美諾措芬(menotrophin)、梭嗎拖利林(somatorelin)、體抑素(somatostatin)、梭嗎措平(somatropin)、及優羅佛利措平(urofollitropin)。抗新生血管生成化合物之實例包括至少維特波芬(verteporfin)。治療骨疾病用之化合物的實例包括至少若樂祚酸(zoledronic acid)。心臟治療用之化合物的實例包括至少內西利替地(nesiritide)。診斷用之激素的實例包括至少催胰液激素(secretin)和梭嗎拖利林(somatorelin)。

【0023】由於細胞毒性藥之毒性，健康照護員之職業暴露呈現出明顯的危險，尤其是在控制措施不洽當時。控制措施可包括使用防護衣、防護裝置、及防護設備以避免意外暴露。健康照護員可能因吸入、皮膚接觸、或經口地暴露於細胞毒性藥。

【0024】吸入暴露可以在氣溶膠被產生時透過液滴、微粒、及蒸氣而發生。因為蒸氣之分子尺寸小於微粒，生物安全櫥可能無法將該蒸氣從大氣移除。當健康照護員在藥物之製備、投予、或拋棄期間接觸受汙染之表面時可能發生皮膚暴露。汙染可能在位於整個醫院用藥系統(在從起初輸送至最終廢棄物拋棄之設施上細胞毒性藥之製程流)之工作表面上被發現且不嚴格限於該藥物製備及藥物投予區。經口暴露可能在手至口接觸時發生。

【0025】該揭示內容之具體例係關於經配置以冷凍乾燥在該袋之室內的醫藥產品。在一些具體例中，該袋係經配置以將重組用溶液容納在該袋之另一室內，且能在該袋

中混合該經冷凍乾燥醫藥產品與該重組用溶液。在一些具體例中，該袋係經配置以使該經重組醫藥產品能從該袋投予病患。在一些具體例中，在該醫藥產品已導入該袋之後，在無需於該袋外另外操作該醫藥產品的步驟下，該袋可有利地將該醫藥產品保留在該袋內。

【0026】圖1闡明多室彈性袋100之例示具體例。雖然圖1闡明具有二室之袋100，但本揭示內容並不如此限制。袋100可具有用於容納多種成分和溶液之多室。袋100可包括延伸包圍袋100之周邊的外部封口102。外部封口102可提供氧和水蒸氣的封口以避免汙染在袋100內所貯存之內容物(例如醫藥產品、重組用溶液等)。外部封口102界定第一室110和第二室120之外部界線。在一具體例中，如圖1中顯示的，袋100包括用於容納且冷凍乾燥醫藥產品之第一室110。第一室110包括用於以無菌方式將該醫藥產品導入第一室110之埠112。埠112也可在該冷凍乾燥程序中被使用以使來自該醫藥產品之水蒸氣能通過。第一室110可具有適合冷凍乾燥醫藥產品之容積。例如，第一室110可具有50 ml之容積。可以使用其他適合的容積。

【0027】袋100可進一步包括用於容納重組用溶液或溶劑之第二室120。第二室120可包括一或多個用於將該重組用溶液導入第二室120且用於將該經重組之醫藥產品投予病患之埠。例如，埠122可用於以無菌方式將該重組用溶液導入第二室120。第二室120可進一步包括多個投予埠124和126。附加至第二室120之埠124和126的類型可以基

於消費者和健康照護員的喜好。在操作時，例如，投予埠124和126可被健康照護員使用以將該經重組的醫藥產品投予病患，例如藉由靜脈內療法。如所思量的，袋100可被任何適合的個人使用，然而，為簡明之故，該揭示內容將稱使用者為健康照護員。在一具體例，第二室120可相對第一室110來定尺寸以提供足以在第一室110內重組該醫藥產品的重組用溶液的體積。在一具體例中，第二室120可具有比第一室110之容積大的容積。例如，第二室120可具有500 ml之容積。可以使用其他適合之容積。

【0028】袋100可進一步包括隔開且界定第一室110與第二室120的封口130。封口130使該經冷凍乾燥之醫藥產品和該重組用溶液保持完整性且在合適時間之前防止該重組用溶液非故意地通至該經冷凍乾燥的醫藥產品或反向發生。圖1闡明封口130為從袋100上方延伸袋100之長度至袋100之底部。或者，封口130可僅延伸袋100之長度的一部分。在一具體例中，例如，如圖5-7中顯示的，封口130可從袋100之外部封口102延伸至內部封口104。然而，封口130之幾何形狀不如此限制。在其他具體例中，封口130可以是彎曲的。

【0029】在一具體例中，袋100可從管狀膜製造或被切割成所要寬度之雙重纏繞膜。如顯示的，例如，在圖2中，袋100可包括結合在一起之前膜210和後膜220。前膜210和後膜220的邊緣可結合在一起以產生外部封口102。外部封口102可藉由使用預定溫度和預定量之壓力而產

生，以密封前膜210及後膜220。製作外部封口102使得其至少在正常操作期間不是可破裂的。此外，前膜210和後膜220可在外部封口102內被結合在一起以界定封口130。封口130係藉由使用預定溫度和預定量之壓力而產生，以密封前膜210及後膜220。以此方式，封口130可界定前膜210與後膜220之間的連接物。封口130被產生成為可破裂的。前膜210與後膜220可透過熱密封、RF熔接、模塑、和其他適合技術而結合在一起。圖2闡明沿著圖1之橫截線2-2所截之袋100的橫截視圖。橫截線2-2貫穿外部封口102、第一室110、封口130、和第二室120。

【0030】在一具體例中，封口130可從該整體袋100(例如前膜210和後膜220)的相同材料製造。因為袋100和封口130係從相同材料被製造，沒有其他材料與該醫藥產品接觸以避免汙染。封口130可被放置在袋100之不同位置中以在袋100內形成至少二室。若袋100包括另外的室，則袋100可包括另外的封口以隔開該等室且界定其幾何形狀。封口130可藉由將預定量之壓力施加至袋100而被破裂。例如，壓力可藉由該健康照護員之手施加至第二室120。破裂封口130之壓力的量範圍是40-60 Kgf。以此方式，封口130是可破裂之封口。當健康照護員即將對病患投予該醫藥產品時，該壓力可藉由該健康照護員施加，以延長該經冷凍乾燥之醫藥產品的儲放壽命，如例如在圖8中顯示的。在封口130已破裂時，該重組用溶液才與該經冷凍乾燥之醫藥產品混合，以產生經重組之醫藥產品。封

口 130 可具有 5 至 15 mm 之間或 8 及 12 mm 的寬度。封口 130 隨著封口 130 之寬度增加而更堅固且需要更多壓力以使封口 130 破裂。封口 130 被設計以在破裂前耐受預定量之壓力。例如，在運輸該彈性袋之期間，封口 130 在正常運輸程序之期間可受到壓力及／或力。封口 130 被設計以在小量壓力(例如，小於 40 Kgf)下維持其整體性，以致封口 130 在運輸期間不破裂直到施加預定量壓力才破裂。

【0031】 封口 130 可以在封口 130 中產生弱點 132 的方式被結合，以致在對袋 100 施加壓力時弱點 132 首先破裂。封口 130 沿著封口 130 長度可包括多個弱點 132。弱點 132 可具有比封口 130 之其餘部分更窄的寬度。例如，弱點 132 可具有 5 至 8 mm 之寬度。

【0032】 在一具體例中，封口 130 在第一室 110 與第二室 120 之間可包括閥，以防止重組用溶液在該健康照護員即將投予該醫藥產品之前通過。

【0033】 袋 100 可從阻障氧和水蒸氣的材料製造。該材料可能也能耐受高壓滅菌和冷凍乾燥之極端溫度。例如，袋 100 之材料能耐受在 121℃ 下之高壓滅菌及在 -45℃ 下之冷凍乾燥，而沒有該材料破碎並滲入在該袋內之該醫藥產品和重組用溶液中。該材料之其他態樣可包括彈性，以致袋 100 是防震裂的且容易運輸。該材料也可以是透明的，以致該健康照護員可容易看見袋 100 內部以確認冷凍乾燥和重組已發生，且在投予該醫藥產品期間看見有多少經重組之醫藥產品仍在袋 100 內。

【0034】在一具體例中，袋100包含聚烯烴／苯乙烯嵌段共聚物基底膜。用於袋100之材料符合美國和歐洲之醫藥法規、中國“經輸入之醫藥包裝材料的註冊標準 (Registration standard for imported pharmaceutical packaging materials)”的SFDA標準、國際標準ISO 15747“靜脈注射用之塑膠容器 (Plastics containers for intravenous injection)”、及國際標準ISO 10993“醫學裝置之生物評估 (Biological Evaluation of medical devices)”所需之所有規格。

【0035】埠112、122、124和126各自可包括連接器114和管116。連接器114能密封埠112、122、124和126且使健康照護員及／或製造商能附加用於將溶液導入該室且用於從該室提取溶液之設備。可使用很多不同類型之連接器114以擴大可與連接器114合用之設備的類型。管116能讓液體或氣體從外部環境通至該等室或反向發生。管可從經共擠出之聚烯烴／苯乙烯嵌段共聚物製造成所要尺寸。管也可從任何其他適合材料製造。連接物可從聚丙烯和聚碳酸酯或任何其他適合材料製造。埠112、122、124和126能耐受在121℃下之高壓滅菌及在-45℃下之冷凍乾燥。該管外徑可以是 $8.1\text{ mm} \pm 0.08\text{ mm}$ 且該管厚度可以是 $1.0\text{ mm} \pm 0.08\text{ mm}$ 。在一具體例中，用於埠112、122、124和126之材料符合美國和歐洲之醫藥法規、中國“經輸入之醫藥包裝材料的註冊標準”的SFDA標準、國際標準ISO 15747“靜脈內注射之塑膠容器”、及國際標準ISO 10993

“醫學裝置之生物評估”所需之所有規格。

【0036】袋100可進一步包括標籤區140，其用於在袋100上提供可取得之資訊，諸如法律可能要求之必要資訊。此外，該標籤區140可包括使該醫藥產品容易辨識之條碼、QR碼、RFID等、劑量細節、警示、可能的有害反應、病患資訊等。

【0037】袋100可進一步包括在外部封口102中之通孔150。通孔150可被該健康照護員利用以將袋100掛在點滴架上而使該經重組之醫藥產品容易投予病患。

【0038】圖3闡明根據一具體例之附帶單一袋100之該醫藥產品的製備方法的流程圖。該方法包括將該醫藥產品導入第一室110的步驟S310、冷凍乾燥在第一室110中之醫藥產品的步驟S320、將重組用溶液導入第二室120的步驟S330、及使封口130破裂且混合重組用溶液與經冷凍乾燥之醫藥產品的步驟S340。個別步驟將在以下進一步詳細說明。

【0039】在步驟310中，具有已知濃度之預定量的醫藥產品500以無菌方式經過埠112導入袋100之第一室110中。例如，醫藥產品可通過無菌濾器。需要該醫藥產品之量和濃度以在冷凍乾燥之後計算該醫藥產品之稀釋和重組。圖5闡明在第一室110中之該醫藥產品500。箭頭502指明醫藥產品500經過埠112的通路。醫藥產品500可包含液態。當該醫藥產品500在第一室110內，埠112才用無菌塞子封閉且袋100可放置在冷凍乾燥機中。無菌塞子沒有完

全封閉埠 112，而是留下必要空間以在該冷凍乾燥製程之期間讓蒸汽通過。袋 100 被配置以耐受冷凍乾燥機之條件(例如，溫度、壓力等)。

【0040】在步驟 S320 中，袋 100 視需要與其他也含有醫藥產品 500 之袋一同放在該冷凍乾燥機內之盤上。若埠 112 在上方則袋 100 係定向在垂直或近乎垂直之方位中，且袋 100 之底部可被固定至該盤。若埠 112 在上方，埠 112 在冷凍乾燥程序之期間能讓來自該醫藥產品之水蒸氣通過且在冷凍乾燥之期間能避免醫藥產品灑出。當所有的袋被固定時，可以開始該冷凍乾燥製程。在以下提供之表 1 提供與例示之用於冷凍乾燥該醫藥產品之冷凍乾燥製程相關的數據。溫度、時間、和壓力可根據在袋 100 中所放置之醫藥產品的類型改變。圖 6 闡明在冷凍乾燥製程完成後包含該經冷凍乾燥之醫藥產品 600 的袋 100。

表 1

	溫度	時間(小時:分鐘)	壓力
冷凍-儲架冷凍	-42°C	2:00	atm
冷凍-儲架維溫	-42°C	6:00	
初次乾燥(儲架加熱)	-5°C	10:00	300μbar
初次乾燥(儲架維溫)	-5°C	20:00	
二次乾燥(儲架加熱)	10°C	10:00	
二次乾燥(儲架維溫)	10°C	6:00	
二次乾燥(儲架加熱)	15°C	1:00	
二次乾燥(儲架維溫)	15°C	10:00	

【0041】在 S330 中，將預定量之無菌的重組用溶液以無菌方式經過埠 122 導入第二室 120。導入第二室 120 之重組用溶液的量係依據用於投予病患之醫藥產品 500 的所需稀釋而定。圖 7 闡明在第二室 120 中的重組用溶液 700。箭

頭 702 指明重組用溶液 700 經過埠 122 的通路。重組用溶液 700 可以是無菌的 0.9% 鹽水溶液、或任何其他適合用於重組且稀釋醫藥產品 500 之溶液。重組用溶液之其他實例包括水、以醇為底質之溶液等。稀釋用溶液之實例包括鹽水溶液、葡萄糖溶液、林格(Ringer)溶液等。

【0042】在一具體例中，當袋 100 是在多個不同位置上時可進行步驟 S330。例如，當袋 100 仍在冷凍乾燥機內時，可將重組用溶液 700 導入第二室 120 中。在另一實例中，可在製備設施處將袋 100 從該冷凍乾燥機移出且將重組用溶液 700 導入第二室，然後在經冷凍且無菌條件下貯存並輸送。

【0043】在 S340 中，健康照護員可混合該重組用溶液 700 與經冷凍乾燥之醫藥產品 600 以將經冷凍乾燥之醫藥產品 600 重組且合適稀釋成經重組之醫藥產品 900。該健康照護員可藉由用手施加壓力至袋 100 (例如在圖 8 中闡明的，施加壓力至第二室 120) 而使封口 130 破裂。因為袋 100 是彈性的，當該健康照護員對該袋施壓時，壓力係在袋 100 內產生且被施加給封口 102、104 和 130。外部封口 102 和內部封口 104 比將第一室 110 與第二室 120 隔開之封口 130 堅固以致封口 130 比外部封口 102 和內部封口 104 早破裂。

【0044】當將預定量壓力 (例如 40-60 kgf) 施加至袋 100 時，封口 130 破裂且第一室 110 和第二室 120 變成單一室以供混合經冷凍乾燥之醫藥產品 600 與重組用溶液 700。在一具體例中，該健康照護員可藉由對第二室 120 而非對第

一室 110 施加壓力而產生更大壓力，因為第二室含有液體而第一室 110 含有經冷凍乾燥之產品和氣體。此外，封口 130 可包括弱點 132 以使封口 130 開始破裂。

【0045】圖 4 闡明附帶單一袋 100 之該醫藥產品的製備方法的另一例示流程圖。該方法包括將該醫藥產品導入第一室 110 的步驟 S410、冷凍乾燥在第一室 110 中之醫藥產品的步驟 S420、透過吹氣朝第一室 110 關閉埠 112 的步驟 S430、將重組用溶液導入第二室 120 的步驟 S440、及使封口 130 破裂且混合重組用溶液與經冷凍乾燥之醫藥產品的步驟 S450、及將經重組之醫藥產品投予病患的步驟 S460。個別步驟將在以下進一步詳細說明。

【0046】步驟 S410、S420、S440、和 S450 類似於以上說明之與圖 3 中之方法相關的步驟 S310、S320、S330、和 S340。在 S430 中，在該醫藥產品 500 被冷凍乾燥時，才將埠 112 長久關閉以維持經冷凍乾燥之醫藥產品 600 的完整性。例如，外部環境(例如氧、水蒸氣等)可汙染經冷凍乾燥之醫藥產品 600，故密封第一室 110 有助於維持經冷凍乾燥之醫藥產品 600 的完整性。埠 112 可藉由吹氣被密封。該冷凍乾燥的真空可藉由在稍微真空下之吹氣用氣體打破且將該氣體導入第一室 110。在一具體例中，該吹氣用氣體是氮。若該醫藥產品對氧不敏感，經壓縮之空氣可被使用以作為吹氣用氣體。此製程使第一室 110 保持無菌且避免經冷凍乾燥之醫藥產品 600 氧化。

【0047】在 S460 中，於該健康照護員已重組該醫藥產

品 900 之後，該健康照護員可將經重組之醫藥產品 900 投予病患。經重組之醫藥產品 900 可用多種途徑投予。例如，圖 9 闡明經由靜脈內療法所投予之經重組之醫藥產品 900。穿過在袋 100 內之孔 150 使該健康照護員能將袋 100 掛在點滴架且投予用埠 124 和 126，使健康照護員所取得之標準 IV 設備能用於治療。

【0048】此外，袋 100 可在該醫藥產品之製造設施處的壓熱器中被滅菌。袋 100 之材料使袋 100 能耐受在 121℃ 下之高壓滅菌。

【0049】在該彈性袋內冷凍乾燥、貯存、及重組醫藥產品的方法可具有一或多個效益。例如，袋 100 是幾乎不需藉由健康照護員操作之即可投予之產品。該醫藥產品被冷凍乾燥而增加該醫藥產品之儲放壽命。該重組用溶液係貯存在該第二室中，該第二室被製備以供該醫藥產品之合適稀釋和重組且避免可能的重組和稀釋計算誤差。因為該醫藥產品在導入後留在該袋內直到該醫藥產品被投予，故避免在該袋外另外操作醫藥產品。若該醫藥產品是毒性藥（諸如細胞毒性藥），則另外操作有可能導致產品污染的可能性及／或對健康照護員之安全問題。該醫藥產品之可能污染係藉由將該醫藥產品保留在單一袋內且密封該第一室與外部環境而得以避免。

【0050】本發明之具體例可以關於一種在多室彈性袋中製備醫藥產品的方法。該方法包括經過第一埠將液態醫藥產品導入該彈性袋之第一室中且冷凍乾燥在該彈性袋之

第一室內的醫藥產品以提供經冷凍乾燥之醫藥產品，其中該彈性袋具有第二室且第一室與該第二室藉由可破裂封口隔開。

【0051】在此討論之多種具體例之任一者中，該方法可進一步包括將重組用溶液導入該彈性袋之第二室中。

【0052】在此討論之多種具體例之任一者中，該方法可進一步包括在第一室中之該醫藥產品已經冷凍乾燥後將氣體導入該第一室中並密封該第一埠。

【0053】在此討論之多種具體例之任一者中，該方法可進一步包括施加預定量之壓力給該彈性袋以使在該第一室與該第二室之間的該可破裂封口破裂且在該第一室內混合該重組用溶液與該經冷凍乾燥之醫藥產品以產生經重組之醫藥產品。

【0054】在此討論之多種具體例之任一者中，該方法可進一步包括經由設置在該彈性袋中之投予埠，將最終醫藥產品投予病患。

【0055】在此討論之多種具體例之任一者中，該可破裂封口係藉由結合該彈性袋之前表面與該彈性袋之後表面以形成在該第一室與該第二室之間。

【0056】在此討論之多種具體例之任一者中，該可破裂封口包含一弱點，其中該可破裂封口不如該可破裂封口之其餘部分一般寬且該可破裂封口之破裂是在壓力被施加至該彈性袋時於該弱點開始。

【0057】在此討論之多種具體例之任一者中，該醫藥

產品是細胞毒性藥。

【0058】在此討論之多種具體例之任一者中，該細胞毒性藥係選自由下列組成之群組：氮雜胞苷、貝利諾施特、班達目施騰、博潤塔克施麻維多丁、博萊黴素、波特若密、布沙泛、卡鉑、環磷醯胺、賽塔拉賓、達卡巴新、放線菌素、道諾黴素、迪西塔賓、迪佛克沙胺、多索魯必素、依比魯必素鹽酸鹽、氟達拉賓、佛德目施騰、夫維施川特、貞瑟塔賓、伊搭魯必素、依弗醯胺、依瑞諾德肯鹽酸鹽、伊沙被皮隆、美法藍、胺甲喋呤、歐賽里鉑、帕里塔克施、配美翠沙德、潘脫施塔汀、拉提翠沙德、羅咪德新、特摩若羅咪德、賽特帕、托波特肯、翠貝特丁、翠圖蘇麻和紛拉斯汀。

【0059】在此討論之多種具體例之任一者中，該重組用溶液是0.9%鹽水溶液。

【0060】在此討論之多種具體例之任一者中，該袋係從聚烯烴／苯乙烯-嵌段共聚物為底質之膜製成。

【0061】一些具體例可包括彈性醫藥袋，其包括經配置以容納經冷凍乾燥之醫藥產品的第一室，與該第一室隔開之第二室(該第二室經配置以容納用於重組該經冷凍乾燥之醫藥產品的重組用溶液)，布置在該第一室與該第二室之間以隔開且密封該第一室與該第二室的封口，及附加至該第一室之第一埠，該第一埠係經配置以將醫藥產品導入該第一室且能在冷凍乾燥該醫藥產品期間使來自該醫藥產品之水蒸氣通過。

【0062】在此討論之多種具體例之任一者中，該袋可進一步包括附加至該第二室的第二埠，該第二埠係經配置以將該重組用溶液導入第二室以供重組在該第一室中之該經冷凍乾燥之醫藥產品。

【0063】在此討論之多種具體例之任一者中，該封口為該醫藥袋之前表面與該醫藥袋之後表面之間的連接物。

【0064】在此討論之多種具體例之任一者中，該封口在該第一室與該第二室之間延伸該醫藥袋之長度。

【0065】在此討論之多種具體例之任一者中，施加至該醫藥袋之預定量的壓力使該封口破裂且使該第二室與該第一室連接。

【0066】在此討論之多種具體例之任一者中，該封口進一步包含一弱點以在施加預訂量之壓力至該醫藥袋時提供起初之破裂點。

【0067】在此討論之多種具體例之任一者中，該醫藥產品是細胞毒性藥。

【0068】在此討論之多種具體例之任一者中，該細胞毒性藥係選自下列組成之群組選擇：氮雜胞苷、貝利諾施特、班達目施騰、博潤塔克施麻維多丁、博萊黴素、波特若密、布沙泛、卡鉑、環磷醯胺、賽塔拉賓、達卡巴新、放線菌素、道諾黴素、迪西塔賓、迪佛克沙胺、多索魯必素、依比魯必素鹽酸鹽、氟達拉賓、佛德目施騰、夫維施川特、貞瑟塔賓、伊搭魯必素、依弗醯胺、依瑞諾德肯鹽酸鹽、伊沙被皮隆、美法藍、胺甲喋呤、歐賽里鉑、帕里

塔克施、配美翠沙德、潘脫施塔汀、拉提翠沙德、羅咪德新、特摩若羅咪德、賽特帕、托波特肯、翠貝特丁、翠圖蘇麻和紛拉斯汀。

【0069】在此討論之多種具體例之任一者中，該重組用溶液是0.9%鹽水溶液。

【0070】在此討論之多種具體例之任一者中，該醫藥袋係從聚烯烴／苯乙烯-嵌段共聚物為底質之膜製成。

【0071】在此討論之多種具體例之任一者中，該醫藥袋耐受121℃。

【0072】在此討論之多種具體例之任一者中，該醫藥袋耐受-45℃。

【0073】在此討論之多種具體例之任一者中，該第二室進一步包含用於投予經重組之醫藥產品的投予埠，該經重組之醫藥產品是該經冷凍乾燥之醫藥產品與該重組用溶液之混合成果。

【0074】一些具體例可包括彈性醫藥袋，其包括前膜、後膜、連接該前膜與後膜以包圍該醫藥袋周邊的外封口、及連接具有該外封口之該前膜與該後膜的內部的可破裂封口，該可破裂封口界定第一室和與該第一室隔開之第二室。該第一室係經配置以容納經冷凍乾燥之醫藥產品，該第二室係經配置以容納用於重組在該第一室中之該經冷凍乾燥之醫藥產品的重組用溶液，且當將預定量之壓力施加至該彈性醫藥袋時該可破裂封口比該外封口早破裂。

【0075】在此討論之多種具體例之任一者中，其中該

第一室和該第二室藉由該外封口和該可破裂之封口界定。

【0076】 要理解：該實施方式部分而非該發明內容和摘要部分意欲用來解釋申請專利範圍。該發明內容及摘要部分可陳列如本發明人所考慮之本發明之例示具體例之一或多個而非全部，且因此絕不企圖限制本發明及所附之申請專利範圍。

【0077】 先前對特定具體例之說明會完全揭示本發明之普遍本質以使他人在不需過度實驗且不偏離本發明之普遍觀念下，藉由應用該技術之技能即能改良及／或改編此等特定具體例以適應不同的應用。因此，此種改編和改良意欲在所揭示之基於在此所呈現之教示和引導之具體例的意義和均等範圍內。要了解：在此之措辭或術語是供說明而非限制的目的，使得本說明書之術語或措辭是要熟習該技術人士鑑於該教示和引導來解釋。

【0078】 本發明之廣度和範圍不應被任何上述例示具體例所限制，而應僅根據以下申請專利範圍及其均等範圍所界定。

【符號說明】

【0079】

100：多室彈性袋

102：外部封口

104：內部封口

110：第一室

112, 122, 124, 126：埠

114：連接器

116：管

120：第二室

130：封口

132：弱點

140：標籤區

150：通孔

210：前膜

220：後膜

500：醫藥產品

502：醫藥產品經過埠的通路

600：經冷凍乾燥之醫藥產品

700：重組用溶液

900：經重組之醫藥產品

2-2：橫截線

S310, S410：將該醫藥產品導入第一室

S320, S420：冷凍乾燥在第一室中之醫藥產品

S330, S440：將該重組用溶液導入第二室

S340, S450：使封口破裂且混合重組用溶液與經冷凍乾燥之醫藥產品

S430：透過吹氣朝第一室關閉埠

460：將經重組之醫藥產品投予病患



201907896

【發明摘要】

【中文發明名稱】

多室彈性袋及其使用方法

【英文發明名稱】

Multi chamber flexible bag and methods of using same

【中文】

一種在單一的多室彈性袋中製備醫藥產品的方法。醫藥產品以液體狀態經過第一埠導入該彈性袋之第一室中。該醫藥產品在該彈性袋之該第一室內冷凍乾燥以提供經冷凍乾燥的醫藥產品。該彈性袋具有第二室且該第一室與該第二室藉由可破裂封口隔開。該第二室進一步包括用於重組在該第一室中之該經冷凍乾燥之醫藥產品的重組用溶液。使用者可施加壓力給該彈性袋以使封口破裂並混合該經冷凍乾燥之醫藥產品和該重組用溶液以將該醫藥產品投予病患。

【 英文 】

A method of preparing a pharmaceutical product in a single multiple chamber flexible bag. A pharmaceutical product is introduced in a liquid state into a first chamber of the flexible bag through a first port. The pharmaceutical product is lyophilized within the first chamber of the flexible bag to provide a lyophilized pharmaceutical product. The flexible bag has a second chamber and the first chamber and the second chamber are separated by a breakable seal. The second chamber further includes a reconstituting solution for reconstituting the lyophilized pharmaceutical product in the first chamber. A user may apply pressure to the flexible bag to break the seal and mix the lyophilized pharmaceutical product and the reconstituting solution to order to administer the pharmaceutical product to a patient.

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】

100：多室彈性袋

102：外部封口

104：內部封口

110：第一室

112, 122, 124, 126：埠

114：連接器

116：管

120：第二室

130：封口

132：弱點

140：標籤區

150：通孔

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種在多室彈性袋中製備醫藥產品的方法，該方法包含：

將醫藥產品以液體狀態經過第一埠導入該彈性袋之第一室；及

冷凍乾燥在該彈性袋之該第一室內之該醫藥產品以提供經冷凍乾燥之醫藥產品，

其中該彈性袋具有第二室且該第一室與該第二室藉由可破裂封口隔開。

【第2項】

如申請專利範圍第1項之方法，其進一步包含將重組用溶液導入該彈性袋之第二室。

【第3項】

如申請專利範圍第1項之方法，其進一步包含在該醫藥產品已經在該第一室中冷凍乾燥之後將氣體導入該第一室並密封該第一埠。

【第4項】

如申請專利範圍第1項之方法，其進一步包含施加預定量之壓力至該彈性袋以使在該第一室與該第二室之間的可破裂封口破裂；及

於該第一室中混合該重組用溶液與該經冷凍乾燥的醫藥產品以產生經重組之醫藥產品。

【第5項】

如申請專利範圍第4項之方法，其進一步包含將最終醫藥產品經由設置在該彈性袋中之投予埠投予病患。

【第6項】

如申請專利範圍第1項之方法，其中該可破裂封口藉由結合該彈性袋之前表面與該彈性袋之後表面以形成在該第一室與該第二室之間。

【第7項】

如申請專利範圍第6項之方法，其中該可破裂封口包含一弱點，在該弱點中該可破裂之封口不如該可破裂封口之其餘部分一般寬，且

其中該可破裂封口之破裂是在壓力被施加至該彈性袋時於該弱點開始。

【第8項】

如申請專利範圍第1項之袋，其中該醫藥產品是細胞毒性藥。

【第9項】

如申請專利範圍第8項之袋，其中該細胞毒性藥係選自由下列所組成之群組：氮雜胞苷(azacytidine)、貝利諾施特(belinostat)、班達目施騰(bendamustine)、博潤塔克施麻維多丁(brentuximab vedotin)、博萊黴素(bleomycin)、波特若密(bortezomib)、布沙泛(busulfan)、卡鉑(carboplatin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、賽塔拉賓(cytarabine)、達卡巴新(dacarbazine)、放線菌素(dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、迪西塔賓

(decitabine)、迪佛克沙胺(deferoxamine)、多索魯必素(doxorubicin)、依比魯必素鹽酸鹽(epirubicin hydrochloride)、氟達拉賓(fludarabine)、佛德目施騰(fotemustine)、夫維施川特(fulvestrant)、貞瑟塔賓(gemcitabine)、伊搭魯必素(idarubicin)、依弗醯胺(ifosfamide)、依瑞諾德肯鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride)、伊沙被皮隆(ixabepilone)、美法藍(melphalan)、胺甲喋呤(methotrexate)、歐賽里鉑(oxaliplatin)、帕里塔克施(paclitaxel)、配美翠沙德(pemetrexed)、潘脫施塔汀(pentostatin)、拉提翠沙德(raltitrexed)、羅咪德新(romidepsin)、特摩若羅咪德(temozolomide)、賽特帕(thiotepa)、托波特肯(topotecan)、翠貝特丁(trabectedin)、翠圖蘇麻(trastuzumab)和紛拉斯汀(vinblastine)。

【第10項】

如申請專利範圍第2項之袋，其中該重組用溶液是0.9%鹽水溶液。

【第11項】

如申請專利範圍第1項之方法，其中該袋係由聚烯烴/苯乙烯嵌段共聚物為底質之膜製造。

【第12項】

一種彈性醫藥袋，其包含：

第一室，其經配置以容納經冷凍乾燥之醫藥產品；

與該第一室隔開之第二室，該第二室經配置以容納用於重組在該第一室中之該經冷凍乾燥之醫藥產品的重組用

溶液；

布置在該第一室與該第二室之間以隔開並密封該第一室與該第二室的封口；及

附加至該第一室之第一埠，該第一埠係經配置以將醫藥產品導入該第一室且能在冷凍乾燥該醫藥產品期間使來自該醫藥產品之水蒸氣通過。

【第13項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其進一步包含附加至該第二室之第二埠，該第二埠係經配置以將該重組用溶液導至該第二室以供重組在該第一室中之該經冷凍乾燥之醫藥產品。

【第14項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該封口是在該醫藥袋之前表面與該醫藥袋之後表面之間的連接物。

【第15項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該封口在該第一室與該第二室之間延伸該醫藥袋之長度。

【第16項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中施加至該醫藥袋之預定量的壓力使該封口破裂並使該第二室與該第一室連接。

【第17項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該封口進一步包含一弱點以在施加預訂量之壓力至該醫藥袋時提供起初

之破裂點。

【第18項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該醫藥產品是細胞毒性藥。

【第19項】

如申請專利範圍第18項之醫藥袋，其中該細胞毒性藥係選自由下列所組成之群組：氮雜胞苷、貝利諾施特、班達目施騰、博潤塔克施麻維多丁、博萊黴素、波特若密、布沙泛、卡鉑、環磷醯胺、賽塔拉賓、達卡巴新、放線菌素、道諾黴素、迪西塔賓、迪佛克沙胺、多索魯必素、依比魯必素鹽酸鹽、氟達拉賓、佛德目施騰、夫維施川特、貞瑟塔賓、伊搭魯必素、依弗醯胺、依瑞諾德肯鹽酸鹽、伊沙被皮隆、美法藍、胺甲喋呤、歐賽里鉑、帕里塔克施、配美翠沙德、潘脫施塔汀、拉提翠沙德、羅咪德新、特摩若羅咪德、賽特帕、托波特肯、翠貝特丁、翠圖蘇麻和紛拉斯汀。

【第20項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該重組用溶液是0.9%鹽水溶液。

【第21項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該醫藥袋係由聚烯烴/苯乙烯嵌段共聚物為底質之膜製造。

【第22項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該醫藥袋耐受

121°C。

【第23項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該醫藥袋耐受-45°C。

【第24項】

如申請專利範圍第12項之醫藥袋，其中該第二室進一步包含用於投予經重組之醫藥產品(其為混合該經冷凍乾燥之醫藥產品與該重組用溶液的結果)之投予埠。

【第25項】

一種彈性醫藥袋，其包含：

前膜；

後膜；

外封口，其包圍該醫藥袋周圍而連接該前膜與該後膜；及

可破裂封口，其連接該外封口內部之該前膜與該後膜，該可破裂封口界定第一室和與該第一室隔開之第二室，

其中該第一室係經配置以容納經冷凍乾燥之醫藥產品，

其中該第二室係經配置以容納用於重組在該第一室中之該經冷凍乾燥之醫藥產品的重組用溶液；及

其中當將預定量之壓力施加至該彈性醫藥袋時該可破裂封口比該外封口早破裂。

【第26項】

如申請專利範圍第25項之彈性醫藥袋，其中該第一室和該第二室藉由該外封口和該可破裂之封口界定。

