



(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:
27.02.2002 Patentblatt 2002/09

(51) Int Cl.7: **A61J 1/00**

(21) Anmeldenummer: **01120061.5**

(22) Anmeldetag: **21.08.2001**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **23.08.2000 DE 10041295**

(71) Anmelder: **Fresenius Kabi Deutschland GmbH**
61352 Bad Homburg v.d.H. (DE)

(72) Erfinder:
• **Müller, Hans-Jörg, Dr.**
35619 Braunsfels/Bonbaden (DE)
• **Sommermeier, Klaus, Dr.**
61191 Rosbach (DE)
• **Eschenbach, Bernd**
65795 Hattersheim (DE)

(74) Vertreter: **Luderschmidt, Schüler & Partner GbR**
Patentanwälte, John-F.-Kennedy-Strasse 4
65189 Wiesbaden (DE)

(54) **Verfahren zur Herstellung einer Zweikammer-Anordnung und Zweikammer-Anordnung**

(57) Zur Herstellung einer Zweikammer-Anordnung mit einer ersten Kammer 7, die mit einer ersten Komponente befüllt ist, und einer zweiten Kammer die mit einer zweiten Komponente befüllt ist, werden zwei separate Beutel 1, 2 unabhängig voneinander mit der ersten bzw. zweiten Komponente befüllt und sterilisiert. Erst nach dem Sterilisieren und Befüllen werden die Beutel derart miteinander verbunden, daß die in einer Kammer enthaltene Komponente in die andere Kammer überführt werden kann, um die beiden Komponenten miteinander zu mischen. Vorzugsweise werden der erste und zweite Beutel nach dem Befüllen mit einer auftrennbaren Peel-Naht verschlossen, wobei die Beutelenden dann miteinander verschweißt werden.

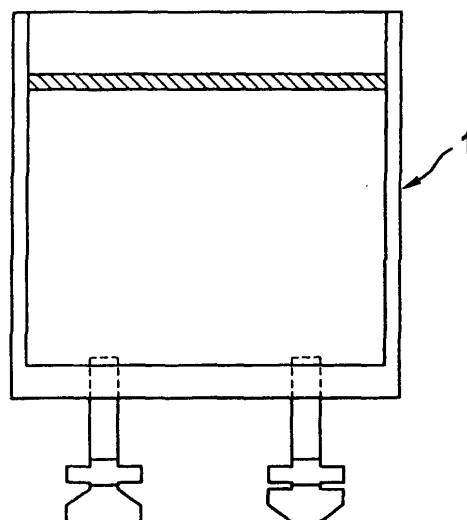
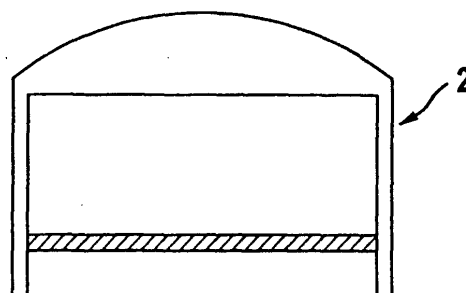


Fig. 1b

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Zweikammer-Anordnung mit einer ersten Kammer, die mit einer ersten Komponente befüllt ist, und einer zweiten Kammer, die mit einer zweiten Komponente befüllt ist. Darüber hinaus bezieht sich die Erfindung auf eine Zweikammer-Anordnung.

[0002] Derartige Zweikammer-Systeme finden beispielsweise zur Bevorratung von Substanzen für die Infusionstherapie oder zur parenteralen Ernährung Verwendung, die erst kurz vor der Verabreichung miteinander gemischt werden sollen. Mehrkammerbeutel sind beispielsweise aus der DE 32 38 649, DE 94 01 288 und EP 0 737 468 bekannt.

[0003] Den bekannten Zweikammer-Beuteln ist gemeinsam, daß sie zwei Kammern aufweisen, die von einer Peel-Naht getrennt sind. Im Anwendungsfall wird die Naht aufgetrennt, so daß die in den Kammern enthaltenen Komponenten miteinander gemischt werden können. Zum Entnehmen des Beutelinhalts ist an einer der beiden Kammern eine verschließbare Auslaßöffnung vorgesehen.

[0004] Die bekannten Zweikammer-Beutel haben sich in der Praxis bewährt. Wenn eine der beiden Kammern jedoch mit einer sensiblen Substanz befüllt ist, kann sich die Sterilisierung des Beutels als problematisch erweisen.

[0005] Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren anzugeben, das eine vereinfachte und kostengünstige Herstellung einer Zweikammer-Anordnung in großen Stückzahlen erlaubt. Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist, eine Zweikammer-Anordnung bereitzustellen, die einfach und kostengünstig hergestellt werden kann.

[0006] Die Lösung dieser Aufgaben erfolgt erfindungsgemäß mit den Merkmalen der Patentansprüche 1, 10, 11 bzw. 13.

[0007] Das erfindungsgemäße Verfahren beruht darauf, daß nicht ein gemeinsamer Beutel mit zwei Kammern, sondern zwei separate Beutel mit nur jeweils einer Kammer hergestellt und befüllt werden, die erst später miteinander verbunden werden. Damit kann jeder Beutel unabhängig voneinander mit unterschiedlichen Verfahren sterilisiert werden.

[0008] Zur Herstellung der Zweikammer-Anordnung werden der erste und zweite Folien-Beutel jeweils mit einer auftrennbaren Naht verschlossen. Anschließend werden die beiden Beutel derart zusammengefügt, daß nach Auftrennen der beiden Nähte, die beiden Komponenten miteinander gemischt werden können. Vorzugsweise werden die beiden Beutel nach dem Befüllen miteinander verschweißt. Sie können aber auch miteinander verklebt werden. Das Verschließen jedes Beutels mit einer auftrennbaren Naht hat den Vorteil, daß deren Inhalt vor dem Zusammenfügen fest umschlossen ist.

[0009] Die Folien-Beutel können aus übereinander liegenden und an ihren Rändern miteinander verbundenen Folienbahnen oder auch aus einem Folienschlauch gefertigt werden.

[0010] Vorzugsweise werden die erste und zweite Peel-Naht derart angeordnet, daß die überstehenden Beutelfolien Taschen bilden, so daß sich die Beutel leicht miteinander verbinden lassen. Die Taschen werden vorzugsweise verschlossen, um die Beutel frei von Partikeln zu halten. Ein Aneinanderkleben der Beutelfolien wird vorteilhafterweise durch ein Luftpolster vermieden.

[0011] Zur Herstellung von Antibiotika oder Cytostatika können der erste Beutel mit einer Trägerlösung und der zweite Beutel mit einem Wirkstoffpulver unabhängig voneinander an unterschiedlichen Orten befüllt werden. Der erste Beutel kann dann bei relativ hohen Temperaturen in bekannter Weise autoklaviert und der zweite Beutel vor der Befüllung strahlen-sterilisiert werden. Nach dem Verbinden der beiden Beutel bildet die Zweikammer-Anordnung für den Anwender wieder eine einfach zu handhabende Einheit, die es erlaubt, die in der einen Kammer enthaltene Komponente in die andere Kammer zu überführen.

[0012] Von Vorteil ist, wenn der die Trägerlösung enthaltende erste Beutel aus einer verschweißbaren Polyolefinfolie besteht, während der das feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffpulver aufnehmende zweite Beutel aus einer wasser- und sauerstoffabsorbierenden Aluminium-Verbundfolie besteht. Um auch die Aluminiumfolie verschweißen zu können, ist diese vorzugsweise mit einer entsprechenden Beschichtung versehen.

[0013] Die Zweikammer-Anordnung kann als Primärbeutel in einen Sekundärbeutel mit entsprechenden Sperr Eigenschaften eingebracht werden. Dabei können noch Sauerstoff-Absorberbeutel zwischen Primär- und Sekundärverpackung vorgesehen werden.

[0014] Bei einer zweiten Ausführungsform werden die beiden Beutel mittels eines rohrförmigen Verbindungsstückes verbunden, das mit einem Abbrechteil verschlossen ist. In den ersten Beutel wird das eine Ende des Verbindungsstückes eingesetzt, wobei das über den Beutel hinausragende Teil des Verbindungsstückes vorteilhafterweise mit einer Schutzkappe geschützt wird, die vor dem Einsetzen des anderen Endes des Verbindungsstückes in den zweiten Beutel entfernt wird.

[0015] Eine weitere Variante sieht vor, daß in den ersten Beutel ein erstes Konnektorstück und in den zweiten Beutel ein zweites Konnektorstück eingesetzt werden, die erst zum Vermischen der beiden Komponenten miteinander verbunden, beispielsweise verschraubt oder zusammengesteckt werden.

[0016] Im folgenden wird die Erfindung unter Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert.

[0017] Es zeigen:

Figuren 1a bis 1c die einzelnen Schritte zur Herstellung einer ersten Ausführungsform der Zweikammer-Anordnung,
 Figuren 2a und 2b die Schritte zur Herstellung einer zweiten Ausführungsform der Zweikammer-Anordnung und
 Figuren 3a und 3b die Schritte zur Herstellung einer weiteren Ausführungsform der Zweikammer-Anordnung.

[0018] Die Figuren 1a bis 1c zeigen die einzelnen Schritte zur Herstellung einer ersten Ausführungsform der Zweikammer-Anordnung in einer stark vereinfachten Darstellung. Die Zweikammer-Anordnung besteht aus zwei separaten Folienbeuteln 1, 2, die unabhängig voneinander befüllt und sterilisiert werden.

[0019] Der erste Folienbeutel 1 wird aus zwei übereinander gelegten Polyolefinfolien 3 gefertigt, die zunächst nur am unteren Rand 3a und den Seitenrändern 3b, 3c miteinander versiegelt werden. In den unteren Rand 3a des Beutels werden ein Entnahmeteil 4 zum Anschließen einer nicht dargestellten Infusionsleitung zum Entnehmen von Flüssigkeit und ein Zuspritzteil 5 zum Zuführen von Flüssigkeit mittels einer nicht dargestellten Injektionsnadel eingeschweißt. Das Entnahme- und Zuspritzteil sind in der DE 197 28 775 im einzelnen beschrieben, auf die ausdrücklich Bezug genommen wird. Der offene Beutel 1 wird nun mit einer Trägerlösung befüllt und im Bereich seines oberen Randes 3d mit einer Peel-Naht 6 versehen, die sich zwischen den Seitenrändern 3b, 3c erstreckt und eine die Trägerlösung enthaltende erste Kammer 7 verschließt. Anschließend werden die Folien 3 auch am oberen Rand unter Bildung einer ersten Tasche 7a miteinander versiegelt. Die Siegelnaht zum Verschließen der ersten Tasche ist mit dem Bezugszeichen 3d versehen. Zum Schluß wird der Beutel bei 121 C° autoklaviert. Ein Verkleben der zwischen der Peel-Naht 6 und der äußeren Siegelnaht 3d übereinander liegenden Folien während des Autoklavierens wird dadurch sicher verhindert, daß die erste Tasche 7a mit Luft gefüllt wird. Durch eine geringfügige Luftfüllung haben die beiden Folien keinen Kontakt mehr. Dies ist aber nur dann erforderlich, wenn die Folien zum Verkleben neigen.

[0020] Der zweite Beutel 2 weist zwei übereinander gelegte Aluminium-Verbundfolien 8 mit sauerstoff- und feuchtigkeitsabsorbierenden Schichten auf. Die Verbundfolien sind an ihrer Innenseite noch mit einer entsprechenden Beschichtung versehen, so daß die Folien 3,8 miteinander verschweißbar sind. Die Aluminium-Verbundfolien 8 des zweiten Beutels 2 werden am oberen Rand 8a und den Seitenrändern 8b, 8c miteinander versiegelt und der Beutel wird strahlen-sterilisiert. Anschließend wird der Aluminiumbeutel aseptisch, gegebenenfalls unter Stickstoff-Schutzbegasung sowie Feuchtigkeits-Ausschluß mit dem Wirkstoffpulver befüllt. Der Beutel wird nun im Bereich seines unteren Randes 8d mit einer auftrennbaren Peel-Naht 9 versehen, die sich zwischen den Seitenrändern 8b, 8c erstreckt und eine das Wirkstoffpulver enthaltende zweite Kammer 10 verschließt. Daraufhin werden die Beutelfolien 8 unter Bildung einer zweiten Tasche 10a auch am unteren Rand miteinander versiegelt. Die Siegelnaht zum Verschließen der Tasche ist mit dem Bezugszeichen 8d versehen (Fig. 1a).

[0021] In einem zweiten Arbeitsschritt werden unter entsprechenden Reinraumbedingungen der erste und zweite Beutel 1, 2 zusammengefügt (Figur 1b). Hierzu werden die überstehenden Ränder der Beutelfolien des ersten bzw. zweiten Beutels längs der Siegelnähte 3d, 8d abgeschnitten. Daraufhin wird das offene Ende des ersten Beutels 1 über das offene Ende des zweiten Beutels 2 geschoben und beide Beutel werden mit einer umlaufenden Siegelnaht 11 miteinander verschweißt. Der Bereich zwischen den beiden Peel-Nähten 6, 9 des ersten und zweiten Beutels 1, 2 wird nochmals sterilisiert. Hierfür wird ein Sterilisierungsverfahren eingesetzt, das von Lichtblitzen mit einer geeigneten spektralen Energieverteilung Gebrauch macht. Dieses Verfahren kann nach dem Befüllen auch zum nochmaligen Sterilisieren der beiden Beutel im Bereich der Taschen 7a, 10a eingesetzt werden. Da die Kompartimente durch das Licht-Blitz-Sterilisationsverfahren sterilisiert werden, braucht das Abschneiden der überstehenden Ränder der Beutelfolien nicht unter streng aseptischen Bedingungen erfolgen, ein möglichst keimfreies und partikelfreies Arbeiten ist aber dennoch erforderlich.

[0022] Fig. 3c zeigt den fertigen Zweikammer-Beutel, der als Primärbeutel zusammen mit einem oder mehreren Sauerstoff-Absorberbeuteln in einen Sekundärbeutel mit entsprechenden Sperreigenschaften eingebracht werden kann.

[0023] Im Anwendungsfall werden die beiden Peel-Nähte 6, 9 der Zweikammer-Anordnung durch Druck geöffnet und das Wirkstoffpulver aus der ersten Kammer 7 wird in die zweite Kammer 10 überführt. Nach dem Lösen des Wirkstoffpulvers in der Trägerlösung kann der Beutelinhalt mittels einer Infusionsleitung entnommen werden, die an dem Entnahmeteil 4 angeschlossen wird. Das Zuspritzteil 5 erlaubt noch das Zuführen von zusätzlichen Substanzen.

[0024] Die Figuren 2a und 2b zeigen die Verfahrensschritte zur Herstellung einer zweiten Ausführungsform der Zweikammer-Anordnung, die sich von der ersten Ausführungsform dadurch unterscheidet, daß die beiden Beutel nicht miteinander verschweißt, sondern mittels eines rohrförmigen Verbindungsstücks 12 miteinander verbunden werden. Im übrigen werden die Kammern des ersten und zweiten Beutels nicht mit Peel-Nähten verschlossen. Das eine Ende des strahlensterilisierten Verbindungsstücks 12 ist mit einem Abbrechteil 13 verschlossen, während das andere Ende mit einer abbrechbaren Schutzkappe 14 geschützt ist. Die Teile der Ausführungsform gemäß der Figuren 2a und 2b, die den Teilen des Ausführungsbeispiels gemäß der Figuren 1a bis 1c entsprechen, sind mit den gleichen Bezugszeichen versehen.

[0025] Nach dem Befüllen des ersten Beutels 1 mit der Trägerlösung wird das mit dem Abbrechteil 13 verschlossene

Ende des Verbindungsstücks 12 in den oberen Rand 3d des ersten Beutels eingeschweißt. Die Schutzkappe 14 erstreckt sich dabei über den gesamten Teil des Verbindungsstücks, der aus dem ersten Beutel herausragt. Anschließend wird der erste Beutel autoklaviert.

[0026] In einem separaten Arbeitsschritt wird der strahlen-sterilisierte zweite Beutel 2, der an dem unteren Rand 8d noch nicht versiegelt ist, mit dem Wirkstoffpulver befüllt. Unter aseptischen Bedingungen wird anschließend die Schutz-
hülle 14 von dem Verbindungsstück 12 entfernt und das freie Ende des Verbindungsstücks wird mit dem unteren Rand 8d des zweiten Beutels 2 verschweißt.

[0027] Zum Mischen von Wirkstoffpulver und Trägerlösung wird im Anwendungsfall das Abbrechteil 13 von dem Verbindungsstück 12 abgebrochen und das Wirkstoffpulver wird aus dem zweiten Beutel 2 in den ersten Beutel 1 überführt.

[0028] Eine weitere Variante zeigen die Figuren 3a und 3b. Die einander entsprechenden Teile sind wieder mit den gleichen Bezugszeichen versehen. Die Verbindung des ersten und zweiten Beutels 1, 2 erfolgt mit zwei schematisch dargestellten Konnektorstücken 15, 16. Die beiden Konnektorstücke 15, 16 sind vor dem Verschrauben dicht verschlossen und öffnen sich erst beim Herstellen der Schraubverbindung. Beispielsweise können die Konnektorstücke mit Abbrechteilen verschlossen sein. Beide Konnektorstücke werden strahlen-sterilisiert.

[0029] Der erste Beutel 1 wird mit der Trägerlösung befüllt und an seinem oberen Rand 3d versiegelt. Während des Schweißvorgangs wird das eine Ende des ersten Konnektorstücks 15 mit dem oberen Rand 3d verschweißt. Anschließend wird der erste Beutel wieder autoklaviert.

[0030] In einem separaten Arbeitsschritt wird der strahlen-sterilisierte zweite Beutel 2 mit dem Wirkstoffpulver aseptisch befüllt. Anschließend wird der untere Rand 8d des zweiten Beutels versiegelt. Dabei wird das eine Ende des zweiten Verbindungsstücks 16 in den unteren Rand eingeschweißt.

[0031] Im Anwendungsfall werden die beiden Verbindungsstücke 15, 16 reversibel miteinander verbunden, so daß Wirkstoffpulver und Trägerlösung miteinander gemischt werden können.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer Zweikammer-Anordnung mit einer ersten Kammer, die mit einer ersten Komponente befüllt ist, und einer zweiten Kammer, die mit einer zweiten Komponente befüllt ist, wobei das Verfahren die folgenden Verfahrensschritte umfaßt:

Fertigen eines ersten Folien-Beutels, der die erste Kammer aufweist, und Befüllen des ersten Beutels mit der ersten Komponente, wobei in den ersten Beutel ein Anschluß zum Entnehmen des Beutelinhalts eingesetzt wird, und

Fertigen eines zweiten Folien-Beutels, der die zweite Kammer aufweist, und Befüllen des zweiten Beutels,

dadurch gekennzeichnet,

daß die Kammer des ersten Folien-Beutels mit einer ersten auftrennbaren Naht und die Kammer des zweiten Folien-Beutels mit einer zweiten auftrennbaren Naht verschlossen werden und der erste und zweite Beutel derart zusammengefügt werden, daß nach dem Auftrennen der ersten und zweiten Naht die in der ersten bzw. zweiten Kammer enthaltene Komponente in die zweite bzw. erste Kammer überführbar ist.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, daß** die erste und zweite auftrennbare Naht derart angeordnet werden, daß die überstehenden Beutelfolien des ersten bzw. zweiten Folien-Beutels eine erste bzw. zweite Tasche bilden, und daß die erste und zweite Tasche mit einer dritten bzw. vierten Naht verschlossen werden.

3. Verfahren nach Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Beutelfolie des ersten bzw. zweiten Folienbeutels längs der dritten bzw. vierten Naht abgetrennt werden, bevor der erste und zweite Beutel zusammengefügt werden.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, **dadurch gekennzeichnet, daß** die erste Tasche mit Luft gefüllt wird.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet, daß** der erste und zweite Folien-Beutel miteinander verschweißt werden.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** der erste Beutel mit einer Trägerlösung und der zweite Beutel mit einem Wirkstoffpulver befüllt werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** der erste und zweite Folien-Beutel unabhängig voneinander mit unterschiedlichen Verfahren sterilisiert werden.

8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** der erste Beutel autoklaviert und der zweite Beutel strahlen-sterilisiert wird.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** der erste Beutel aus eine Polyolefinfolie und der zweite Beutel aus einer Aluminium-Verbundfolie gefertigt wird.

10. Zweikammer-Anordnung mit einer ersten Kammer, die mit einer ersten Komponente befüllt ist, und einer zweiten Kammer, die mit einer zweiten Komponente befüllt ist, **gekennzeichnet durch,**

einen ersten Folien-Beutel (1) mit der ersten Kammer (7), die von einer ersten auftrennbaren Naht (6) verschlossen ist, wobei in den ersten Folienbeutel ein Anschluß (4) zum Entnehmen des Beutelinhalts eingesetzt ist,

einen zweiten Folien-Beutel (2) mit der zweiten Kammer (10), die von einer zweiten auftrennbaren Naht (9) verschlossen ist,

wobei der erste und zweite Folienbeutel (1,2) derart zusammengefügt sind, daß nach dem Auftrennen der ersten und zweiten Naht die in der ersten bzw. zweiten Kammer enthaltende Komponente in die zweite bzw. erste Kammer überführbar ist.

11. Verfahren zur Herstellung einer Zweikammer-Anordnung mit einer ersten Kammer, die mit einer ersten Komponente befüllt ist, und einer zweiten Kammer, die mit einer zweiten Komponente befüllt ist, wobei das Verfahren die folgenden Verfahrensschritte umfaßt:

Fertigen eines ersten Folien-Beutels, der die erste Kammer aufweist, und Befüllen des ersten Beutels mit der ersten Komponente, wobei in den ersten Beutel ein Anschluß zum Entnehmen des Beutelinhalts eingesetzt wird, und

Fertigen eines zweiten Folien-Beutels, der die zweite Kammer aufweist, und Befüllen des zweiten Beutels,

dadurch gekennzeichnet,

daß in den ersten Beutel das eine Ende eines rohrförmigen Verbindungsstücks eingesetzt wird, das mit einem Abbrechteil verschlossen ist, und das andere Ende des Verbindungsstücks in den zweiten Beutel eingesetzt wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet, daß** der über den ersten Beutel hinausragende Teil des Verbindungsstücks mit einer Schutzhülle geschützt wird, die vor dem Einsetzen des anderen Endes des Verbindungsstücks in den zweiten Beutel entfernt wird.

13. Verfahren zur Herstellung einer Zweikammer-Anordnung mit einer ersten Kammer, die mit einer ersten Komponente befüllt ist, und einer zweiten Kammer, die mit einer zweiten Komponente befüllt ist, wobei das Verfahren die folgenden Verfahrensschritte umfaßt:

Fertigen eines ersten Folien-Beutels, der die erste Kammer aufweist, und Befüllen des ersten Beutels mit der ersten Komponente, wobei in den ersten Beutel ein Anschluß zum Entnehmen des Beutelinhalts eingesetzt wird, und

Fertigen eines zweiten Folien-Beutels, der die zweite Kammer aufweist, und Befüllen des zweiten Beutels,

dadurch gekennzeichnet,

daß in den ersten Beutel ein erstes Konnektorstück und in den zweiten Beutel ein zweites Konnektorstück eingesetzt werden, wobei das erste und zweite Konnektorstück miteinander derart verbindbar sind, daß die in der ersten bzw. zweiten Kammer enthaltende Komponente in die zweite bzw. erste Kammer überführbar ist.

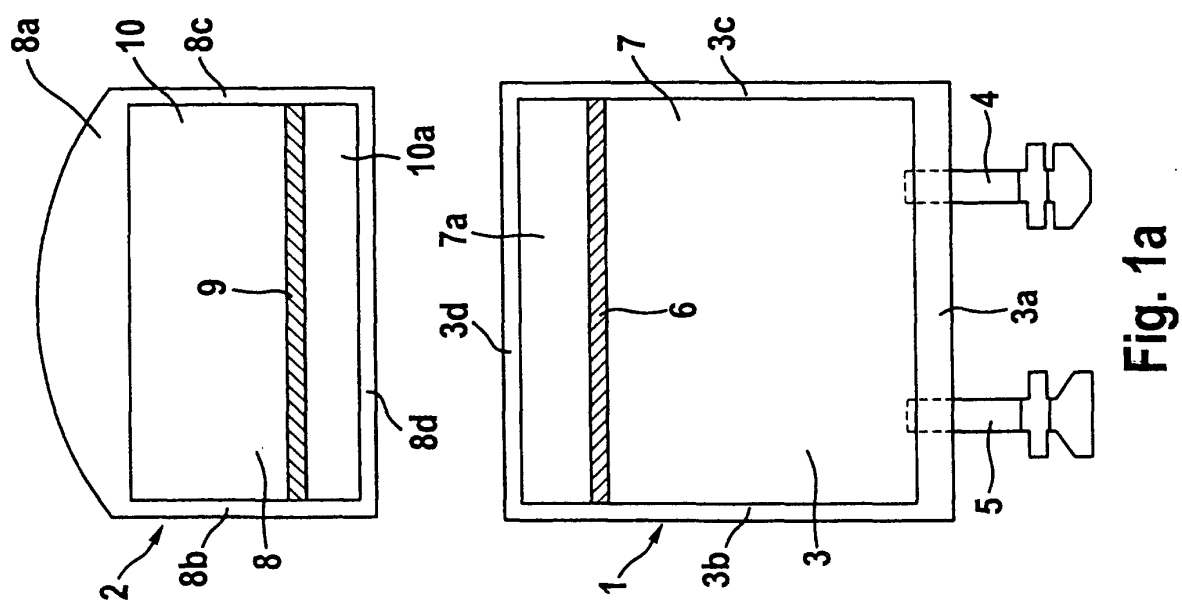


Fig. 1a

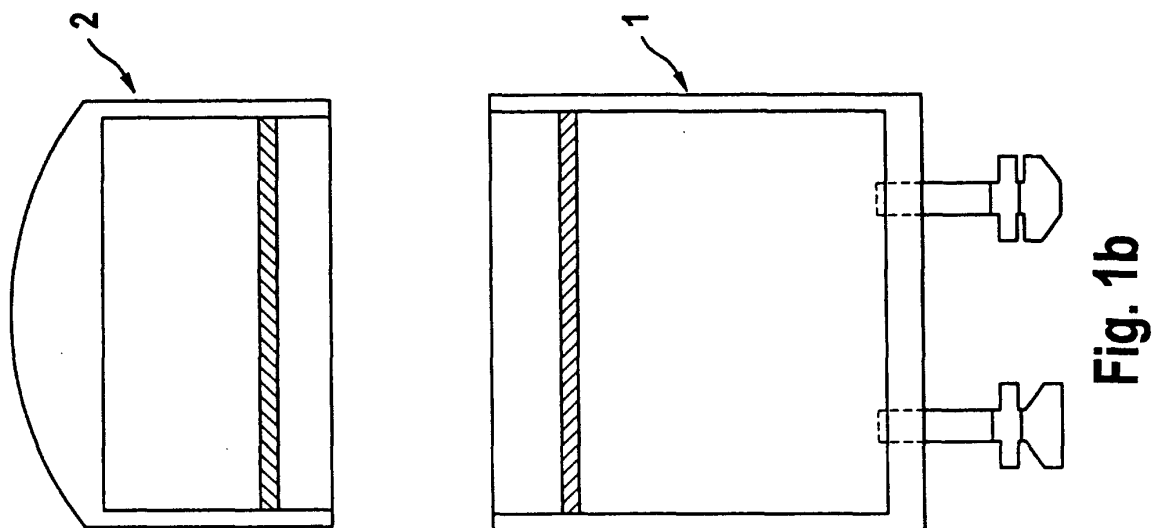


Fig. 1b

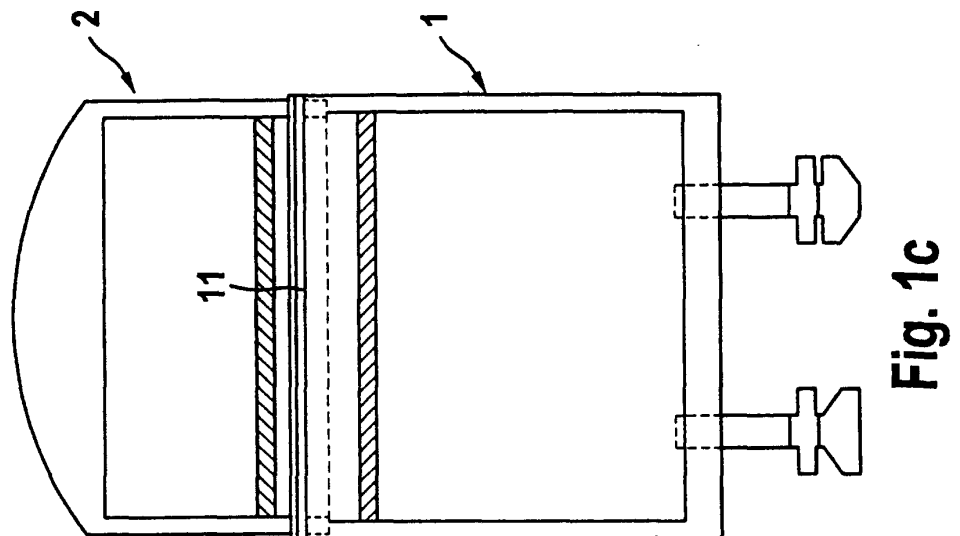


Fig. 1c

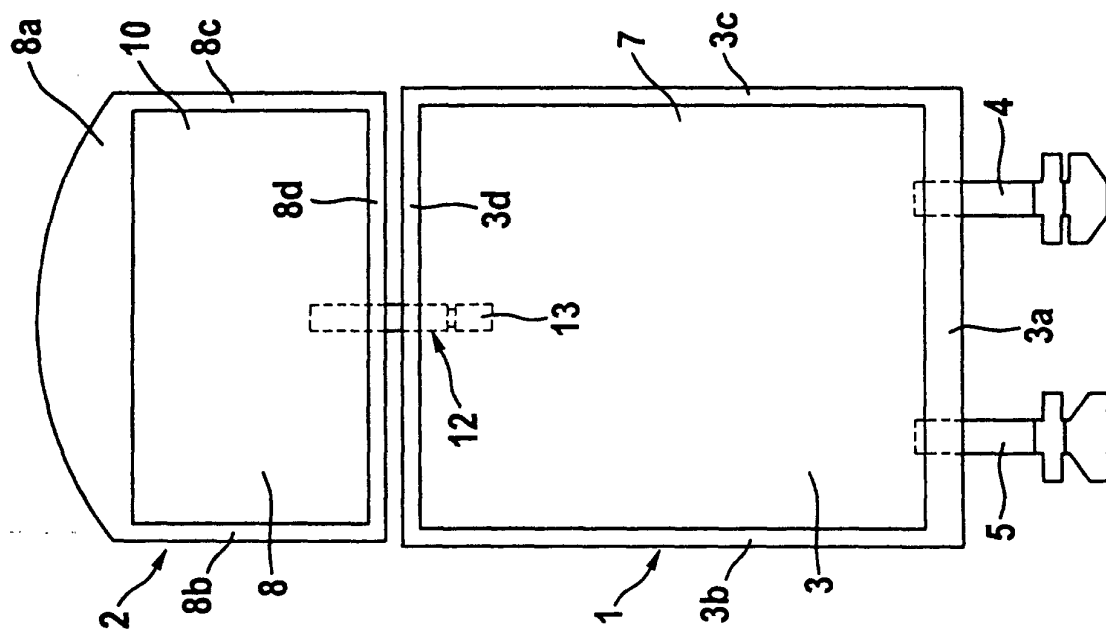


Fig. 2b

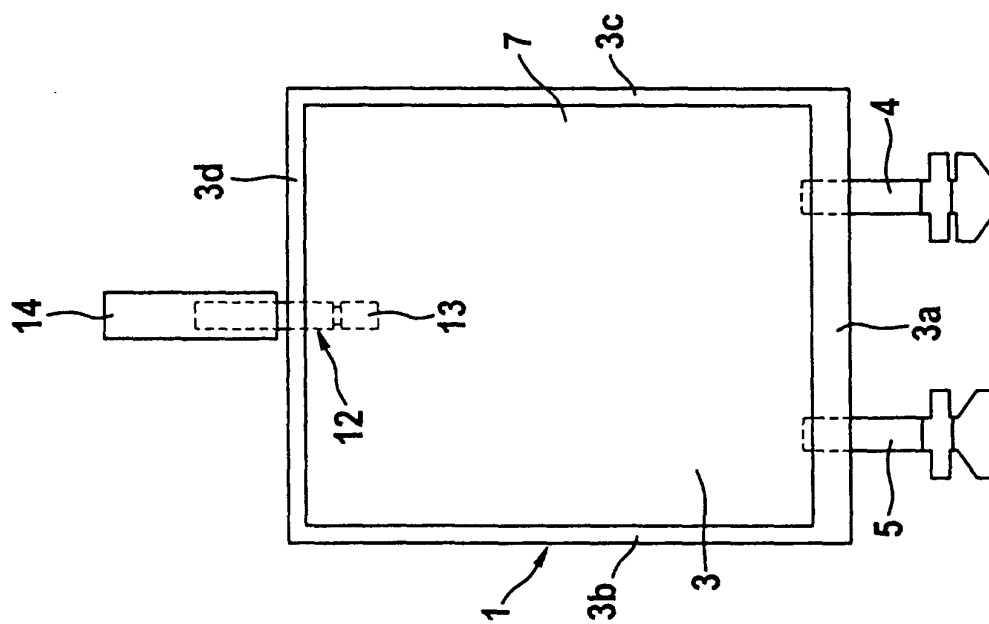


Fig. 2a

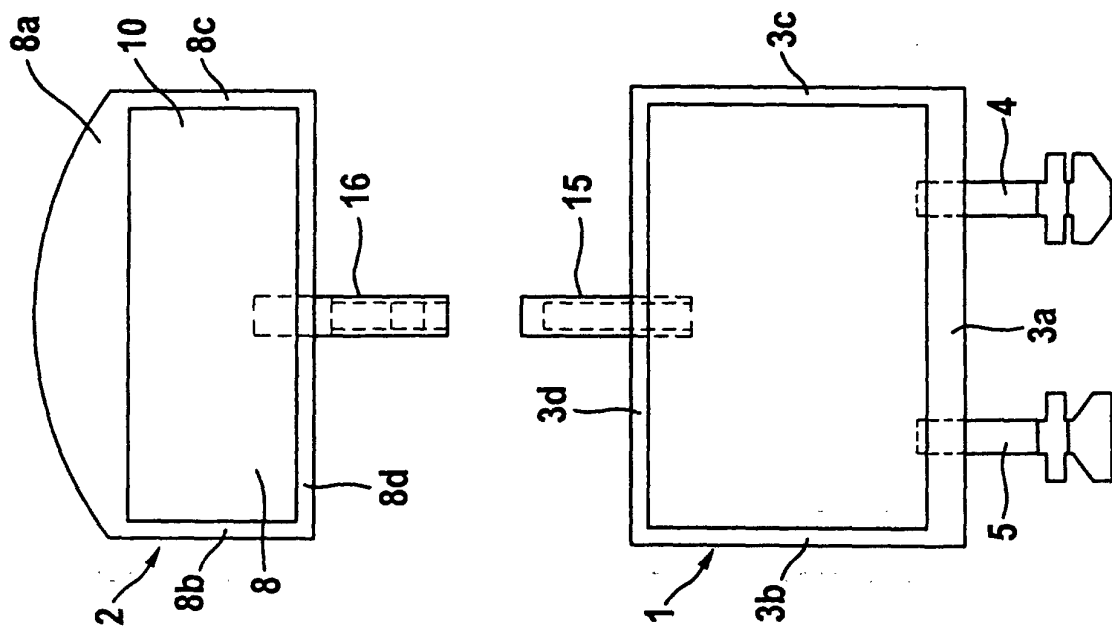


Fig. 3b

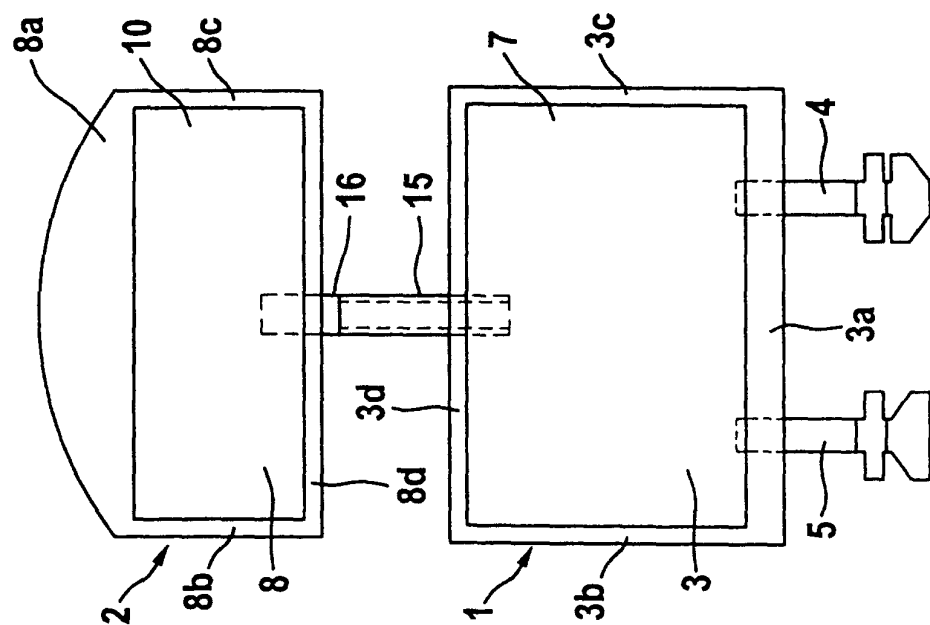


Fig. 3a