



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 682**

51 Int. Cl.:  
**A61J 1/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06836097 .3**

96 Fecha de presentación : **02.08.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1909739**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2008**

54 Título: **Recipientes de múltiples cámaras.**

30 Prioridad: **02.08.2005 US 704555 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.05.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.05.2011**

73 Titular/es: **BAXTER INTERNATIONAL Inc.**  
**One Baxter Parkway, DF3-3E**  
**Deerfield, Illinois 60015, US**  
**BAXTER HEALTHCARE S.A.**

72 Inventor/es: **Trouilly, Jean-Luc;**  
**Desbrosses, Freddy;**  
**Bonnot, Denis y**  
**Melin, Christian**

74 Agente: **Aznárez Urbieto, Pablo**

ES 2 358 682 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Recipientes de múltiples cámaras

**Antecedentes de la invención**

5 En general, la presente invención se refiere a soluciones médicas y a recipientes para almacenar  
soluciones médicas. Más en concreto, la presente invención se refiere a formulaciones nutricionales  
parenterales ternarias listas para el uso con determinadas poblaciones de pacientes, en concreto aquellas  
10 en las que está restringida la absorción de fluidos, y a sistemas de recipientes para el almacenamiento a  
largo plazo y la administración selectiva de tales formulaciones. Más específicamente, la presente  
invención se refiere a tales formulaciones almacenadas en recipientes flexibles que poseen múltiples  
15 cámaras para el almacenamiento aislado a largo plazo de los diferentes componentes nutricionales de  
tales formulaciones y a los recipientes que facilitan la mezcla estéril selectiva en una formulación lista  
para su infusión. En particular, la invención se refiere a recipientes de cámaras múltiples que permiten la  
mezcla selectiva de dos o más soluciones contenidas en ellas, tales como soluciones nutricionales de  
lípidos, carbohidratos, aminoácidos y electrolitos e indicadores de oxígeno capaces de soportar la  
esterilización térmica y que tienen características de almacenamiento aceptables.

20 Las soluciones médicas, tales como soluciones nutricionales parenterales y enterales, soluciones  
de diálisis, soluciones farmacológicas y soluciones quimioterapéuticas, se almacenan en una variedad de  
recipientes de vidrio o plástico. Mientras que los recipientes de vidrio ofrecen muchos beneficios, tales  
como impermeabilidad a los gases y una compatibilidad prácticamente total con las soluciones médicas,  
estos recipientes de vidrio son muy pesados, se rompen fácilmente, son difíciles de manejar y pueden  
liberar aluminio en las soluciones. Como resultado, cada vez más soluciones médicas se almacenan en  
recipientes de plástico. Los recipientes flexibles tales como bolsas hechas a partir de películas de plástico  
van consiguiendo una mayor aceptación.

25 Con frecuencia la prescripción a administrar a un paciente está formada por componentes que no  
son compatibles con un almacenamiento prolongado. Un método para superar esta limitación consiste en  
combinar o mezclar los componentes justo antes de su administración. Esta mezcla puede realizarse  
manualmente o con mezcladores automatizados. Sin embargo, este método de combinación supone una  
pérdida de tiempo, puede dar lugar a errores en la formulación y aumenta el riesgo de contaminación de  
la mezcla final.

30 Para superar los inconvenientes de incompatibilidad a largo plazo y reducir los riesgos de la  
mezcla, los recipientes flexibles se pueden conformar con múltiples cámaras para almacenar por  
separado las soluciones médicas. Estas bolsas están diseñadas con uniones frangibles o precintos  
desprendibles, proporcionando una mezcla de la totalidad de los contenidos de las cámaras mediante la  
manipulación de las conexiones o precintos. Un inconveniente que encontramos a la hora de utilizar estos  
35 recipientes de cámaras múltiples es que se limitan a la formulación que proporcionan los componentes  
suministrados y a las cantidades proporcionales que se encuentran en las diferentes cámaras. Cuando se  
trata de atender las necesidades de diferentes poblaciones de pacientes, en particular poblaciones que  
tienen limitada la absorción de fluidos, tal restricción puede obstaculizar la posibilidad de utilizar tal  
recipiente debido a que se emplea sólo una parte de sus contenidos o debido a las diferentes versiones  
40 de estos recipientes que se van a almacenar.

45 Como se ha descrito anteriormente, los recipientes flexibles que tienen cámaras múltiples, tales  
como bolsas de múltiples cámaras, disponen de separadores que permiten la comunicación y mezcla de  
los componentes o las soluciones almacenados por separado. Algunos de estos recipientes de cámaras  
múltiples utilizan válvulas frangibles, mientras que en otros se emplean líneas de marcación o debilitadas  
en la barrera que separa las cámaras para conseguir la mezcla de los componentes almacenados por  
separado. Todavía otros utilizan tiras o lengüetas rasgables. Los recipientes de cámaras múltiples más  
50 ventajosos en lo que se refiere al coste y a la facilidad de uso son aquellos del tipo que incluye precintos  
desprendibles formados mediante sellado térmico o con radiofrecuencia de las dos hojas de material  
termoplástico que comprenden la bolsa flexible para definir múltiples cámaras interiores. El precinto  
térmico proporciona una barrera resistente a las fuerzas de apertura no intencionadas, aunque se puede  
abrir aplicando una fuerza específica. Este tipo de recipientes de cámaras múltiples se describe en las  
patentes US 6.319.243, WO 98/10733 y EP-A-1.625.178.

55 Sin embargo, los recipientes de plástico tales como los que acabamos de mencionar también  
pueden presentar problemas específicos que se deben abordar. Un posible problema es que la  
esterilización con calor, por ejemplo en autoclave, puede afectar a determinados materiales plásticos  
utilizados para formar el recipiente y/o el precinto térmico que separa las cámaras. Otro posible problema

es que determinados materiales plásticos son permeables al oxígeno atmosférico y no pueden proteger de manera adecuada las soluciones o los componentes sensibles al oxígeno. Otro problema es que ciertas soluciones o compuestos solubles en grasa o lipofílicos pueden no ser compatibles con determinados materiales plásticos. Por ejemplo, formulaciones de lípidos tales como las emulsiones de lípidos utilizadas en nutrición parenteral no se pueden almacenar en ciertos tipos de plástico, ya que puede filtrarse algo de material plástico desde el recipiente. La emulsión de lípidos se contaminaría y se podría comprometer la integridad de los recipientes de plástico.

En general, las emulsiones lipídicas forman parte de las soluciones nutricionales parenterales (PN). Se emplean formulaciones nutricionales parenterales ternarias para proporcionar todos los componentes nutricionales requeridos por un paciente. Estas formulaciones PN incluyen también un componente de carbohidrato, un componente de aminoácidos, vitaminas, oligoelementos y componentes electrolíticos. Debido a diversas incompatibilidades, los componentes nutricionales de las formulaciones PN son ejemplos básicos de soluciones médicas que no se pueden almacenar a largo plazo en forma de una mezcla lista para su uso. Sólo se pueden combinar en un período de tiempo relativamente corto antes de su administración.

Las necesidades nutricionales recomendadas para la población de pacientes a tratar determinan obligatoriamente los constituyentes individuales de cada componente. Por ejemplo, las formulaciones PN para pacientes adultos pueden contener constituyentes diferentes en cada componente, o al menos diferentes cantidades de cada constituyente, si se comparan con las formulaciones PN para niños. Por otra parte, la preparación de los distintos componentes de las formulaciones PN para bebés prematuros, pacientes recién nacidos o niños pequeños presenta problemas únicos. Por un lado, el volumen de fluido que puede ser infundido en estos pacientes es relativamente pequeño. Tratar de ofrecer todos los componentes nutricionales deseados en un volumen tan pequeño es muy difícil. Por ejemplo, los rangos de concentración de los componentes individuales de las determinadas soluciones de componentes se deben restringir de manera estricta. Además, algunos de los componentes individuales son interdependientes o incompatibles cuando están presentes en ciertas formas y concentraciones. Por ejemplo, el rango de concentración de magnesio aceptable para un bebé prematuro es de aproximadamente 0,2 mmol. Es decir, la diferencia entre la concentración más baja de magnesio aceptable y la concentración más alta de magnesio aceptable es de 0,2 mmol. Además, hay un límite para la cantidad de cloruro que un bebé prematuro puede tolerar; por lo que, en un intento de proporcionar la cantidad necesaria de ciertos electrolitos tales como magnesio y calcio en forma de cloruros, puede sobrepasarse el máximo de cloruro. Además, electrolitos tales como calcio y fosfato pueden ser incompatibles en determinados niveles de concentración.

Además, el almacenamiento de los componentes de una formulación PN en un recipiente de plástico de una o varias cámaras de mezcla estéril para formar la formulación PN también presenta problemas únicos. Como se ha comentado anteriormente, el componente lipídico es incompatible con determinados materiales plásticos. Además, algunos de los componentes son sensibles al oxígeno, que puede penetrar a través de algunos tipos de plástico. Normalmente se utilizan sobre-envolturas o cubrebolsas para restringir la posibilidad de que el oxígeno llegue a los recipientes de cámaras múltiples; sin embargo, la sobre-envoltura todavía puede permitir que una pequeña cantidad de oxígeno se difunda a través de la misma. Además, la sobre-envoltura puede desarrollar una fuga, lo que permitiría que una cantidad excesiva de oxígeno quedara expuesta al recipiente. Esta fuga puede no ser visible y la presencia de este oxígeno debe ser indicada al profesional de la salud. Si bien los indicadores de oxígeno existen, parecen no ser capaces de soportar la esterilización térmica y mantener un funcionamiento correcto después de un almacenamiento prolongado. Así, el indicador de oxígeno debe ser capaz de indicar la presencia de oxígeno (forma oxidada o resultado positivo), por ejemplo con un cambio de color que se distinga de la condición que indica la no presencia de oxígeno (forma reducida o resultado negativo). Además, los colores oxidados y reducidos del indicador no deben desaparecer o cambiar después de un almacenamiento prolongado, lo que generaría incertidumbre en cuanto al resultado.

Por otra parte, ciertos aminoácidos con la función tiol, por ejemplo cisteína o acetilcisteína, pueden generar sulfuro de hidrógeno como producto de descomposición durante la esterilización. Un nivel excesivo de sulfuro de hidrógeno puede afectar negativamente a algunos de los componentes nutricionales. Por otra parte, aunque todos los componentes almacenados por separado se mezclan para formar la formulación PN final antes de la administración, hay circunstancias en las que no es deseable incluir uno o más de los componentes que se encuentran en una de las cámaras en la solución final. Por ejemplo, puede ser conveniente no incluir el componente lipídico en la solución final para niños en estado séptico, con alteraciones de coagulación, alto nivel de bilirrubina o por otras razones.

Por tanto, existe la necesidad de un recipiente flexible de cámaras múltiples que facilite la apertura selectiva de una barrera frangible, aunque no de otra barrera, ni de todas las barreras frangibles o de las barreras frangibles en un modo secuencial.

También existe la necesidad de que los componentes individuales de una formulación PN alcancen el volumen recomendado y cumplan las necesidades nutricionales de ciertas poblaciones de pacientes y, en particular, de bebés o niños pequeños en diferentes etapas de desarrollo.

- 5 Además, son necesarios medios para proporcionar un indicador fiable que indique cuándo el oxígeno atmosférico puede haber contaminado los contenidos del recipiente, un bajo nivel de sulfuro de hidrógeno en caso de que la formulación contenga cisteína o derivados de aminoácidos y un absorbente de oxígeno para eliminar el oxígeno residual del cubrebolsa. Sería conveniente proporcionar absorbedores y/o indicadores que puedan soportar la esterilización térmica y el almacenamiento prolongado y que posean aún la capacidad de indicar que el recipiente ha sido expuesto a una cantidad inaceptable de oxígeno.
- 10

### Sumario de la invención

- En un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un recipiente flexible para almacenar productos médicos según la reivindicación 1. En una realización, se proporcionan como mínimo dos orificios situados en un extremo del recipiente, proporcionando cada orificio comunicación fluida con una cámara diferente de las cámaras primera, segunda y una cámara adicional.
- 15

El recipiente flexible que se describe en el primer aspecto de la presente invención puede tener forma de bolsa y estar formado por un material polimérico multicapa.

Las barreras frangibles primera y segunda pueden ser precintos desprendibles.

- El recipiente flexible que se describe en el primer aspecto de la presente invención puede incluir también una parte suspendida en un extremo opuesto a al menos los dos orificios.
- 20

El recipiente flexible que se describe en el primer aspecto de la presente invención puede incluir además tres orificios, proporcionando cada orificio comunicación fluida con una cámara diferente de las cámaras primera, segunda y una cámara adicional.

- El recipiente flexible que se describe en el primer aspecto de la presente invención puede incluir también una parte suspendida que define un borde superior de las cámaras primera, segunda y de una cámara adicional.
- 25

El recipiente flexible que se describe en el primer aspecto de la presente invención puede incluir además un componente de una formulación parenteral para pacientes con absorción de fluido restringida en cada una de las cámaras primera, segunda y como mínimo en una cámara adicional, donde uno de los componentes incluye cisteína.

30

El recipiente flexible que se describe en el primer aspecto de la presente invención puede incluir también una parte suspendida con una abertura para colgar el recipiente en un estante o gancho.

### Breve descripción de las figuras

- Figura 1: vista en planta de una realización de la presente invención de un recipiente de 300 ml.
- 35 Figura 2: vista en sección del recipiente de la figura 1.
- Figura 3: muestra un método típico de enrollado para abrir todo el precinto de un recipiente que tiene múltiples cámaras.
- Figura 4: vista en planta del recipiente de la figura 1 después de la activación de los precintos desprendibles.
- 40 Figura 5: vista en planta de una realización de la presente invención de un recipiente de 500 ml.
- Figura 6: vista en planta de una realización de la presente invención de un recipiente de 1.000 ml.
- Figura 7: vista en planta de otra realización de un recipiente de la presente invención.

- Figura 8: vista en planta de un recipiente comparativo.
- Figura 9: vista en planta de otro recipiente comparativo.
- Figura 10: vista en sección de una realización de la presente invención de un material de película flexible utilizado para construir el recipiente.
- 5 Figura 11: vista en sección de una realización de un material de película flexible utilizado para construir un cubrebolsa para el recipiente de la presente invención.
- Figura 12: gráfico que representa la Absorbancia con el tiempo de las realizaciones primera y segunda del indicador de oxígeno almacenado en tres condiciones de temperatura diferentes.
- 10 Figura 13: gráfico de las densidades ópticas de una realización de un indicador de oxígeno.
- Figura 14: gráfico de la Absorbancia con el tiempo de una realización de un indicador de oxígeno que corresponde a una curva exponencial.
- Figura 15: gráfico que representa la Absorbancia con el tiempo de una realización de un indicador de oxígeno almacenado en tres condiciones de temperatura diferentes.
- 15 Figura 16: muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno almacenado a 25°C/40% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.
- Figura 17: muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno almacenado a 30°C/35% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.
- 20 Figura 18: muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno almacenado a 40°C/25% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.
- Figura 19: muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno después de una iluminación con 2.000 lux con un tubo de luz diurna durante 30 días a 25°C y clasificadas según las referencias Pantone®.
- 25 Figura 20: muestra los colores de la forma oxidada de muestras de un indicador de oxígeno almacenado a 25°C/40% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.
- Figura 21: muestra los colores de la forma oxidada de muestras de un indicador de oxígeno almacenado a 30°C/35% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.
- 30 Figura 22: muestra los colores de la forma oxidada de muestras de un indicador de oxígeno almacenado a 40°C/25% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.
- 35

#### Descripción detallada de la invención

En una realización de la presente invención, se proporciona un recipiente flexible de cámaras múltiples para almacenar por separado soluciones médicas antes de su uso y facilita la activación selectiva de las barreras frangibles que separan las cámaras. Preferentemente el recipiente se construye de forma que permite el almacenamiento de formulaciones acuosas o lipídicas sin los problemas de lixiviación ya descritos y para facilitar la apertura selectiva de las barreras frangibles que separan las cámaras.

40

La figura 1 ilustra una realización de un recipiente de cámaras múltiple de la presente invención. Preferentemente, el recipiente 10, que se configura como una bolsa, comprende tres cámaras adyacentes

o cámaras 12, 14 y 16. La cámara 12 se sitúa en un lateral o lado extremo 18 y la cámara 16 se sitúa en un lateral o lado extremo opuesto 20. Preferentemente, las tres cámaras 12, 14, y 16 se diseñan para contener soluciones acuosas y/o emulsiones lipídicas. Como se ilustra en la figura 1, el recipiente 10 tiene una capacidad de fluido total de 300 ml, teniendo la cámara 12 una capacidad de 80 ml, la cámara 14 una capacidad de 160 ml y la cámara 16 una capacidad de 60 ml.

Preferentemente, las barreras frangibles o precintos que se pueden abrir 22 y 24 se utilizan para separar las cámaras. La figura 2 muestra una sección transversal del recipiente 10 e ilustra cómo se abren los precintos 22, 24 que separan las formulaciones contenidas en las cámaras 12, 14, 16. Los precintos que se pueden abrir pueden tener forma de precintos desprendibles o precintos frangibles. Los precintos que se pueden abrir permiten que las formulaciones se almacenen por separado y se mezclen justo antes de la administración, lo que permite el almacenamiento en un único recipiente de las formulaciones que no se deben almacenar en forma de mezcla durante un período de tiempo prolongado. La apertura de los precintos permite la comunicación entre las cámaras y la mezcla de los contenidos de las respectivas cámaras. Aunque se conocen recipientes que presentan precintos frangibles, es muy difícil, si no imposible, abrir de forma selectiva sólo uno o no todos los precintos utilizando el método típico de enrollado de la bolsa de cámaras múltiples. La activación selectiva de los precintos es conveniente, ya que hay ocasiones en las que no se va a administrar una de las formulaciones contenida en un recipiente de tres formulaciones. La apertura selectiva de los precintos se describe con más detalle a continuación.

Preferentemente, el recipiente 10 también incluye orificios 26, 28 y 30 en la parte inferior 32 del recipiente para proporcionar una comunicación con las cámaras 12, 14 y 16 respectivamente. Uno o más de los orificios se pueden diseñar para su uso como orificio aditivo a fin de permitir la adición de materiales tales como micronutrientes y/o se pueden diseñar como aberturas de administración. Preferentemente el orificio 28 es un orificio de administración e incluye una membrana que puede perforarse con una cánula o con la punta de un equipo de administración para distribuir el contenido a un paciente y el orificio 26 es para las adiciones. En una realización alternativa, hay dos orificios de administración 28, 30 de manera que la mezcla de las formulaciones alojadas en las cámaras 12, 14, por ejemplo una mezcla de aminoácidos y una solución de glucosa, se pueden administrar, si se desea, por separado o a diferente velocidad desde la formulación alojada en la cámara 16, por ejemplo una emulsión de lípidos. Por supuesto se puede utilizar cualquier número de orificios. Además, los orificios se pueden situar de diferentes maneras, sin embargo se prefiere que los orificios de acceso se encuentren en el mismo extremo del recipiente para permitir una fabricación y un llenado de las cámaras más eficiente

En la parte superior 34 del recipiente 10, preferentemente en la parte opuesta 32 a la que se encuentran el orificio o los orificios de administración, se proporciona una parte suspendida 36, que en la realización que se muestra en la figura 1 es una aleta con un hueco en el centro 38 para colgar el recipiente. La aleta define un borde 40 para el extremo superior de todas las cámaras 12, 14 y 16. Preferentemente, la parte central 42 de la aleta de suspensión 36 se extiende una distancia considerable hacia el extremo inferior 32 del recipiente 10, en especial aproximadamente un cuarto de la longitud vertical L del recipiente 10 e incluso con particular preferencia aproximadamente un tercio de la longitud L del recipiente 10. De preferencia, la aleta 36 se extiende una distancia mayor hacia el extremo inferior 32 por lo menos en la cámara central 14 y también se puede extender una distancia mayor hacia el extremo inferior 32 en la cámara central 14 y en una de las otras cámaras 12, 16. Esta extensión adicional de la aleta 36 con respecto a la cámara central 14 da lugar a que la cámara 14 tenga una longitud vertical más corta que la correspondiente de las cámaras 12, 16 del lateral o lado extremo. La longitud vertical de la cámara central debe medir entre aproximadamente dos tercios y aproximadamente tres cuartos de la longitud vertical de al menos una de las cámaras extremas laterales. Esta configuración permite una apertura selectiva de los precintos como se verá más adelante. La longitud vertical de las cámaras se mide entre sus bordes superiores correspondientes y sus bordes inferiores correspondientes. Para bordes curvados o irregulares, la longitud vertical es la media de las longitudes verticales tomadas continuamente a lo largo del borde.

Antes de indicar cómo la configuración de las cámaras, 12, 14, 16 y/o la aleta de suspensión 36 facilita la apertura selectiva de los precintos 22, 24 de las cámaras, sería útil describir el método típico de apertura de los precintos 22, 24.

La figura 3 ilustra el método típico de enrollado para abrir los precintos 22, 24 a fin de mezclar el contenido de las cámaras 12, 14 y 16. La aleta de suspensión 36 o el extremo superior 34 se enrolla sobre sí mismo en un movimiento de compresión. En bolsas de cámaras múltiples donde todas las cámaras se extienden sustancialmente la misma distancia desde sus bordes inferiores correspondientes hasta sus bordes superiores correspondientes, el enrollado de la bolsa puede presurizar demasiado todas las cámaras, con el riesgo de activación accidental del precinto incorrecto. Además, en las bolsas de cámaras múltiples que tienen una cámara central que se extiende una distancia desde su borde inferior hasta su borde superior mayor que las otras cámaras extremas laterales, el enrollado de la bolsa puede

presurizar la cámara central y activar de manera aleatoria uno o más de los precintos que bordean la cámara central. Los recipientes de cámaras múltiples de la presente invención, sin embargo, incluyen instalaciones de cámara para facilitar la activación selectiva de los precintos.

5 En el recipiente 10, la cámara 14 no se extiende hacia el extremo superior 34 como lo hacen las cámaras 12 y 16, es decir, la cámara 14 mide aproximadamente tres cuartas partes de la longitud vertical de las otras cámaras 12, 16; por tanto, el enrollado de la bolsa desde el extremo superior 34 únicamente presuriza las cámaras 12 y 16. Con el fin de activar selectivamente sólo uno de los precintos 22, 24, sólo la cámara extrema adyacente al precinto que se desea activar se comprime con una continuación del movimiento de enrollado. Debido a la extensión de la aleta de suspensión 36, la cámara central 14 no se  
10 presuriza, evitando así la activación o la activación parcial del segundo precinto desprendible. Además el enrollado y compresión de la cámara extrema lateral opuesta activa el otro precinto. De esta manera, es posible la activación secuencial del precinto en los recipientes de la presente invención. En consecuencia, la formulación que en ocasiones no se puede administrar debe alojarse por tanto en una de las cámaras situadas en los extremos laterales del recipiente.

15 En concreto, si el usuario desea activar sólo el precinto 24, el usuario puede empezar a enrollar la bolsa 10 por el extremo superior 34. Sin presurizar la cámara 14, el usuario puede apretar la bolsa en el sitio de la cámara 12. Una vez activado el precinto 24, el usuario puede dejar de enrollar y apretar. En cambio, si el usuario desea activar los dos precintos 22, 24, se puede enrollar la bolsa 10 empezando por el extremo superior 34 comprimiendo al mismo tiempo las dos cámaras extremas 12, 16.

20 Con referencia breve a la figura 4, después de abrir los precintos 18 y 20, se puede mezclar el contenido del recipiente 10 manipulando el recipiente y después administrarlo al paciente colgando en primer lugar la bolsa de un gancho utilizando el orificio 38.

También se utiliza otra técnica de enrollado para activar los precintos de las bolsas de cámaras múltiples. Refiriéndonos a la figura 1, esta técnica también utiliza un movimiento de enrollado, excepto que en lugar de comenzar por el extremo superior 34, el recipiente 10 se puede enrollar empezando por una de las esquinas del extremo superior 44, 46. Una vez más, en las bolsas de cámaras múltiples donde todas las cámaras se extienden sustancialmente la misma distancia desde la parte inferior, es decir tienen longitudes verticales sustancialmente iguales, o en las bolsas con una cámara central que se extiende una distancia mayor desde el extremo inferior al extremo superior que las otras cámaras extremas, es decir una cámara central con una longitud vertical mayor que cualesquiera de las otras cámaras, el enrollado por una esquina produce demasiada presión en la cámara central, con el riesgo de activar accidentalmente el precinto incorrecto. El uso de este método de enrollado de esquina con los recipientes de la presente invención no da lugar a la activación de un precinto no deseado o al menos no se produce tan a menudo.

35 En la disposición de cámaras del recipiente 10, la activación selectiva del precinto 24 utilizando la técnica de enrollado de esquina es la siguiente: el recipiente 10 se enrolla empezando por la esquina 44. El enrollado puede continuar hasta que la cámara 12 está suficientemente presurizada para hacer que se active el precinto 24. La cámara 12 también se puede comprimir con el fin de impedir que el recipiente se enrolle demasiado. Ya que la cámara 14 no se extiende hacia el extremo superior 34 tanto como la cámara 12, el enrollado no es suficiente para presurizar la cámara 14 hasta el punto necesario para activar el precinto 22 en el momento en el que se activa el precinto 24. Por tanto, si la cámara 14 se extiende la longitud del recipiente en el mismo grado que las cámaras 12, se tiene que prestar mucha más atención y tener más cuidado para evitar la presurización accidental de la cámara 14, si es que se puede lograr.

45 En las figuras 5 y 6 se muestran otras dos realizaciones del recipiente de la presente invención. Los recipientes 110 y 210 que se muestran en las figuras 5 y 6 respectivamente, también incluyen tres cámaras 112, 114 y 116 y 212, 214 y 216, respectivamente. Los recipientes 110 y 210 se construyen utilizando los mismos materiales y métodos similares a los utilizados en el recipiente 10. La única diferencia significativa es el tamaño y la capacidad de los recipientes 10, 110 y 210. Como se ilustra en la figura 5, en una realización preferente el recipiente 110 tiene una capacidad de fluido de 500 ml, teniendo la cámara 112 una capacidad de 221 ml, la cámara 114 una capacidad de 155 ml y la cámara 116 una capacidad de 124 ml.

50 Como se ilustra en la figura 6, en una realización preferente el recipiente 210 tiene una capacidad de fluido de 1.000 ml, teniendo la cámara 212 una capacidad de 392 ml, la cámara 214 una capacidad de 383 ml y la cámara 216 una capacidad de 225 ml.

Preferentemente, los recipientes 110 y 210 también comprenden precintos desprendibles 122 y 124 y 222, 224 respectivamente, que separan las cámaras y permiten la apertura de las cámaras para permitir la comunicación entre ellas y mezclar el contenido de las cámaras correspondientes. Los dos recipientes 110 y 210 también comprenden aletas de suspensión 136 y 236 que incluyen orificios de suspensión 138 y 238, respectivamente.

Al igual que el recipiente 10, los recipientes 110 y 210 tienen partes para la suspensión o aletas y cámaras configuradas para facilitar la activación selectiva de los precintos. Por ejemplo, los dos recipientes 110, 210 tienen aletas de suspensión 136, 236 que se extienden hacia los extremos inferiores 132, 232 (entre aproximadamente un cuarto y aproximadamente un tercio de la longitud vertical del recipiente 110, 210), respectivamente, más aún con respecto a las cámaras centrales 114, 214. En consecuencia, la mayor parte de la zona de las cámaras 114, 214 tiene una longitud vertical de entre aproximadamente dos tercios y aproximadamente tres cuartos menor que la longitud vertical de la mayor parte de la zona de sus cámaras extremas laterales correspondientes 112, 116 y 212, 214. El enrollado de los recipientes 110, 210 empezando por los extremos superiores 134, 234 o por una de las esquinas 144, 146, 244, 246, respectivamente, permite el enrollado de los recipientes 110, 210 y la compresión de la cámara adyacente al precinto que se desea activar de manera selectiva sin que se ejerza una presión indebida en las cámaras centrales 114, 214 que podría originar la activación accidental del otro precinto.

Los recipientes 110 y 210 también incluyen orificios de acceso 126, 128 y 130 y 226, 228 y 230, respectivamente. Estos orificios se construyen utilizando los mismos materiales y de manera similar a los orificios de acceso 26, 28 y 30. Para permitir que el mismo equipo llene los recipientes 10, 110, y 210, es preferible situarlos de manera que estén separados la misma distancia entre sí. La figura 7 ilustra otra realización de un recipiente de cámaras múltiples de la presente invención. Las figuras 8 y 9 ilustran recipientes de cámaras múltiples comparativos. Todos los recipientes 310, 410, 510 comprenden tres cámaras adyacentes 312, 314, 316 y 412, 414, 416 y 512, 514, 516, respectivamente. Las cámaras 312, 412, 512 se encuentran en los laterales o lados extremos 318, 418, 518 respectivamente, y las cámaras 316, 416, 516 se encuentran en los laterales o lados extremos opuestos 320, 420, 520. La parte suspendida 336 se encuentra en el extremo superior 334 e incluye un orificio 338 para colgar el recipiente. La parte suspendida 336 define el borde superior 340 de las cámaras 312, 314, 316. El precinto desprendible 324 separa la cámara 312 de la cámara 314 y el precinto desprendible 326 separa la cámara 314 de la 316. El recipiente 410 también comprende precintos desprendibles 424, 426 que separan la cámara 412 de la cámara 414 y la cámara 414 de la cámara 416, respectivamente. El precinto desprendible 524 separa la cámara 512 de la cámara 514 y el precinto desprendible 526 separa la cámara 514 de la 516. Los precintos desprendibles permiten el almacenamiento aislado de distintas formulaciones en las cámaras para su posterior mezcla antes de administrarlas.

La cámara 314 tiene una longitud vertical de entre aproximadamente dos tercios y aproximadamente tres cuartos de las longitudes verticales de ambas cámaras extremas laterales 312, 316. Aunque las longitudes verticales de las cámaras 312, 316 son iguales, se pueden utilizar diferentes longitudes. La activación selectiva de cualquier precinto desprendible 324, 326 cuando se enrolla el recipiente 310 puede iniciarse en el extremo superior 334 y la cámara de compresión 312 o la cámara 316, dependiendo de cuál de los precintos desprendibles 324, 326 se va a activar.

Como se muestra en la figura 8, la cámara extrema lateral 416 del recipiente comparativo 410 tiene una longitud vertical entre aproximadamente dos tercios y aproximadamente tres cuartos menor que la longitud vertical de la cámara 412 colocada en el extremo lateral opuesto 418 y es igual a la longitud vertical de la cámara extrema lateral 416. La cámara 412, que tiene una longitud vertical mayor que la de la cámara 414, permite que el precinto desprendible 424 sea activado sin la activación involuntaria del precinto desprendible 426 cuando se enrolla el recipiente 410 empezando por el extremo superior 434.

El recipiente comparativo 510 que se muestra en la figura 9 comprende las cámaras 512, 514, 516, todas ellas con longitudes verticales diferentes entre sí. La cámara extrema lateral 512 tiene una longitud vertical entre aproximadamente un veinticinco por ciento y aproximadamente un treinta y tres por ciento mayor que la longitud vertical de la cámara 514, que a su vez tiene una longitud vertical entre aproximadamente un veinticinco por ciento y cerca de un treinta y tres por ciento mayor que la longitud vertical de la cámara 516. El enrollado del recipiente 510 que comienza por el extremo superior 534 permite la activación selectiva del precinto desprendible 524, 526, presurizando primero la cámara 512 hasta que se activa el precinto 524. El enrollado adicional puede comenzar con la cámara presurizada 514 hasta que se activa el precinto 526. Cualquier cámara adicional comprendida entre la cámara 512 y 514 y que tiene una longitud vertical menor que la correspondiente de la cámara 512, aunque mayor que la longitud vertical de la cámara 514, o entre la cámara 514 y 516 y teniendo una longitud vertical menor que la longitud vertical de la cámara 514 aunque mayor que la longitud vertical de la cámara 516, puede permitir la activación secuencial de los precintos empezando por el precinto que bordea la cámara 512 y

terminando con el precinto que bordea la cámara 516 cuando el enrollado del recipiente comienza por el extremo superior 534.

5 Se contempla que una o más de las cámaras puede almacenar un no líquido, tal como un sólido en polvo o en forma cristalina, conteniendo al menos una cámara un líquido para disolver el sólido una vez establecida la comunicación entre las cámaras.

10 La figura 10 es una vista en corte de una realización de la película u hoja 48 utilizada para construir el recipiente 10. Preferentemente la hoja 48 se obtiene a partir de cuatro capas 50, 52, 54 y 56. La capa externa 50 está formada preferiblemente con un material flexible de alta temperatura de fusión, en especial un material de poliéster tal como copoliéster PCCE. Tal copoliéster PCCE es vendido por Eastman Kodak bajo la denominación Ecdel 9965. El grosor típico de la capa externa 50 oscila entre aproximadamente 9,9  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 18  $\mu\text{m}$  (aproximadamente 0,39 milipulgadas y aproximadamente 0,71 milipulgadas), siendo el grosor real de la capa externa que se muestra en la figura 3 de 14  $\mu\text{m}$  (0,55 milipulgadas).

15 Se proporciona una capa de unión 52 para asegurar la primera capa 50 en una tercera capa 54. Preferentemente, la capa de unión es un adhesivo polimérico altamente reactivo, tal como un copolímero EVA químicamente modificado con ácido maleico. Este material se puede adquirir de DuPont con el nombre Bynel E-361. La capa de unión 52 puede tener un grosor variable, por ejemplo entre 5 y 15  $\mu\text{m}$  (entre 0,20 milipulgadas y 0,60 milipulgadas), por ejemplo 10  $\mu\text{m}$  (0,40 milipulgadas).

20 La tercera capa 54 es preferentemente un polímero sensible a la radiofrecuencia (RF), tal como un copolímero EVA. Este material se puede adquirir de DuPont con el nombre Elvax 3182-2. Preferentemente, la tercera capa tiene un grosor de entre aproximadamente 141  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 174  $\mu\text{m}$  (entre aproximadamente 5,56 milipulgadas y aproximadamente 6,84 milipulgadas), por ejemplo 157  $\mu\text{m}$  (6,20 milipulgadas).

25 Esta película también incluye una capa sellante 56 construida a partir de: 1) una masa de poliolefina térmicamente estable a temperaturas de esterilización térmica, que se funde incluso por debajo de la temperatura de fusión de la capa externa, preferentemente tales polímeros son copolímeros de polipropileno-etileno tales como los grados Z9450 ó 8650 de Total; y 2) un elastómero termoplástico que genera una capa sellante más flexible y resistente a los radicales libres y proporciona a la capa sellante dos puntos de fusión, teniendo el elastómero el valor más bajo; preferentemente tales polímeros son  
30 copolímeros en bloque de estireno-etileno-buteno-estireno tales como Kraton G-1652, de polímeros Kraton. La capa sellante preferentemente tiene un grosor de entre aproximadamente 33  $\mu\text{m}$  y aproximadamente 49  $\mu\text{m}$  (aproximadamente 1,28 milipulgadas y aproximadamente 1,92 milipulgadas), por ejemplo 41  $\mu\text{m}$  (1,60 milipulgadas). La capa sellante 56 es adyacente a la parte interior del recipiente 10 (figura 1), de tal manera que cuando el precinto se rompe se proporciona una comunicación entre las  
35 cámaras.

40 El recipiente 10 se construye superponiendo dos hojas entre sí o doblando una hoja sobre sí misma o aplanando un tubo extruido si se utiliza extrusión tubular. La figura 10 muestra dos hojas 48 y 48a con la capa 56 en contacto con la capa correspondiente 56a de la hoja 48a. Las hojas 48 y 48a se pegan o sueldan entre sí de forma permanente por el perímetro para formar el recipiente, teniendo en cuenta la colocación de los orificios de acceso. Las hojas también se pegan entre sí por otra zona para formar los contornos externos de la cámara que se va a formar más tarde. Los precintos térmicos se forman para crear las cámaras múltiples.

45 Preferentemente los precintos desprendibles se forman utilizando una barra termosellable para calentar y ablandar la capa 56, aunque no para licuarla. Resulta una unión cohesiva del contacto entre la hoja 48 y la hoja 48a, aunque no se produce fusión entre las hojas que pueda causar una unión permanente. Los precintos desprendibles se pueden formar para demandar una fuerza de entre aproximadamente 16 y aproximadamente 21 newtons con el fin de abrir o activar los precintos desprendibles, preferentemente de aproximadamente 19 N. Con el fin de obtener tal fuerza de activación, la temperatura de la barra sellable variará dependiendo del material utilizado para construir el recipiente.  
50 Para la película 48, la barra sellable se puede calentar a una temperatura de entre aproximadamente 116 y aproximadamente 122°C, preferentemente de aproximadamente 118°C. Cabe señalar que esta temperatura puede variar sustancialmente entre diferentes lotes del mismo material de la película y que la unión cohesiva del precinto desprendible se refuerza o fortalece ligeramente mediante esterilización térmica.

55 La patente US 6.319.243 proporciona una explicación más detallada de la formación de un precinto desprendible.

Con referencia a la figura 1, los orificios 26, 28 y 30 se pueden construir utilizando cualquier método y variedad de materiales. Los orificios se pueden hacer de tubo coextruido con un material de PVC claro en el interior para permitir la adhesión mediante disolvente para sistemas de cierre de PVC regulares. Por otro lado, pueden utilizarse tubos sin PVC. Sin embargo, cuando una de las cámaras está destinada a contener lípidos, por ejemplo la cámara 16, entonces el orificio 30 se construye preferiblemente con un material que no contiene PVC. Si no se añade ningún sitio de administración al orificio de la cámara que contiene lípidos, el orificio se formará, de preferencia, de un tubo extruido monocapa con la siguiente formulación preferente:

5

60% de polipropileno Total 8473;

10

40% de copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno Kraton G165.

Este orificio se precinta después del llenado.

Si se añade un sitio de administración al orificio de la cámara que contiene lípidos, el orificio se formará preferentemente de un tubo coextruido de tres capas con las siguientes formulaciones preferentes:

15

Capa externa ( $\pm 330 \mu\text{m}$ ):

100% de polipropileno Solvay Eltex PKS490 o

60% de polipropileno Total 8473,

40% de copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno Kraton G1652

Capa media ( $\pm 70 \mu\text{m}$ ):

20

35% de polipropileno Fortilene 4265

25% de polietileno Tafmer A4085

10% de copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno Kraton FG1924

10% poliamida Macromelt TPX16-159

20% de EVA Escorene UL00328 EVA) o

25

50% de copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno Kraton G1660

38% de poliéster Dupont Hytrel 4056

10% de EVA AT Plastic Ateva 2803G

2% de polipropileno Total 6232

Capa interna ( $\pm 330 \mu\text{m}$ )

30

50% de EVA Escorene UL00119

50% de EVA Escorene UL00328 o

EVA Ateva 2803G

50% de EVA Ateva 1807G

35

En una realización preferente parte o todos los orificios 22, 24 y 26 se pueden construir de un material sin PVC tal como la formulación anterior.

### Ejemplo 1

40

Se comparó un recipiente de cámaras múltiples de 300 ml de la presente invención, mejor ilustrado como recipiente 10, con un recipiente de cámaras múltiples disponible actualmente, que era en todos los aspectos el mismo que el recipiente 10 exceptuando que la aleta de suspensión sólo se extendía aproximadamente la mitad de la cámara central conforme la aleta suspensión 36 se extendía en la cámara 14, haciendo que la cámara central de esta bolsa tuviera una capacidad ligeramente mayor. Las mismas cámaras centrales y extremas laterales se llenaron de agua, mientras que la otra cámara

extrema lateral se llenó con una solución coloreada. Se añadió más agua a la cámara central para compensar la capacidad volumétrica añadida. Es decir, a pesar de que la cámara central del recipiente 10 tenía un volumen ligeramente menor que la cámara central del otro recipiente, se inflaron de manera similar con agua.

5 Se seleccionaron veinte operarios (10 hombres y 10 mujeres). Cada operario recibió 5 unidades de cada modelo y las siguientes instrucciones: para los diez recipientes, se solicitó utilizar el procedimiento de enrollado empezado por el extremo de suspensión del recipiente para abrir únicamente el precinto desprendible que separa los dos compartimentos llenos de agua. El precinto desprendible que separa el compartimiento lleno de agua de color azul no debe abrirse.

10 A los operarios se les preguntó "¿Qué diseño permite una activación más eficiente y más fácil de un único precinto desprendible de la bolsa?" Los veinte recipientes 10 seleccionados de la presente invención.

15 En una realización diferente de la presente invención, se proporcionan seis formulaciones nutricionales parenterales (NP) para tres grupos de pacientes. Los grupos de pacientes son bebés prematuros (PT), niños de 0 a 2 años (TT) y niños mayores de dos años (OT). La formulación PN puede tener tres componentes que se almacenan por separado y se mezclan antes de su administración. Los tres componentes pueden ser un componente carbohidrato, un componente de aminoácidos (AA) y un componente lipídico. Preferentemente también se incluyen uno o más electrolitos en la formulación PN. Los electrolitos se pueden incluir en uno o más de los componentes o los puede añadir el profesional de la salud, ya sea antes o después de combinar los componentes. Preferentemente, se pueden incluir uno o más electrolitos en el componente carbohidrato, aunque en especial se incluye uno o más de los electrolitos en el componente de aminoácidos.

20 Los tres componentes de la formulación de los prematuros PN se almacenan preferiblemente en un recipiente que tiene tres cámaras separadas por precintos que se pueden abrir, tales como precintos frangibles o desprendibles, con una capacidad total de aproximadamente 300 ml y con capacidad para abrir de manera selectiva los precintos, en especial en el recipiente 10 (figura 1) descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños de 0 a 2 años de edad se almacena preferiblemente en un recipiente de tres cámaras similares, salvo que el recipiente tiene una capacidad total de aproximadamente 500 ml, en especial en el recipiente 110 (figura 5) descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños mayores de dos años se almacenan preferiblemente en un recipiente de tres cámaras similar, salvo que el recipiente tiene una capacidad total de alrededor de 1.000 ml, en especial en el recipiente 210 (figura 6) descrito anteriormente.

35 El componente carbohidrato puede incluir una solución acuosa que contiene entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 70% de uno o más carbohidratos tales como glucosa, fructosa y/o sacarosa. El componente de aminoácidos puede incluir una solución acuosa que contiene entre aproximadamente un 3% y aproximadamente un 10% de uno o más aminoácidos. El componente lipídico puede incluir una emulsión que contiene entre aproximadamente un 10% y aproximadamente un 30% de lípidos tales como ácidos grasos y/o triglicéridos vegetales, animales o sintéticos, tales como, aunque sin limitarse a, aceite de oliva, aceite de triglicéridos de cadena media, aceite de soja y aceite de pescado. Todos los porcentajes se expresan en peso / volumen (w/v) a menos que se especifique lo contrario.

45 Diversos miembros de la comunidad científica han elaborado guías nutricionales recomendadas promedio (MNRG) para los aminoácidos, carbohidratos y componentes lípidos y guías nutricionales de mínimos a máximos (MMNG) adecuadas para los electrolitos, que se muestran más adelante, en kilogramo por día, para los tres grupos de pacientes que se muestran en la siguiente tabla:

Nutriente	PT(Kg/día)	TT (Kg/día)	OT (Kg/día)
Aminoácido	3,75 g	2,5 g	1,8 g
Carbohidrato	16 g	15 g	15 g
Lípido	3 g	3 g	2,2 g
Sodio	0,0 – 2,5 mmol	2,0 – 2,5 mmol	1,0 – 3,5 mmol
Potasio	0,0 – 2,5 mmol	1,0 – 2,2 mmol	1,0 – 2,5 mmol
Fósforo	1,0 – 2,25 mmol	0,5 – 0,6 mmol	0,2 – 0,6 mmol

Calcio*	13,0 – 2,25 mmol	0,5 – 0,6 mmol	0,2 – 0,3 mmol
Magnesio	0,2 – 0,5 mmol	0,2 – 0,3 mmol	0,1 – 0,2 mmol
Cloruro	< 6 mmol	2 – 3 mmol	3 – 5 mmol
Fluidos (agua)	120 ml	100 ml	80 ml

\*La proporción calcio:fósforo debe estar entre 1:1 y 1:1,1

Con referencia a la figura 1, en una realización de la presente invención se proporciona una formulación PN para bebés prematuros en el recipiente 10. La formulación PN puede incluir un componente de aminoácidos que puede comprender una solución que incluye agua para inyección, ácido málico para ajustar el pH a aproximadamente 5,5 y los siguientes aminoácidos:

5

Aminoácido	Concentración (g/100 ml)
Lisina	0,641
Ácido glutámico	0,583
Leucina	0,583
Arginina	0,489
Alanina	0,466
Valina	0,443
Isoleucina	0,390
Ácido aspártico	0,350
Fenilalanina	0,245
Glicina	0,233
Serina	0,233
Histidina	0,221
Treonina	0,216
Ornitina (como 0,185 mg ornitina clorhidrato)	0,145
Prolina	0,175
Metionina	0,140
Triptófano	0,117
Cisteína	0,110
Taurina	0,035
Tirosina	0,045
Totales	5,860

Aunque son preferentes los anteriores aminoácidos en sus cantidades respectivas, se pueden utilizar otros aminoácidos en cantidades y combinaciones diferentes. Sin embargo, la cisteína debe estar presente en las soluciones de aminoácidos, específicamente en aquellas que se administran a bebés prematuros, ya que la cisteína es un aminoácido condicionalmente esencial y porque los recién nacidos prematuros tienen una capacidad limitada para sintetizar cisteína.

10

La formulación PN también puede incluir un componente lipídico que puede comprender una emulsión de lípidos al 12,5% en agua para inyección.

Emulsión de lípidos al 12,5%	Papel	Concentración
Aceite de oliva purificado	Fármaco activo	aprox. 80% de aceite total
Aceite de soja	Fármaco activo	aprox. 80% de aceite total
Fosfolípidos de huevo	Emulsionante	1,2%
Oleato de sodio	Emulsionante	0,03%
Glicerol	Iso-osmolaridad	2,25%
Agua para inyección	Dispersante	qs

El aceite de oliva es un lípido preferente debido a su inmunoneutralidad deseable. La combinación anterior es preferente, ya que provoca menos peroxidación y ninguna tensión oxidativa adicional. Aunque estos son los lípidos y su concentración preferentes, se pueden utilizar otras fuentes de lípidos tales como lípidos de origen animal, vegetal o sintético.

- 5 El PN también puede incluir un componente carbohidrato que puede comprender una solución acuosa al 50% de glucosa y electrolito, como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente	Fuente	Concentración (por cada 100 ml)
Na <sup>+</sup>	Glicerofosfato de sodio	3,4 - 7,8 mmol
P	Glicerofosfato de sodio	1,7 - 3,9 mmol
Ca <sup>++</sup>	Cloruro de calcio	2,7 - 4,7 mmol
K <sup>+</sup>	Acetato de potasio	0,0 - 7,8 mmol
Mg <sup>++</sup>	Acetato de magnesio	0,6 - 1,6 mmol
Cl <sup>-</sup>	Cloruro de calcio	5,4 - 9,4 mmol
Acetato <sup>-</sup>	Acetato de potasio y acetato de magnesio	0,6 - 9,4 mmol
Glucosa	Glucosa	50,0 g

- 10 Se pueden utilizar otras fuentes y cantidades de electrolitos y carbohidratos. Preferentemente, el fósforo procede de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes especialmente preferidas de nutrientes. También es preferente que el pH se ajuste a aproximadamente 4,0 y, en la realización preferente, el ajuste se consigue utilizando ácido clorhídrico junto con otros reguladores de pH tales como ácido málico o ácido acético para alcanzar también el nivel deseado de cloruros.

- 15 Refiriéndonos a la figura 1, cada cámara del recipiente 10 se llena con uno de los componentes de la formulación PN. En concreto, los recipientes de una formulación PN para bebés prematuros pueden incluir aproximadamente 80 ml del componente carbohidrato en la cámara 12, unos 160 ml del componente de aminoácidos en la cámara 14 y aproximadamente 60 ml del componente de lípidos en la cámara 16. En algunos casos, puede no ser aconsejable administrar el componente de lípidos, tal como está, si es el primer día de vida del paciente, si sufre shock séptico, alteraciones de coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el recipiente 10 permite la apertura selectiva del precinto 24.

- 20 Con el fin de proporcionar la MNRG (o nutrición en al menos el mínimo de MMNG) se deben infundir unos 120 ml de la formulación PN por kilogramo del paciente y día. El recipiente de 300 ml puede proporcionar después suficiente PN para un recién nacido de 2,5 kg (PT) durante un período de 24 horas. La siguiente tabla muestra los valores aproximados de la formulación PN en un recipiente de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/día	64	32	24	120
ml/cámara	160	80	60	300

En un tratamiento, la administración de unos 120 ml/kg/día de la anterior formulación PN para pacientes prematuros proporciona más o menos los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutrientes / electrolitos	Cantidad (/kg/día)
Na <sup>+</sup>	1,1 – 2,5 mmol
K <sup>+</sup>	0,0 - 2,5 mmol
P	0,54 - 1,25 mmol
P <sub>(Total)</sub> (Incluye fósforo presente en el comp. lipídico)	0,77 - 1,48 mmol
Ca <sup>++</sup>	0,9 - 1,5 mmol
Mg <sup>++</sup>	0,2 - 0,5 mmol
Cl <sup>-</sup>	1,7 - 3,0 mmol
Cl <sup>-</sup> <sub>(Total)</sub> (incluye cloruro de aminoácidos Orn HCl)	2,1 - 3,4 mmol
Acetato	0,2 - 3,0 mmol
Aminoácidos	3,75 gramos
Glucosa	16 gramos
Lípidos	3 gramos

5

Es conveniente establecer niveles de calcio y fosfato por encima del límite inferior de la media recomendada. Sin embargo el aumento de glicerofosfato de sodio puede hacer que el nivel de sodio sobrepase el límite superior de la media recomendada. Aunque el calcio se puede aumentar fácilmente añadiendo más cloruro de calcio, esto puede alterar la relación recomendada entre calcio y fósforo de 1:1 ó 1:1,1. En una realización, se añade una forma inorgánica de fósforo al componente de aminoácidos para cumplir la media recomendada. En relación a esta adición, preferentemente se añade más calcio para mantener la proporción adecuada.

10

Puede ser conveniente proporcionar menos fluido que la media recomendada para que el profesional de la salud pueda proporcionar otra terapia de fluidos. A menudo esta terapia de fluidos es necesaria en pacientes que requieren PN. Para permitir la administración de otros fluidos, se eligió administrar 120 ml/kg/día en volumen nutricional, mientras que la ingesta de nivel de fluido global necesario en los recién nacidos prematuros es de 150-170 ml/kg/día.

15

Con referencia a la figura 5, en otra realización de la presente invención se proporciona una formulación PN para niños de 0 a 2 años de edad en un recipiente de 500 ml con tres cámaras, preferentemente el recipiente 110. La formulación PN puede incluir un componente carbohidrato y puede alojarse en una cámara extrema 112 con una capacidad volumétrica de aproximadamente 155 ml y una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central 114. Esto permite la apertura selectiva del precinto 124 adyacente a la cámara que contiene carbohidratos 112 sin necesidad de abrir el precinto 122 de la cámara adyacente 116. Puede incluirse en la formulación PN un componente de aminoácidos también y puede alojarse en una cámara central 114 con una capacidad volumétrica de alrededor de 221 ml. Además, puede incluirse en la formulación PN una formulación de lípidos y alojarse en una cámara extrema 116 con una capacidad volumétrica de unos 124 ml. Los

20

25

componentes de lípidos y aminoácidos pueden formularse como ya se ha descrito. El componente carbohidrato puede comprender una glucosa acuosa al 50% y una solución de electrolitos, como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente/electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na <sup>+</sup>	Glicerofosfato de sodio	3,4 - 4,0 mmol
Na <sup>+</sup>	Cloruro de Sodio	0,0 - 3,3 mmol
K <sup>+</sup>	Acetato de Potasio	3,3 - 7,3 mmol
P	Glicerofosfato de sodio	1,7 - 2,0 mmol
Ca <sup>++</sup>	Cloruro de calcio	0,8 - 2,0 mmol
Mg <sup>++</sup>	Acetato de magnesio	0,7 - 1,0 mmol
Cl <sup>-</sup>	Cloruro de calcio y cloruro de sodio	1,6 - 7,3 mmol
Acetato <sup>-</sup>	Acetato de potasio y acetato de magnesio	4,0 - 8,3 mmol
Glucosa	Glucosa	50,0 mmol

- 5 Se pueden utilizar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y carbohidratos. Preferentemente el fósforo del componente carbohidrato procede de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes especialmente preferentes de los nutrientes.

10 Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, alrededor de 155 ml del componente carbohidrato puede llenar una cámara extrema 112 como se describe anteriormente, alrededor de 221 ml del componente de aminoácidos puede llenar una cámara central 114 como se describe anteriormente y unos 124 ml del componente de lípidos puede llenar una cámara extrema 116 como se describe anteriormente. El precinto desprendible 124 descrito anteriormente permite la mezcla de los componentes carbohidrato y aminoácidos o se pueden abrir todos los precintos 122 para obtener la formulación ternaria PN. Así, en algunos casos en los que puede no ser recomendable administrar el componente lipídico, por ejemplo si es el primer día de vida del paciente, si éste sufre shock séptico, alteraciones de la coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones, el recipiente permite la apertura selectiva de sólo el precinto adyacente a una cámara extrema con una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de una cámara central sin necesidad de abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos como ya se ha mencionado.

- 20 Con el fin de proporcionar la MNRG y al menos en el mínimo de MMNG, deben infundirse aproximadamente 96,7 ml/kg/día de la formulación PN por kilogramo del paciente y al día. El recipiente de 500 ml proporciona después suficiente PN para un niño de aproximadamente 5 kg durante un periodo de 24 horas. La siguiente tabla muestra los valores aproximados de la formulación PN en un recipiente de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/día	42,7	30	24	96,7
ml/cámara	221	155	124	500

25

La administración de 96,7 ml/kg/día de la formulación PN anterior para niños de 0 a 2 años proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na <sup>+</sup>	1,0 - 2,2 mmol
K <sup>+</sup>	1,0 - 2,2 mmol
P	0,5 - 0,6 mmol
P <sub>(Total)</sub> (incluye fósforo presente en el comp. lipídico)	0,73 - 0,83 mmol
Ca <sup>++</sup>	0,24 - 0,60 mmol
Mg <sup>++</sup>	0,2 - 0,3 mmol
Cl <sup>-</sup>	0,5 - 2,2 mmol
Cl <sup>-</sup> <sub>(Total)</sub> (incluye cloruro de aminoácido Orn HCl)	0,7 - 2,4 mmol
Acetato <sup>-</sup>	1,2 - 2,5 mmol
Aminoácidos	2,5 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	3 gramos

Con todos los lípidos añadidos, la ingesta de fósforo es mayor y la relación P/Ca aumenta; sin embargo, esta población de pacientes puede adaptarse a dicho pequeño exceso de fósforo. La cantidad de fluido reducido permite que el profesional de la salud administre otra terapia de fluidos si es necesario, lo cual puede resultar ventajoso en determinadas circunstancias.

Con referencia a la figura 6, en otra realización de la presente invención, se proporciona una formulación PN para niños mayores de dos años en un recipiente de 1.000 ml que tiene tres cámaras, preferentemente el recipiente 210. La formulación PN puede incluir un componente carbohidrato y puede alojarse en una cámara extrema 212 con una capacidad volumétrica de alrededor de 383 ml y una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central 214. Esto permite la apertura selectiva del precinto 224 adyacente a la cámara que contiene carbohidratos 212 sin necesidad de abrir el precinto 222 adyacente a la cámara 216. Se puede incluir un componente de aminoácidos en la formulación PN y puede alojarse en la cámara central 214 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 392 ml. Además, se puede incluir un componente de lípidos en la formulación PN y puede alojarse en una cámara extrema 216 que tiene una capacidad volumétrica de unos 225 ml. Los componentes de lípidos y aminoácidos se pueden formular como se describe anteriormente. El componente carbohidrato puede comprender una glucosa acuosa al 50% y una solución de electrolitos, como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente/electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na <sup>+</sup>	Glicerofosfato de sodio	1,0 - 3,7 mmol
Na <sup>+</sup>	Cloruro de sodio	2,2 - 8,0 mmol
K <sup>+</sup>	Acetato de potasio	3,3 - 8,3 mmol
P	Glicerofosfato de sodio	0,65 - 1,83 mmol
Ca <sup>++</sup>	Cloruro de calcio	0,65 - 1,00 mmol
Mg <sup>++</sup>	Acetato de magnesio	0,33 - 0,67 mmol
Cl <sup>-</sup>	Cloruro de calcio, cloruro de sodio	3,5 - 10,0 mmol
Acetato <sup>-</sup>	Acetato de potasio y acetato de magnesio	3,6 - 9,0 mmol
Glucosa	Glucosa	50,0 g

Se pueden utilizar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y carbohidratos. Preferentemente, el fósforo del componente carbohidrato procede de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes especialmente preferentes de los nutrientes.

5 Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, alrededor de 383 ml del componente carbohidrato puede llenar la cámara extrema 212 como se describe anteriormente, alrededor de 392 ml del componente de aminoácidos puede llenar una cámara central 214 como se describe anteriormente y unos 225 ml del componente de lípidos puede llenar una cámara extrema 216 como se describe anteriormente. Cada componente se puede administrar al paciente por separado o se pueden abrir todos los precintos 222, 224 para crear la formulación PN. Sin embargo, en algunos casos puede no ser recomendable administrar el componente lipídico, por ejemplo si es el primer día de vida del paciente, si sufre shock séptico, alteraciones de la coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el recipiente permite la apertura selectiva de sólo el precinto adyacente a una cámara extrema que tiene una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central sin necesidad de abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos como ya se ha mencionado.

15 Con el fin de proporcionar la MNRG y al menos en el mínimo de MMNG, deben infundirse aproximadamente 78,3 ml/kg/día de la formulación PN por kilogramo del paciente y al día. El recipiente de 1.000 ml proporciona después suficiente PN para un niño de aproximadamente 12,5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla muestra los valores aproximados de la formulación PN en un recipiente de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/día	30,7	30	17,6	78,3
ml/cámara	392	383	225	1000

20

La administración de aproximadamente 78,3 ml/kg/día de la formulación PN anterior para niños mayores de 2 años proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na <sup>+</sup>	1,0 - 3,5 mmol
K <sup>+</sup>	1,0 - 2,5 mmol
P	0,20 - 0,55 mmol
P <sub>(Total)</sub> (incluye fósforo presente en el comp. lipídico)	0,37 - 0,72 mmol
Ca <sup>++</sup>	0,2 - 0,3 mmol
Mg <sup>++</sup>	0,1 - 0,2 mmol
Cl <sup>-</sup>	1,0 - 3,0 mmol
Cl <sup>-</sup> <sub>(Total)</sub> (incluye cloruro de aminoácido Orn HCl)	1,1 - 3,1 mmol
Acetato <sup>-</sup>	1,1 - 2,7 mmol
Aminoácidos	1,8 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	2,2 gramos

25 El reducido nivel de fluido permite al profesional de la salud administrar otra terapia de fluidos que puede ser conveniente en determinadas circunstancias.

En otra realización de la presente invención, se proporciona una formulación PN para niños mayores de dos años en un recipiente de 1.000 ml que tiene tres cámaras, preferentemente el recipiente 210. La formulación PN puede incluir un componente carbohidrato y puede alojarse en una cámara extrema 212 que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 332 ml y una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central 214. Esto permite la apertura selectiva del precinto 224 adyacente a la cámara que contiene carbohidratos 212 y sin necesidad de abrir el precinto 222 de la cámara adyacente 216. Puede incluirse también un componente de aminoácidos en la formulación PN y puede alojarse en una cámara central 214 que tiene una capacidad de aproximadamente 425 ml. También puede incluirse en la formulación PN un componente de lípidos y puede alojarse en una cámara extrema 216 que tiene una capacidad de alrededor de 243 ml. Los componentes de lípidos y aminoácidos se formulan como se describe anteriormente. En la realización preferente, el componente carbohidrato comprende una glucosa acuosa al 62,5% y una solución de electrolitos, como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente/electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na <sup>+</sup>	Glicerofosfato de sodio	1,285 - 4,583 mmol
Na <sup>+</sup>	Cloruro de Sodio	2,804 - 9,998 mmol
K <sup>+</sup>	Acetato de Potasio	4,09 - 10,415 mmol
P	Glicerofosfato de sodio	0,818 - 2,291 mmol
Ca <sup>++</sup>	Cloruro de calcio	0,818 - 1,250 mmol
Mg <sup>++</sup>	Cloruro de magnesio	0,409 - 0,833 mmol
Cl <sup>-</sup>	Cloruro de calcio, cloruro de sodio y cloruro de magnesio	14,643 mmol
Glucosa	Glucosa	62,5 g

Se pueden utilizar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y carbohidratos. Preferentemente, el fósforo del componente carbohidrato procede de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes especialmente preferentes de los nutrientes.

Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, alrededor de 332 ml del componente carbohidrato puede llenar la cámara extrema 212 como se describe anteriormente, alrededor de 425 ml del componente de aminoácidos puede llenar una cámara central 214 como se describe anteriormente y unos 243 ml del componente de lípidos puede llenar una cámara extrema 216 como se describe anteriormente. Cada componente se puede administrar al paciente por separado o se pueden abrir todos los precintos 222, 224 para obtener la formulación PN. Sin embargo, en algunos casos puede no ser recomendable administrar el componente lipídico, por ejemplo si es el primer día de vida del paciente, si sufre shock séptico, alteraciones de la coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el recipiente permite la apertura selectiva de sólo el precinto 224 adyacente a una cámara extrema 212 que tiene una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central 214 sin necesidad de abrir el precinto 222 adyacente a la cámara de lípidos 216 como ya se ha mencionado.

Con el fin de proporcionar la MNRG y al menos en el mínimo de MMNG, deben infundirse aproximadamente 72,3 ml/kg/día de la formulación PN por kilogramo del paciente y al día. El recipiente de 1.000 ml proporciona después suficiente PN para un niño de aproximadamente 13,5 kg durante un período de 24 horas. De ese modo, este recipiente se proporciona para un niño mayor que en la realización descrita antes de la cámara de 1.000 ml durante un periodo de 24 horas. La siguiente tabla muestra los valores aproximados de la formulación PN en un recipiente de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5,86	62,5	12,5	-
ml/kg/día	30,7	30	17,6	72,3
ml/cámara	425	332	243	1000

La administración de aproximadamente 72,3 ml/kg/día de la formulación PN anterior a niños mayores de 2 años proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na <sup>+</sup> (incluye glicerofosfato de sodio y cloruro de sodio)	1,0 – 3,5 mmol
K <sup>+</sup>	1,0 – 2,5 mmol
P	0,2 - 0,55 mmol
P <sub>(Total)</sub> (incluye fósforo presente en el componente de lípidos)	0,2 – 0,715 mmol
Ca <sup>++</sup>	0,2 - 0,3 mmol
Mg <sup>++</sup>	0,1 – 0,2 mmol
Cl <sup>-</sup> (cloruro de magnesio, cloruro de calcio y cloruro de sodio)	3,4 mmol
Cl <sup>-</sup> <sub>(Total)</sub> (incluye cloruro de aminoácido Orn HCl)	3,51 mmol
Aminoácidos	1,8 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	2,2 gramos

El reducido nivel de fluido permite al profesional de la salud administrar otra terapia de fluidos que puede ser conveniente en determinadas circunstancias.

5 En algunos casos se ha determinado que cualquier aumento en la concentración de electrolitos por encima del nivel mínimo aumenta la capacidad reguladora del componente carbohidrato (glucosa acuosa y solución de electrolitos). Este aumento de la capacidad reguladora da lugar a la disminución del pH de la formulación PN mezclada a un nivel potencialmente incompatible con las poblaciones pediátricas específicas.

10 Como resultado, puede ser preferible o no incluir electrolitos por encima de la concentración mínima que se ha mostrado o no incluir electrolitos por encima de la concentración mínima que se ha mostrado en la formulación PN que se ha hecho, sino permitir que el profesional de la salud añada electrolitos antes de la administración o incluir electrolitos, incluso en concentraciones por encima del nivel base mínimo en otro componente.

15 Por tanto, en estos casos, en realizaciones especialmente preferentes de la presente invención, se proporcionan tres formulaciones nutricionales parenterales (PN) para las poblaciones de pacientes descritas, esto es bebés prematuros (PT), niños de 0 a 2 años (TT) y niños mayores de dos años (OT). La formulación PN especialmente preferente puede tener tres componentes que se almacenan por separado y se mezclan antes de su administración. Los tres componentes pueden ser un componente carbohidrato, un componente de aminoácido (AA) y un componente de lípidos. De preferencia, también se pueden incluir uno o más electrolitos en la formulación PN, especialmente se incluye un número de electrolitos en el componente de aminoácidos.

25 Preferentemente, los tres componentes de la formulación PN para bebés prematuros se almacenan en un recipiente con tres compartimientos separados por precintos que se pueden abrir, tales como precintos frangibles o desprendibles, que tiene una capacidad total de aproximadamente 300 ml y donde es posible abrir selectivamente los precintos, en especial el recipiente 10 (figura 1) descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños de 0 a 2 años se almacenan preferentemente en un recipiente de tres cámaras similar, salvo que el recipiente tiene una capacidad total de 500 ml, especialmente en el recipiente 110 (figura 5) descrito anteriormente. Preferentemente, los tres componentes de la formulación PN para niños mayores de dos años se almacenan en un recipiente de tres cámaras similar, salvo que el recipiente tiene una capacidad total de 1.000 ml, especialmente en el recipiente 210 (figura 6) descrito anteriormente.

35 El componente carbohidrato puede incluir una solución acuosa que contiene aproximadamente entre un 10% y un 70% de uno o varios carbohidratos tales como glucosa, fructosa y/o sacarosa. El componente de aminoácidos puede incluir una solución acuosa que contiene aproximadamente entre un 3% y un 10% de uno o más aminoácidos. El componente de lípidos puede incluir una emulsión que

contiene aproximadamente entre un 10% y un 30% de lípidos, tales como ácidos grasos y/o triglicéridos de origen vegetal, animal o sintéticos, tales como aceite de oliva, aceite de triglicéridos de cadena media, aceite de soja y aceite de pescado, aunque no se limitan a los mismos. Todos los porcentajes se expresan en una relación en peso/volumen (w/v) a menos que se especifique lo contrario.

- 5 Un componente de lípidos preferido para la formulación PN para las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) comprende una emulsión de lípidos al 12,5% en agua para inyección como ya se ha descrito.

- 10 El aceite de oliva es un lípido preferente debido a su inmunoneutralidad deseable. Se prefiere la combinación anterior ya que provoca menor peroxidación y no tiene estrés oxidativo adicional. Si bien estos son los lípidos y la concentración de lípidos preferentes, se pueden utilizar otras fuentes de lípidos tales como lípidos de origen animal, vegetal o de origen sintético.

- 15 Un componente carbohidrato preferente para la formulación PN en las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) puede comprender el 50,0% de glucosa en agua para inyección. Se pueden utilizar uno o varios carbohidratos en lugar de glucosa. El pH debe ajustarse a aproximadamente 4,0 y, en una realización preferente, el ajuste puede llevarse a cabo con ácido clorhídrico.

Un componente de aminoácidos preferente para la formulación PN en cada una de las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) puede comprender una solución de aminoácidos y electrolitos. Las cantidades aproximadas de los constituyentes del componente de aminoácidos para cada población de pacientes se muestran en la siguiente tabla A:

Componente	Población de pacientes PT	Población de pacientes TT	Población de pacientes OT
Alanina	0,466 g	0,466 g	0,466 g
Arginina	0,489 g	0,489 g	0,489 g
Ácido aspártico	0,350 g	0,350 g	0,350 g
Cisteína	0,110 g	0,110 g	0,110 g
Ácido glutámico	0,583 g	0,583 g	0,583 g
Glicina	0,233 g	0,233 g	0,233 g
Histidina	0,221 g	0,221 g	0,221 g
L-isoleucina	0,390 g	0,390 g	0,390 g
Leucina	0,583 g	0,583 g	0,583 g
Lisina	0,644 g	0,644 g	0,644 g
Metionina	0,140 g	0,140 g	0,140 g
Ornitina	0,145 g	0,145 g	0,145 g
(como L-ornitina HCl)	(0,185 g)	(0,185 g)	(0,185 g)
Fenilalanina	0,245 g	0,245 g	0,245 g
Prolina	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Serina	0,233 g	0,233 g	0,233 g
Taurina	0,035 g	0,035 g	0,035 g
Treonina	0,216 g	0,216 g	0,216 g
Triptófano	0,117 g	0,117 g	0,117 g
Tirosina	0,045 g	0,045 g	0,045 g

Valina	0,443 g	0,443 g	0,443 g
Sodio (la/s fuente/s pueden incluir glicerofosfato de sodio y/o cloruro de sodio)	3,9 mmol	5,1 mmol	11,4 mmol
Potasio (la/s fuente/s pueden incluir acetato de potasio)	3,9 mmol	5,1 mmol	8,2 mmol
Magnesio (la/s fuente/s pueden incluir acetato de magnesio)	0,78 mmol	0,70 mmol	0,65 mmol
Calcio (la/s fuente/s pueden incluir cloruro de calcio)	2,35 mmol	1,40 mmol	0,98 mmol
Fosfato	2,0 mmol	1,45 mmol	1,85 mmol
Acetato (la cantidad de acetato puede variar en función de la fuente del otro electrolito)	4,7 mmol aprox.	5,9 mmol aprox.	8,8 mmol aprox.
Malato	1,9 mmol	1,9 mmol	2,0 mmol
Cloruro (la cantidad de cloruro puede variar en función de la fuente del otro electrolito)	5,8 mmol aprox.	6,2 mmol aprox.	11,0 mmol aprox.
Ácido málico	qs a pH 5,5	qs a pH 5,5	Qs a pH 5,5
Inyección de agua	qs 100 ml	qs 100 ml	qs 100 ml

Se pueden utilizar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y los aminoácidos. Preferentemente el fósforo procede de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes especialmente preferentes de los nutrientes.

- 5 Refiriéndonos a la figura 1, cada cámara del recipiente 10 se llena con uno de los componentes de la formulación PN. En particular, los recipientes de una formulación PN para bebés prematuros pueden incluir aproximadamente 80 ml del componente carbohidrato en la cámara 12, aproximadamente 160 ml del componente de aminoácidos para la población PT en la cámara 14 y aproximadamente 60 ml del componente de lípidos en la cámara 16. En algunos casos puede no ser aconsejable administrar el componente lipídico, por ejemplo si es el primer día de vida del paciente, si sufre shock séptico, alteraciones de la coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el recipiente 10 permite la apertura selectiva de los precintos.

- 15 Con el fin de proporcionar la MNRG para los aminoácidos, carbohidratos, lípidos y electrolitos, se deben infundir aproximadamente 120 ml de la formulación PN por kilogramo del paciente y día. El recipiente de 300 ml proporciona después suficiente PN para recién nacidos de 2,5 kg (PT) durante un período de 24 horas. La siguiente tabla muestra los valores aproximados de la formulación PN en un recipiente de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/día	64	32	24	120
ml/cámara	160	80	60	300

En una realización, la administración de aproximadamente 120 ml/kg/día de la anterior formulación PN para bebés prematuros proporciona los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na <sup>+</sup>	2,6 mmol
K <sup>+</sup>	2,5 mmol
P	1,3 mmol
P <sub>(Total)</sub> (incluye fósforo presente en el comp. lipídico)	1,5 mmol
Ca <sup>++</sup>	1,5 mmol
Mg <sup>++</sup>	0,5 mmol
Cl <sup>-</sup>	3,7 mmol
Acetato <sup>-</sup>	3,0 mmol
Aminoácidos	3,75 gramos
Glucosa	16 gramos
Lípidos	3 gramos

Es conveniente establecer unos niveles de calcio y fosfato por encima del límite inferior de la media recomendada. Sin embargo el aumento del glicerofosfato de sodio puede hacer que el nivel de sodio sobrepase el límite superior de la media recomendada. Aunque el calcio se puede aumentar fácilmente añadiendo más cloruro de calcio, esto puede alterar la relación recomendada entre calcio y fósforo de 1:1 ó 1:1.1. En una realización, se añade una forma inorgánica de fósforo al componente de aminoácidos para cumplir la media recomendada. En relación a esta adición, preferentemente se añade más calcio para mantener la proporción adecuada.

Puede ser conveniente proporcionar menos fluido que la media recomendada para que el profesional de la salud pueda proporcionar otra terapia de fluidos. Esta terapia de fluidos es a menudo necesaria en pacientes que requieren PN. Para permitir la administración de otros fluidos, se eligió administrar 120 ml/kg/día en volumen nutricional, mientras que la ingesta de nivel de fluido global necesario en los recién nacidos prematuros es de 150-170 ml/kg/día.

Refiriéndonos a la figura 5, en otra realización de la presente invención se proporciona una formulación PN para niños de 0 a 2 años en un recipiente de 500 ml con tres cámaras, de preferencia el recipiente 110. La formulación PN puede incluir un componente carbohidrato y puede alojarse en una cámara extrema 112 con una capacidad de aproximadamente 155 ml y una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central 114. Esto permite la apertura selectiva del precinto 124 adyacente a la cámara que contiene carbohidrato 112 sin necesidad de abrir el precinto 122 de la cámara adyacente 116. También puede incluirse en la formulación PN un componente de aminoácidos y puede alojarse en una cámara central 114 con una capacidad de alrededor de 221 ml. Además, puede incluirse en la formulación PN una formulación de lípidos y puede alojarse en una cámara extrema 116 con una capacidad de unos 124 ml.

El componente de lípidos puede formularse como ya se ha descrito y el componente de aminoácidos puede formularse para la población TT como se ha mostrado en la tabla A anterior.

Un componente preferente carbohidrato para la formulación PN para las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) puede comprender un 50,0% de glucosa en agua para inyección. Se pueden utilizar uno o varios carbohidratos en lugar de glucosa. En la realización preferente, el pH se puede ajustar a alrededor de 4,0 con ácido clorhídrico.

Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, alrededor de 155 ml del componente carbohidrato puede llenar una cámara extrema 112 como se describe anteriormente, alrededor de 221 ml del componente de aminoácidos puede llenar una cámara central 114 como se describe anteriormente y unos 124 ml del componente de lípidos puede llenar una cámara extrema 116 como se describe anteriormente. El precinto desprendible opcional descrito antes 124 permite la mezcla de los componentes carbohidrato y aminoácidos o se pueden abrir todos los precintos 122 para obtener la formulación ternaria PN. Así, en algunos casos en los que puede no ser recomendable administrar el componente de lípidos, por ejemplo si es el primer día de vida del paciente, si sufre shock séptico, alteraciones de la coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones, el recipiente permite la apertura selectiva de sólo el precinto adyacente a una cámara extrema con una longitud vertical sustancialmente

mayor que la longitud vertical de una cámara central sin necesidad de abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos como ya se ha mencionado.

- 5 Con el fin de proporcionar la MNRG para los aminoácidos, el carbohidrato, el lípido y los electrolitos, deben infundirse aproximadamente 96,7 ml/kg/día de la formulación PN por kilogramo del paciente y día. El recipiente de 500 ml proporciona después suficiente PN para un niño de aproximadamente 5 kg durante un periodo de 24 horas. La siguiente tabla muestra los valores aproximados de la formulación PN en un recipiente de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/día	42,7	30	24	96,7
ml/cámara	221	155	124	500

- 10 La administración de 96,7 ml/kg/día de la formulación PN anterior para niños de 0 a 2 años proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na <sup>+</sup>	2,3 mmol
K <sup>+</sup>	2,2 mmol
P	0,62 mmol
P <sub>(Total)</sub> (incluye fósforo presente en el comp. lipídico)	0,84 mmol
Ca <sup>++</sup>	0,60 mmol
Mg <sup>++</sup>	0,30 mmol
Cl <sup>-</sup>	2,7 mmol
Acetato <sup>-</sup>	2,5 mmol
Aminoácidos	2,5 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	3 gramos

- 15 Con todos los lípidos añadidos, la ingesta de fósforo es mayor y la relación P/Ca aumenta, sin embargo, esta población de pacientes puede adaptarse a dicho pequeño exceso de fósforo. La reducida cantidad de fluido permite que el profesional de la salud administre otra terapia de fluidos si es necesario, que puede resultar ventajosa en determinadas circunstancias. Refiriéndonos a la figura 6, en otra realización de la presente invención, se proporciona una formulación PN para niños mayores de dos años en un recipiente de 1.000 ml con tres cámaras, de preferencia el recipiente 210. La formulación PN puede incluir un componente carbohidrato y puede alojarse en una cámara extrema 212 con una capacidad volumétrica de alrededor de 383 ml y una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central 214. Esto permite la apertura selectiva del precinto 224 adyacente a la cámara que contiene carbohidratos 212 sin necesidad de abrir el precinto 222 de la cámara adyacente 216. Se puede incluir un componente de aminoácidos en la formulación PN y puede alojarse en la cámara central 214 que tiene una capacidad de alrededor de 392 ml. Además, puede incluirse en la formulación PN un componente de lípidos y puede alojarse en una cámara extrema 216 que tiene una capacidad de unos 225 ml.

El componente de lípidos se puede formular como se describe anteriormente y el componente de aminoácidos puede formularse para la población TT como se muestra en la tabla A anterior.

- 30 Un componente carbohidrato preferente para la formulación PN para las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) puede comprender un 50,0% de glucosa en agua para inyección. Se pueden utilizar uno o varios carbohidratos en lugar de glucosa. En la realización preferente, se puede ajustar el pH a aproximadamente 4,0 con ácido clorhídrico.

5 Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, alrededor de 383 ml del componente carbohidrato llena la cámara extrema 212 como se describe anteriormente, alrededor de 392 ml del componente de aminoácidos llena una cámara central 214 como se describe anteriormente y unos 225 ml del componente de lípidos llena una cámara extrema 216 como se describe anteriormente. Cada componente se puede administrar al paciente por separado o se pueden abrir todos los precintos 222, 224 para obtener la formulación PN. Sin embargo, en algunos casos puede no ser recomendable administrar el componente de lípidos, por ejemplo si es el primer día de vida del paciente, si sufre shock séptico, alteraciones de la coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el recipiente permite la apertura selectiva de sólo el precinto adyacente a una cámara extrema que tiene una longitud vertical sustancialmente mayor que la longitud vertical de la cámara central sin necesidad de abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos como ya se ha mencionado.

10 Con el fin de proporcionar la MNRG para los aminoácidos, el carbohidrato, el lípido y los electrolitos, deben infundirse aproximadamente 78,3 ml/kg/día de la formulación PN por kilogramo del paciente y día. El recipiente de 1.000 ml proporciona después suficiente PN para un niño de aproximadamente 12,5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla muestra los valores aproximados de la formulación PN en un recipiente de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/día	30,7	30	17,6	78,3
ml/cámara	392	383	225	1000

La administración de aproximadamente 78,3 ml/kg/día de la formulación PN anterior para niños mayores de 2 años proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na <sup>+</sup>	3,6 mmol
K <sup>+</sup>	2,5 mmol
P	0,57 mmol
P <sub>(Total)</sub> (incluye fósforo presente en el comp. lipídico)	0,73 mmol
Ca <sup>++</sup>	0,30 mmol
Mg <sup>++</sup>	0,20 mmol
Cl <sup>-</sup>	3,4 mmol
Aminoácidos	1,8 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	2,2 gramos

20 El reducido nivel de fluido permite al profesional de la salud administrar otra terapia de fluidos que puede ser conveniente en determinadas circunstancias.

25 Refiriéndonos a la figura 11, los recipientes de formulaciones TPN según la presente invención pueden colocarse en bolsas seleccionadas para mantener la viabilidad de la solución y proteger a la solución de la degradación. En una realización de la presente invención, se proporciona un cubrebolsa para alojar un recipiente 10, 110, 210, 310, 410, 510 con cámaras múltiples que contiene un componente carbohidrato, un componente de lípidos y un componente de aminoácidos de una formulación TPN. El cubrebolsa se construye preferiblemente de una película u hoja de plástico multicapa, evitando que entre oxígeno en el cubrebolsa. También es preferible que el cubrebolsa pueda soportar una esterilización, por ejemplo en autoclave.

Una o más capas de la película utilizada para construir el cubrebolsa puede incluir polímeros colectores de oxígeno o la capa puede proporcionar una barrera física para evitar la permeabilidad al oxígeno.

5 La figura 11 muestra una sección transversal de una realización de la película 310 utilizada para construir el cubrebolsa. La película preferente 58 consta de 4 capas de 60, 62, 64 y 66. La capa 60 es la capa más externa de la película y, preferentemente, es un polímero de alta temperatura de fusión que tiene un revestimiento protector de oxígeno. Según se ilustra, la capa 60 es un material de poliéster con un revestimiento de óxido de aluminio 68. El grosor de la capa 60 puede variar entre aproximadamente 6 y aproximadamente 18  $\mu\text{m}$ , preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 14  $\mu\text{m}$ , en especial de aproximadamente 12  $\mu\text{m}$ . El revestimiento 68 puede variar en grosor desde aproximadamente 10 400 angstrom. La capa 312 se orienta de modo que el revestimiento de óxido de aluminio quede orientado hacia el interior del cubrebolsa.

15 Preferentemente la siguiente capa 62 que se encuentra hacia el interior es igual que la capa 60, excepto que la capa 70 queda orientada hacia el exterior. Se puede emplear un polímero diferente con cualidades impermeables al oxígeno en lugar de tal polímero colector de oxígeno.

20 Las dos capas 60 y 62 se unen o sueldan entre sí de diferentes maneras. Como se muestra en la figura 111, se coloca un adhesivo 72 entre las capas 60 y 62. El adhesivo se puede aplicar en una variedad de grosores de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 5,5  $\mu\text{m}$ , preferentemente de aproximadamente 3,5  $\mu\text{m}$ . Aunque se pueden utilizar muy diversos adhesivos, el adhesivo preferente es un adhesivo de resina de poliuretano-poliéster.

La capa 64 es, de preferencia, de un material de nylon, preferiblemente nylon-6. El grosor de la capa 64 puede oscilar entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ , siendo el grosor preferente de aproximadamente 15  $\mu\text{m}$ . La capa 64 se une a la capa 62 con un adhesivo 74, que en esta realización es el mismo adhesivo y tiene el mismo grosor que el adhesivo 72.

25 La capa 66 es la capa más interna y de preferencia es de un material de polipropileno, en especial de polipropileno fundido. El grosor de la capa 66 puede oscilar entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70  $\mu\text{m}$ , en especial es de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$ .

Las capas 64 y 66 también se unen entre sí con un adhesivo 76, que en esta realización es el mismo adhesivo y tiene el mismo grosor que el adhesivo 72.

30 En otra configuración, el cubrebolsa se puede hacer a partir de dos bandas con estructuras diferentes. La banda superior puede ser la estructura descrita anteriormente, mientras que la banda inferior podría ser una estructura termoformable o una estructura opaca o podría tener una capa sellante que permita la apertura desprendible.

35 El recipiente de cámaras múltiples 10 (figura 1) que almacena una formulación TPN se coloca después en el cubrebolsa. Preferentemente, el espacio cabecero del cubrebolsa se llena con un gas inerte tal como nitrógeno para eliminar el oxígeno atmosférico y luego se puede sellar el cubrebolsa. El cubrebolsa se puede cerrar con un adhesivo o mediante termosellado. Una vez que el cubrebolsa se precinta, se puede esterilizar todo el envase.

40 Se sabe que la esterilización térmica de las soluciones de aminoácidos que tienen aminoácidos con una función tiol, tal como cisteína o N-acetilcisteína, puede producir gas sulfuro de hidrógeno como producto de descomposición y muy probablemente también niveles de ppb de otros compuestos sulfurados orgánicos volátiles sin identificar detectables por su olor. El sulfuro de hidrógeno se equilibra entre la fase líquida y la fase gaseosa o en el espacio cabecero si está presente. Un límite de 1 ppm de sulfuro de hidrógeno en la fase acuosa se clasifica como no tóxico para el paciente por vía intravenosa. 45 Pero incluso aunque se aplique este límite en la fase acuosa, todavía pueden estar presentes algunos sulfuros de hidrógeno y compuestos sulfurados correspondientes en la fase gaseosa en un nivel muy bajo, aunque a un nivel suficiente para producir un olor desagradable (el sulfuro de hidrógeno se puede oler desde niveles de 0,1 ppm en la fase gaseosa). Este olor desagradable puede ser desconcertante para el paciente y para otros que estén en la zona y crear la impresión de que la formulación TPN está 50 estepeada o contaminada.

En este sentido, para eliminar cualquier olor desagradable vinculado a niveles muy bajos de sulfuro de hidrógeno y/o a compuestos sulfurados relacionados en la fase gaseosa, antes de precintar el cubrebolsa se puede colocar un absorbedor de olores (no se muestra) en el cubrebolsa. Existen muchos tipos de absorbedores que se pueden utilizar y la mayoría de ellos contienen carbono activo, que atrae y

5 une las moléculas a la superficie de los poros con un mecanismo de fuerzas de Van der Waals. Además, también se puede colocar en el cubrebolsa un absorbedor de oxígeno para absorber el oxígeno que todavía pueda quedar en el interior del cubrebolsa que pueda difundirse a través del material del cubrebolsa durante la vida útil del producto. El absorbedor de oxígeno tiene también la capacidad de absorber el H<sub>2</sub>S mediante el establecimiento de enlaces covalentes con hierro para formar sulfuro de hierro. También se contempla el uso de un colector de una combinación de oxígeno y olor.

Cabe señalar que el recipiente que aloja la cisteína que contiene la formulación TPN debe ser permeable al sulfuro de hidrógeno para que pueda entrar en el cubrebolsa, donde puede ser absorbida o recogida.

10 Por otra parte, se puede llevar a cabo la esterilización a una temperatura ligeramente superior a la estándar de la industria, de 121°C, para reducir el nivel de sulfuro de hidrógeno. Por ejemplo, se ha descubierto que una esterilización a 125°C y durante un período de tiempo o ciclo de esterilización más corto reduce los niveles de sulfuro de hidrógeno y la degradación de algunos de los aminoácidos. Con menos degradación, los niveles de aminoácidos pueden estar más cerca de los niveles deseados  
15 después de la esterilización, lo que facilita la posibilidad de controlar los niveles de aminoácidos.

20 Se puede proporcionar un indicador de oxígeno. Los indicadores de oxígeno se utilizan para demostrar que los componentes sensibles al oxígeno de la formulación TPN, tales como emulsiones de lípidos, no han sido expuestos a niveles de oxígeno no deseados durante el transporte y/o almacenamiento. Un indicador de oxígeno preferente proporciona un cambio de color claro y evidente para indicar que hay oxígeno presente incluso después de someterse a esterilización por calor. Además, una vez que se ha producido el cambio de color, el color oxidado debe permanecer sustancialmente sin cambios visuales para el observador en circunstancias en las que el indicador no se observa durante algún tiempo, por ejemplo durante un almacenamiento prolongado.

25 En una configuración, el indicador se coloca en el cubrebolsa y se puede adherir al recipiente médico antes de la esterilización. Así, el indicador debe ser capaz de soportar la esterilización por vapor. Dicho de otro modo, el color reducido del indicador, es decir, el color del indicador antes de la exposición al oxígeno suficiente para oxidar el indicador, aún debe cambiar de color cuando se oxida (se expone a una cantidad suficiente de oxígeno) y el color oxidado debe permanecer sin cambios sustanciales visualmente y distinto del color reducido. Preferentemente, el indicador se fabrica en su forma oxidada y se reduce mediante esterilización por vapor. Además, tanto el color de la forma reducida como el color de la forma oxidada no debe desaparecer o cambiar significativamente durante un almacenamiento de hasta tres meses a 40°C, en especial de hasta seis meses a 40°C. Además, tanto el color de la forma reducida como el color de la forma oxidada no deben desaparecer o cambiar significativamente durante un almacenamiento de hasta dos años a una temperatura de entre 25°C y 30°C.  
30

35 Por lo general, los indicadores de oxígeno vienen en pequeñas bolsas que contienen una solución indicadora. Las bolsas suelen estar formadas por una banda superior e inferior o una banda de base precintadas por sus bordes entre sí para crear una bolsa precintada. Un adhesivo tal como una cinta de doble cara puede colocarse en la banda de base para fijar la bolsa indicadora dentro del envase secundario o en el recipiente que contiene la formulación médica. En una configuración preferente, el  
40 indicador se fija en la superficie del absorbedor de oxígeno. El material que forma la bolsa se puede seleccionar para adaptarse a la cinética de los requisitos de cambio de color. Algunos materiales pueden ser:

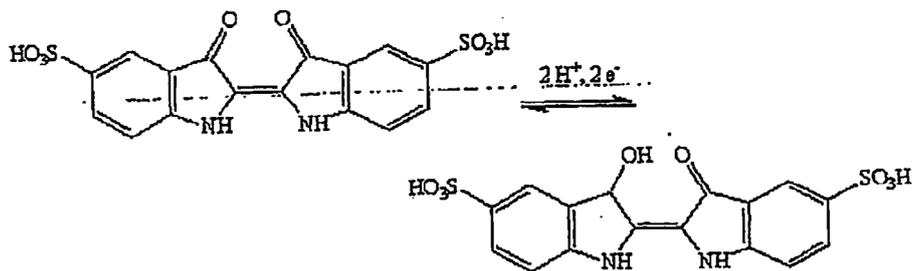
banda superior: polipropileno orientado (OPP) 25 μ/polipropileno fundido (PCCh) 40 μ. Se puede aplicar una impresión multicolor entre las capas de OPP y CPP.

45 banda de base: tereftalato de polietileno (PET) 12 μ/polipropileno orientado (OPP) 20 μ/polipropileno fundido 30 μ. Se puede colocar cualquier impresión, tal como una impresión de color blanco opaco entre la capa de PET y la capa de OPP.

50 En una configuración que utiliza la película arriba descrita, una exposición de abertura muy pequeña a un entorno de oxígeno hizo que el color del indicador cambiara en menos de tres días para indicar la presencia de oxígeno. El indicador de solución incluye índigo carmín que cambia de un color amarillo cuando está en forma reducida, que indica una falta de oxígeno, a un azul cuando se oxida por la presencia de oxígeno.

55 Las bolsas se forman preferiblemente con una parte transparente para ver el color de la solución indicadora. La solución indicadora se elabora en condiciones atmosféricas, lo que significa que el indicador se encuentra en su forma oxidada y de color azul. Durante la fabricación, la bolsa que contiene la forma oxidada de la solución indicadora se coloca en un cubrebolsa con el recipiente que aloja la

formulación TPN y el cubrebolsa se precinta y esteriliza. Durante el ciclo de esterilización, la solución indicadora se reduce y la solución se vuelve amarilla. La reacción de reducción de oxidación es la siguiente:



5 La reacción es reversible, es decir, la solución se vuelve azul otra vez con la exposición al oxígeno. Preferentemente, los indicadores deben obtenerse utilizando componentes que no sean tóxicos para los contenidos de los recipiente y para los usuarios del producto que pueden estar expuestos a la solución indicadora si se produce una fuga por una brecha en la película. En especial, los componentes consisten en aditivos alimentarios que son bien conocidos por su falta de toxicidad.

10 Un ejemplo de indicador de oxígeno se basa en una concentración de índigo carmín de 3 g/l. La formulación específica es una mezcla de 20 ml de índigo carmín al 1,5%, 80 ml de de pirofosfato de sodio 0,13 M y 18 g de celulosa microcristalina y pH ajustado a 8,75 con HCl. El color oxidado de este indicador de oxígeno disponible en la actualidad produce un color azul cuando se oxida, aunque este color se degrada con relativa rapidez. Después de tres meses de almacenamiento a 40°C, el color azul cambia a un color de piel que no es suficientemente distinto del color amarillo o de la forma reducida del indicador. Este color desteñido dejaría de proporcionar una identificación inequívoca de la exposición al oxígeno. Se observaron resultados similares para una muestra mantenida a 30°C durante 8 meses y a 25°C durante 12 meses.

20 En un intento de superar esta deficiencia, la concentración de índigo carmín se incrementó a 6 g/l y se comparó con el indicador disponible en la actualidad (referencia). La siguiente tabla proporciona detalles de cada formulación.

	Índigo carmín al 1,5%	Pirofosfato de sodio 0,13 M	Celulosa	pH ajust. con HCl
Referencia	20 ml	80 ml	18 g	8,75
Alternativa 1	40 ml	60 ml	30 g	8,75

25 Debido a que la celulosa se proporciona para actuar como agente reductor, el contenido de celulosa es mayor en esta segunda realización (alternativa 1) del indicador para compensar el aumento de índigo carmín. Es decir, se necesita más celulosa para asegurar que el indicador se reduzca durante la esterilización.

Se analizaron las densidades ópticas de las muestras de cada uno de los indicadores en unidades de absorbancia (AU) a 610 nm, que es el rango de absorbancia del color azul oxidado, después de la formulación, la esterilización y el almacenamiento a diversas temperaturas en función del tiempo. Los resultados se muestran en la tabla siguiente.

30

Días	Ref-25°C	Ref-30° C	Ref-40°C	Alt1-25°C	Alt1-30°C	Aly1-40°C
0	1,185	1,281	1,281	2,116	2,116	2,116
1	0,814	0,827	0,82	1,4614	1,3934	1,4246
15				1,3382	1,2337	1,1308
21	0,7162	0,603	0,2973			
40				1,2816	1,1279	0,711
46	0,6312	0,4465	0,1168			
63				1,1903	1,1008	0,4358
69	0,5975	0,3726	0,0964			
82				1,0662	0,9486	0,2445
87	0,5645	0,332	0,0574			

Día 0 significa solución antes de la esterilización, mientras que día 1 significa solución después de esterilización

5 Una representación gráfica de los datos anteriores se muestra en la figura 12.

La absorbancia inicial después de la esterilización es de aproximadamente 1,4 AU con la formulación alternativa 1 frente a 0,8 UA para la primera iteración. Como se muestra en la figura 9, la tendencia a la disminución es similar para ambas iteraciones. Se espera una estabilidad mayor del color oxidado, aunque la estabilidad esperada de 24 meses podría ser dudosa con esta formulación.

10 También fueron investigados otros tipos de celulosa utilizando la formulación indicadora de referencia, en concreto celulosa DS-0 TLC, celulosa microcristalina coloidal, polvo para celulosa cromatográfica, polvo para celulosa ácida cromatográfica, sal sódica de carboximetilcelulosa de baja y alta viscosidad, acetato de celulosa y metilcelulosa. No se observó ninguna diferencia importante entre las formulaciones que incluían otros compuestos de celulosa insolubles. Las pruebas mostraron que la celulosa insoluble no puede sustituirse por la celulosa injertada soluble. Además, se investigó el EDTA como aditivo conocido como agente estabilizador. Una vez más, el EDTA no tuvo un efecto significativo sobre la degradación del color oxidado del indicador.

20 Si aumentan aún más las complicaciones de producción de índigo carmín causadas por el aumento del contenido de celulosa, se observa que el aumento del nivel por encima de 300 g/l de celulosa utilizada en el indicador de la alternativa 1 obstaculiza la fabricación de la bolsa indicadora y crea una mezcla de tipo pasta no deseada. Cualquier aumento posterior puede agravar aún más estas cuestiones y además hacer que sea imposible aumentar el nivel de celulosa, haciendo que sea imposible a su vez reducir adecuadamente los niveles más altos de índigo carmín durante la esterilización.

25 Se ha determinado que la adición de una cantidad apropiada de un agente reductor y, en un ejemplo preferente, de un azúcar reductor más fuerte, tal como dextrosa, permite que la concentración de índigo carmín aumente por encima de la concentración de 6 g/l mientras se mantiene el contenido de celulosa en el nivel preferente de 180 g/l.

30 En un ejemplo, la solución indicadora incluye, además de índigo carmín, un tampón para ajustar el pH entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 9,75 antes de la esterilización y entre aproximadamente 7,0 y aproximadamente 9,0 después de la esterilización, celulosa y un agente reductor.

35 El índigo carmín no se considera una sustancia peligrosa en virtud de la Directiva Comunitaria Europea 67/548/EEC. La concentración de índigo carmín puede ser mayor de 6 g/l y menor de aproximadamente 60 g/l, preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 g/l, en especial entre aproximadamente 14 y aproximadamente 20 g/l, produciendo una concentración más baja un indicador visual más agradable. Concentraciones de índigo carmín por encima de 20 g/l sobrepasan el

límite de solubilidad y se podría observar una falta de homogeneidad en el color, tal como manchas o grupos de color oscuro.

5 Los tampones pueden incluir tampones fosfato y acetato. Tampones específicos incluyen tampones fosfato de sodio y un tampón acetato de sodio, prefiriéndose un tampón pirofosfato de sodio. El pirofosfato de sodio se considera una sustancia no peligrosa en virtud de la Directiva Comunitaria Europea 67/548/CEE. La concentración de tampón de pirofosfato de sodio puede oscilar entre aproximadamente 0,11 M y aproximadamente 0,18 M, de preferencia entre aproximadamente 0,13 M y aproximadamente 0,17 M. Otros tampones pueden ser adecuados para llegar al pH deseado de entre 7 y 9 después de la esterilización. Se ha observado que, para el ciclo de esterilización que se utiliza para este tipo de productos nutricionales, un pH antes de la esterilización entre 9,0 y 10,0 dará lugar al pH deseado después de la esterilización.

15 Los agentes de color y/o espesantes pueden incluir compuestos de celulosa insoluble, ya que también tiene cierta capacidad reductora y es un aditivo alimentario autorizado. Se prefiere que la celulosa sea celulosa microcristalina incluida en concentraciones de entre aproximadamente 150 y 210 g/l, en especial de aproximadamente 180 g/l. La celulosa microcristalina se considera una sustancia no peligrosa en virtud de la Directiva Comunitaria Europea 67/548/CEE. Se utilizaron niveles de celulosa de hasta 300 g/l, aunque la mezcla se convierte en una mezcla de tipo pasta que da problemas en la fabricación con los equipos preferentes. Se prevé que son posibles mayores concentraciones utilizando otras técnicas de fabricación para producir el indicador.

20 Se incluye un agente reductor adicional tal como uno o más azúcares reductores. Un azúcar reductor preferente puede ser dextrosa, aunque se pueden emplear otros agentes reductores y azúcares. Sin embargo, como ya se ha descrito, en una realización preferente se utilizan azúcares reductores aprobados como aditivos alimentarios. Por ejemplo, la dextrosa es un ingrediente común utilizado en fluidos de infusión. La concentración de dextrosa se debe ajustar en función de la concentración de índigo carmín. Puede ser de entre 1 y aproximadamente 5 g/l de dextrosa anhidra, preferentemente de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 4 g/l, en especial de entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 4 g/l. Niveles más altos de dextrosa dan lugar a una disminución en el pH de la mezcla resultante después de la esterilización, que tiene un impacto negativo sobre el funcionamiento del indicador.

30 En un indicador, una mezcla de índigo carmín conserva el color amarillo y se mantiene funcional, es decir, cambia de amarillo a azul cuando se expone al oxígeno, después de al menos tres meses de almacenamiento a 40°C y en especial hasta seis meses de almacenamiento a 40°C. Además, una vez expuesto al oxígeno, la forma oxidada conserva el color azul durante al menos tres meses de almacenamiento a 40°C y especialmente hasta seis meses de almacenamiento a 40°C.

35 En un ejemplo, se hace una mezcla de indicadores mediante la disolución de entre aproximadamente 14 y 20 gramos de índigo carmín en un litro de agua. El agua preferentemente se destila. La mezcla también incluye entre aproximadamente 5,2 y aproximadamente 4,0 g/l de dextrosa y entre aproximadamente 60 gramos/l y aproximadamente 75 gramos/l de pirofosfato tetrasódico. Un agente espesante que actúa como potenciador de color y tiene capacidad de reducción se incluye en la mezcla como, aproximadamente, 180 gramos/l de celulosa microcristalina añadida.

## Ejemplo 2

Se hizo una mezcla de indicador índigo carmín de la siguiente manera: 14 g de índigo carmín, 60 g de pirofosfato tetrasódico, 2,75 g de dextrosa anhidra y 180 g de celulosa microcristalina se añadieron a un litro de agua destilada.

45 Esta mezcla se colocó en pequeñas bolsas que se llenaron de absorbedor de oxígeno en un cubrebolsa protectora frente al oxígeno y se expuso a esterilización por vapor a 121°C. Las muestras se almacenaron en forma reducida y la forma reducida, es decir el color amarillo de la mezcla indicadora, seguía siendo amarillo después de un almacenamiento en un entorno sustancialmente libre de oxígeno durante 112 días a 50°C.

50 Cuando se expusieron envases similares al oxígeno después de haber sido colocados en un estado reducido como se describe anteriormente, la mezcla cambió a la forma oxidada, es decir, color azul oscuro. La mezcla se mantuvo azul oscuro después de un almacenamiento de 112 días a 50°C.

**Ejemplo 3**

Se realizó una mezcla de indicador índigo carmín de la siguiente manera: 14 g de índigo carmín, 60 g de pirofosfato tetrasódico, 2,00 g de dextrosa anhidra y 180 g de celulosa microcristalina se añadieron a un litro de agua destilada. Los resultados fueron similares a los encontrados en el ejemplo 2 anterior.

**Ejemplo 4**

Se hizo una solución de 14 g/l de índigo carmín para determinar la cinética de degradación del color azul o forma oxidada durante un almacenamiento de unos pocos meses. El indicador se elaboró mezclando 14 g de índigo carmín, 60 g de pirofosfato tetrasódico, 2,5 g de dextrosa anhidra y 180 g de celulosa en un litro de agua destilada.

Se llenaron bolsas vacías de volumen nominal de 50 ml con 14 g/l de formulación indicadora, a continuación se colocaron en un cubrebolsa con absorbedor de oxígeno y se esterilizaron. Durante la esterilización, el color de la mezcla indicadora cambió de azul (forma oxidada) a amarillo (forma reducida).

El cubrebolsa se perforó después y se dejó que la mezcla indicadora reaccionara con el oxígeno atmosférico en condiciones ambientales. A continuación, el color de la mezcla indicadora se volvió de nuevo azul (forma oxidada). Utilizando una jeringa con una aguja, se retiró 1,0 ml de la mezcla indicadora a través del orificio de medicación del recipiente. Esta alícuota se diluyó a 50 ml con agua y la celulosa se eliminó mediante filtración o centrifugación. Por último, 200  $\mu$ l de la solución se distribuyeron en un depósito de una placa de microtitulación de poliestireno y la absorbancia se registró a 610 nm, es decir, a la longitud de onda máxima en densidades ópticas máximas del índigo carmín en su forma oxidada. El gráfico de las densidades ópticas (O.D.), que midió entre 350 y 750 nm se muestra en la figura 13.

Las unidades de prueba se almacenaron después a 25°C, 30°C y 40°C. Las muestras fueron tomadas en distintos intervalos de tiempo y se hicieron las mediciones espectrométricas. La siguiente tabla muestra los resultados:

Días	Formulación con 14 g/l		
	Densidad óptica @ 610 nm (AU)		
	T = 25°C	T = 30°C	T = 40°C
0	3,1118	2,9853	2,7592
0	3,0046	2,7807	2,7297
15	3,1118	2,9853	2,7592
15	3,0046	2,7807	2,7297
57	3,0515	2,9714	2,5663
57	2,9727	2,8054	2,3863
130	2,7753	2,6868	2,3288
130	2,7006	2,6237	2,0991

nota: las medidas P0 no están disponibles y las medidas P15 se presentan por tanto en P0

Estos datos corresponden a la curva exponencial que se muestra en la figura 14.

Los valores registrados de hasta en 130 días indican que el color oxidado es aceptable después de 3 meses a las tres temperaturas y que lo más probable es que se obtenga la estabilidad de seis meses del color azul oxidado a las tres temperaturas de almacenamiento.

**Ejemplo 5**

Una mezcla de indicador índigo carmín se realizó de la siguiente manera: 20 g de índigo carmín, 75 g de pirofosfato tetrasódico, 4,0 g de dextrosa anhidra y 180 g de celulosa microcristalina se añadieron

- 5 a un litro de agua destilada. Esta mezcla se colocó en pequeñas bolsas que se llenaron de absorbedor de oxígeno en un cubrebolsa protector frente al oxígeno y se expuso a esterilización por vapor a 121°C. Las muestras se almacenaron en forma reducida y la forma reducida, es decir el color amarillo de la mezcla indicadora, seguía siendo amarillo después de un almacenamiento en un entorno sustancialmente libre de oxígeno durante 112 días a 50°C.

Cuando se expusieron envases similares al oxígeno después de haber sido colocados en primer lugar en un estado reducido que ya se ha descrito, la mezcla cambió a la forma oxidada, es decir al color azul oscuro. La mezcla se mantuvo de color azul oscuro después de un periodo de almacenamiento de 112 días a 50°C.

- 10 Se realizó un análisis espectrográfico en la forma oxidada de esta mezcla indicadora (20 g/l) de la misma manera que la descrita en lo que respecta a la formulación con 14 g/l de índigo carmín y los resultados se muestran en la tabla siguiente:

Días	Formulación con 20 g/l		
	Densidad óptica @ 610 nm (AU)		
	T = 25°C	T = 30°C	T = 40°C
0	3,434	3,473	3,465
7	3,4463	3,5024	3,6194
51	3,5678	3,5471	4,0000
124	3,5293	3,5593	4,0000
Después de una dilución 1/10			
0	0,606	0,683	0,634
7	0,613	0,562	0,620
51	0,731	0,711	0,646
124	0,631	0,626	0,572

Los resultados también se representan gráficamente en la figura 15.

- 15 Según los datos de absorbancia, esta formulación de 20 g/l no mostró degradación del color oxidado después de 124 días, aunque esto puede ser debido a la saturación del detector a medida que los valores de absorbancia se acercan a 4 AU en relación con alguna pérdida de agua. Cuando las muestras se diluyen 10 veces, se observa una ligera tendencia a la disminución de la absorbancia a 40°C, aunque una vez más los resultados indican que la estabilidad de 6 meses del color azul oxidado a 40°C se puede alcanzar con esta formulación.

## 20 Ejemplo 6

- A continuación, se realizaron estudios de estabilidad a largo plazo para demostrar que los indicadores pueden funcionar durante la vida útil deseada de los productos que los emplean. Se obtuvieron dos litros de un indicador índigo carmín de 14 g/l y una formulación de indicador índigo carmín de 20 g/l para determinar la actividad del indicador y la degradación del color. La formulación de 14 g/l se obtuvo mediante la disolución de 120 g de pirofosfato de sodio en 2.000 ml de agua. A esta solución se añadieron 28 g de índigo carmín seguido de 5 g de dextrosa anhidra. La solución se agitó durante unos minutos para maximizar la disolución de índigo carmín y después se añadieron 360 g de celulosa. Se midió el pH, aunque no se ajustó. El pH debe estar por encima de 9,4. La formulación de 20 g/l se obtuvo mediante la disolución de 150 g de pirofosfato de sodio en 2.000 ml de agua. A esta solución, se añadieron 40 g de índigo carmín seguido de 8 g de dextrosa anhidra. La solución se agitó durante unos minutos para maximizar la disolución de índigo carmín. Después se añadieron 360 g de celulosa. El pH se midió, aunque no se ajustó. El pH debe estar por encima de 9,4.

- 35 Se produjo un gran número de pequeñas bolsas, la mitad de las cuales se llenaron con aproximadamente 0,2 ml de la formulación indicadora de 14 g/l y la otra mitad con la formulación indicadora de 20 g/l. Estas bolsas indicadoras se colocaron después en cubrebolsas independientes que

5 contienen bolsas de agua de múltiples cámaras. La mitad de las cubrebolsas que contienen indicadores de 14 g/l se esterilizaron con calor utilizando un procedimiento de esterilización térmico corto, en concreto 27 minutos de exposición a 121°C, para determinar si los indicadores cambiarían de la forma oxidada (color azul) a la forma reducida (color amarillo) y la otra mitad de 14 g/l se esterilizaron con calor utilizando un procedimiento de esterilización largo, en concreto +42 minutos de exposición a 122°C para probar la estabilidad del color reducido y del color oxidado. Se realizó lo mismo en los cubrebolsas que contenían los indicadores de 20 g/l.

10 La mitad de las muestras o cada lote se expusieron al oxígeno perforando el cubrebolsa utilizando una aguja 21G para crear una abertura muy pequeña. Todos estos indicadores en estas muestras expuestas se volvieron después azules.

15 Todas las muestras se dividieron y almacenaron en cámaras climáticas controladas. Una de las cámaras se mantuvo a 25°C con un 40% de humedad relativa, una segunda cámara se mantuvo a 30°C con un 35% de humedad relativa y una tercera cámara se mantuvo a 40°C con un 25% de humedad relativa. Estas cámaras se mantuvieron en estas condiciones con una tolerancia de  $\pm 2^\circ\text{C}$  de temperatura y de  $\pm 5\%$  de humedad relativa. Las muestras mantenidas a 40°C se probaron a los 0, 2, 4, 6 meses y las muestras de las cámaras a 25°C y 30°C se probaron a los 0, 2, 4, 6, 9, 12, 15, meses para cada condición de almacenamiento. Las muestras se inspeccionaron visualmente y se clasificaron según la referencia Pantone® más cercana a través de la guía de fórmulas Pantone® - revestidas de manera sólida (segunda edición 2004) para cada período y en cada temperatura. En cada período de prueba, se seleccionó un subconjunto de las muestras almacenadas a partir de los lotes expuestos y los lotes no expuestos de cada cámara. Se examinó el indicador del lote expuesto para determinar si el indicador aún indicaba la presencia de oxígeno mostrando un color azul. Las muestras no expuestas fueron examinadas inicialmente para determinar si el indicador aún indicaba la ausencia de oxígeno, después se perforó el cubrebolsa con la aguja 21G para permitir que entrara oxígeno en el producto colocado en el cubrebolsa y se observaron los indicadores para ver si se había producido un cambio de color suficiente para mostrar la presencia de oxígeno.

20 En resumen, a 40°C y durante 6 meses todas las muestras de indicadores de oxígeno funcionaron según lo deseado. Todas las muestras expuestas continuaron mostrando un color azulado suficiente para indicar la presencia de oxígeno. Todas las muestras no expuestas mostraron el color amarillo para indicar la ausencia de oxígeno. Cuando se perforó el cubrebolsa, todas las muestras expuestas y no expuestas cambiaron al color azulado suficiente para indicar la presencia de oxígeno. Después de 6 meses, terminó la prueba a 40°C.

25 Se encontraron resultados similares en las muestras que se mantuvieron a 25°C y 30°C durante los 2, 4, 6, 9, 12, 14 intervalos de mes. Las muestras expuestas continuaron mostrando un color que indicaba la presencia de oxígeno y la muestra no expuesta continuó mostrando un color que indicaba la ausencia de oxígeno. Cuando las muestras no expuestas se expusieron después al oxígeno mediante la perforación del cubrebolsa con una aguja, las muestras cambiaron de color para indicar la presencia de oxígeno en 67 horas.

30 Los resultados que se muestran en las figuras 16, 17 y 18, que indican el color reducido de las unidades de oxígeno, no variaron significativamente después de 6 meses de almacenamiento en cualquiera de las condiciones de almacenamiento probadas.

35 Después de la esterilización, dos unidades por formulación por ciclo de esterilización (8 unidades en total) se expusieron a iluminación constante de 2.000 lux con tubo TL (tubo de luz de día) durante 30 días a 25°C, utilizando una caja de luz. Las referencias Pantone® se muestran en la figura 20, que indican que las formulaciones no se deterioraron debido a la exposición a la luz.

40 Se perforó una abertura muy pequeña en el cubrebolsa utilizando una aguja 21G de todas las unidades, incluidas las unidades iluminadas. Todas las unidades se volvieron azules después de entre 1 y 67 horas. Se estimó la referencia Pantone® más cercana en cada temperatura y período y los resultados para cada temperatura y período se muestran en las figuras 20, 21, 22, que indican que el color oxidado de las unidades de oxígeno no varió significativamente después de 6 meses de almacenamiento en cualquiera de las condiciones de almacenamiento probadas.

## REIVINDICACIONES

1. Recipiente flexible (10) para el almacenamiento de productos médicos que comprende:
  - 5 a) una pluralidad de cámaras adyacentes (12, 14, 16) que comprenden una primera cámara (12) situada en un extremo lateral (18) del recipiente, una segunda cámara (16) situada en un extremo lateral opuesto (20) del recipiente y al menos una cámara central adicional (14) situada entre las cámaras primera y segunda;
  - b) una primera barrera frangible (24) que separa la primera cámara de por lo menos una cámara central adicional y una segunda barrera frangible (22) que separa la segunda cámara de por lo menos una cámara central adicional;
  - 10 c) al menos un orificio (26, 28, 30) situado en un extremo (32) del recipiente; proporcionando al menos dicho orificio comunicación fluida con una cámara diferente a las cámaras primera, segunda y al menos una cámara central adicional,  
  
caracterizado porque
  - 15 d) una longitud vertical de al menos una cámara central adicional es menor de aproximadamente tres cuartos de la longitud vertical de las cámaras primera y segunda, con lo cual se puede aplicar de manera selectiva una presión de fluido dentro de una de las cámaras primera y segunda para activar una barrera frangible correspondiente de las barreras frangibles primera y segunda sin activar la otra de las mencionadas barreras.
- 20 2. Recipiente flexible según la reivindicación 1, caracterizado porque la longitud vertical de al menos una cámara central adicional (14) mide entre dos tercios y tres cuartos de la longitud vertical de las cámaras primera y segunda (12, 16).
3. Recipiente flexible según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el recipiente (10) tiene forma de bolsa y está formado por un material polimérico multicapa.
- 25 4. Recipiente flexible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque las barreras frangibles primera y segunda (22, 24) son precintos desprendibles.
5. Recipiente flexible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque incluye además una parte de suspensión (36) en un extremo (34) opuesto a al menos un orificio (26, 28, 30).
- 30 6. Recipiente flexible según la reivindicación 5, caracterizado porque comprende además tres orificios (26, 28, 30), proporcionando cada orificio comunicación fluida con una cámara diferente de las cámaras primera, segunda y al menos una cámara adicional (12, 14, 16).
7. Recipiente flexible según la reivindicación 5 ó 6, caracterizado porque la parte de suspensión (36) define un borde superior de las cámaras primera, segunda y al menos de una cámara adicional (12, 14, 16).
- 35 8. Recipiente flexible según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque comprende además un componente de una formulación parenteral para pacientes en los que la absorción de fluido está restringida en cada una de las cámaras primera, segunda y al menos en una cámara adicional (12, 14, 16), incluyendo uno de los componentes cisteína.

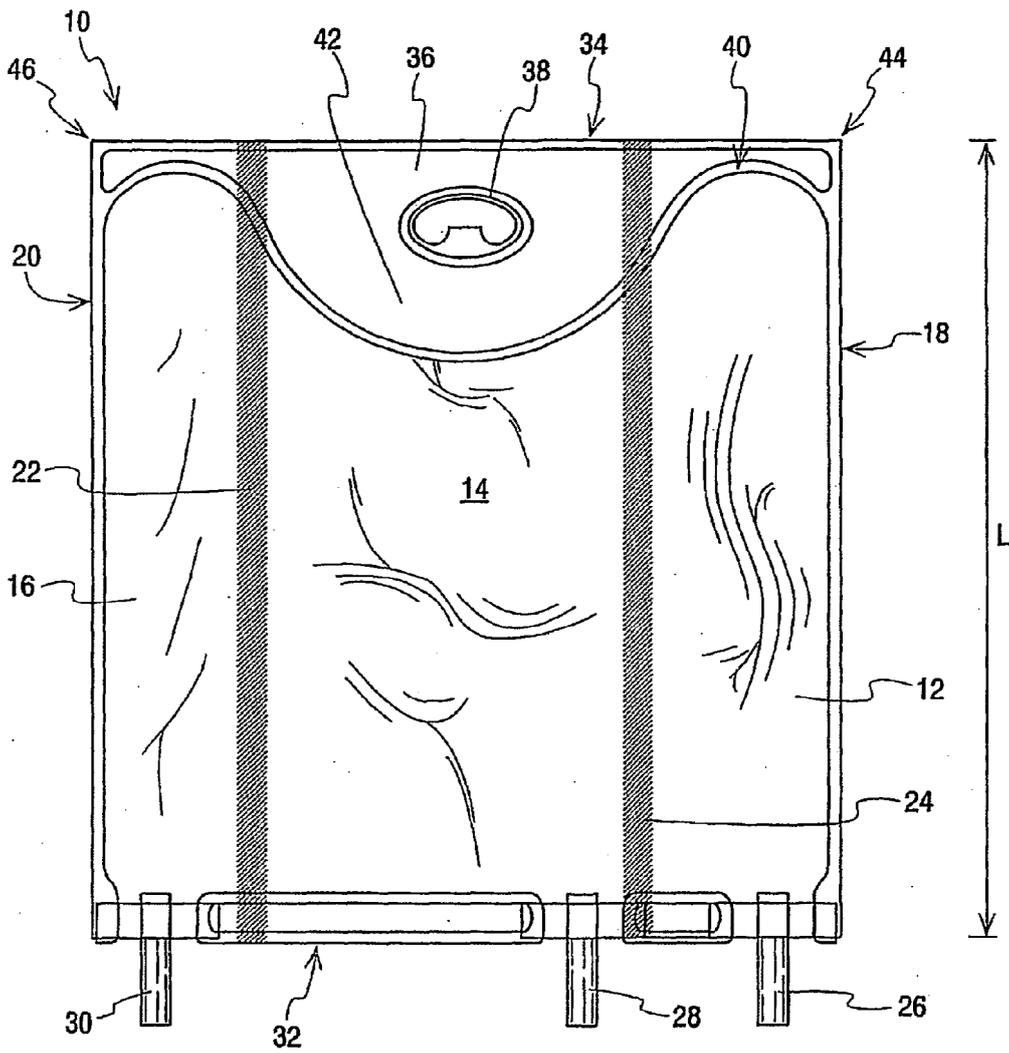


Fig. 1

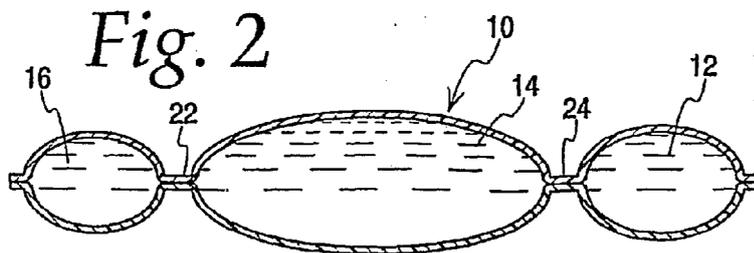


Fig. 2

Fig. 3

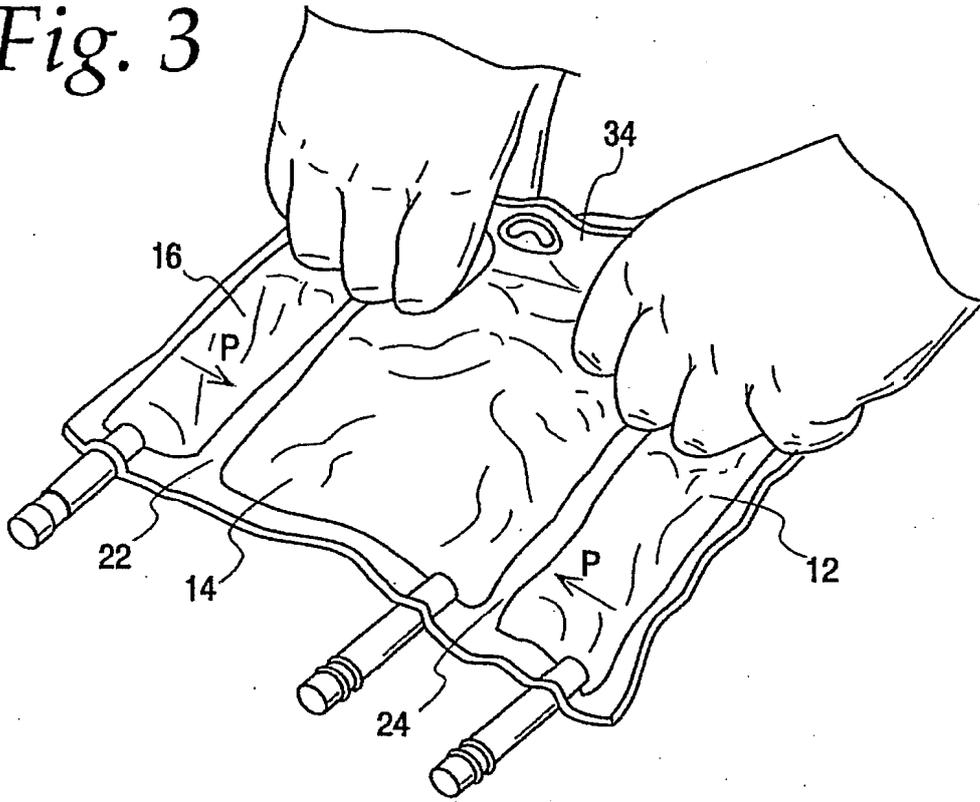
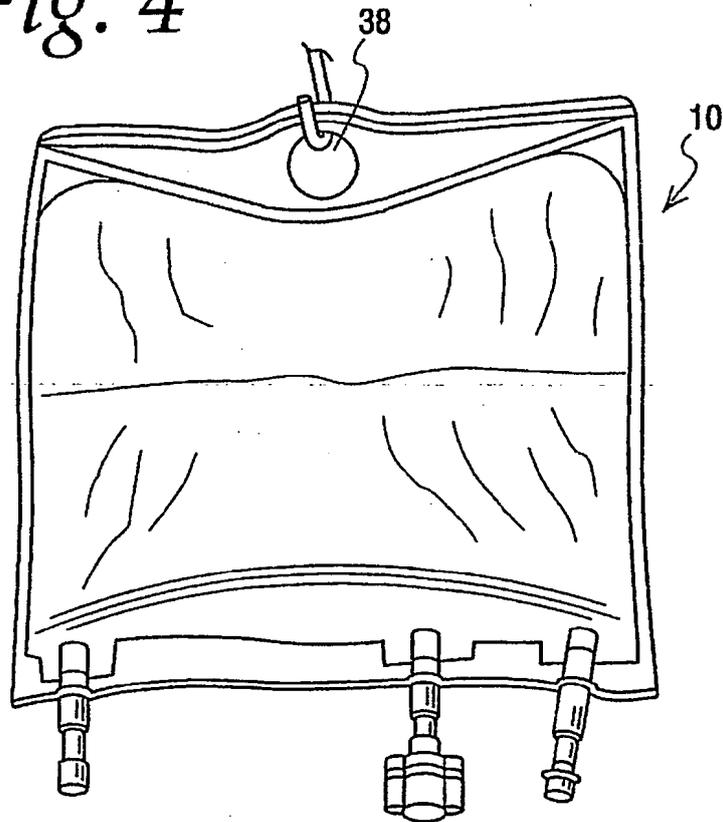


Fig. 4



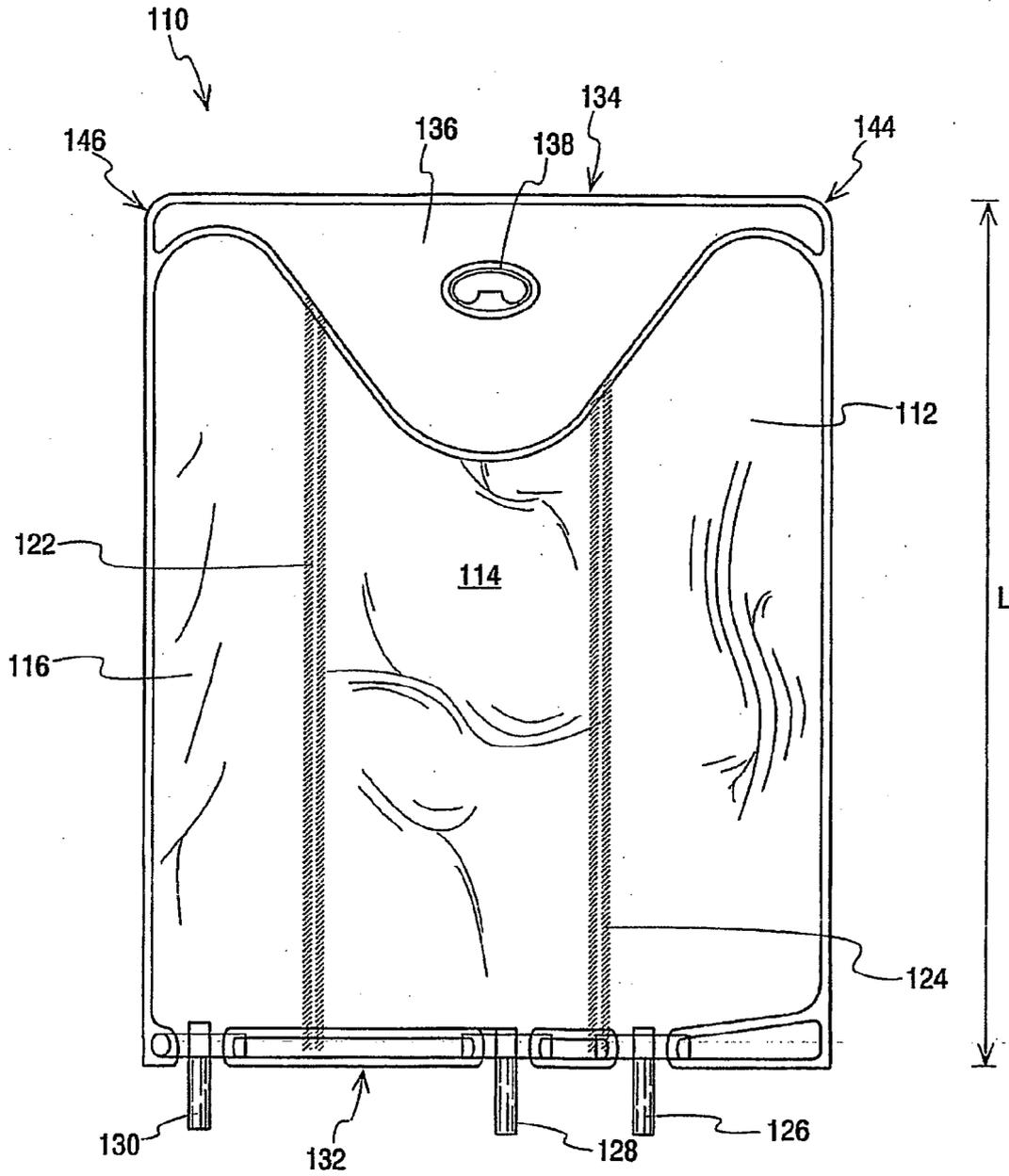


Fig. 5

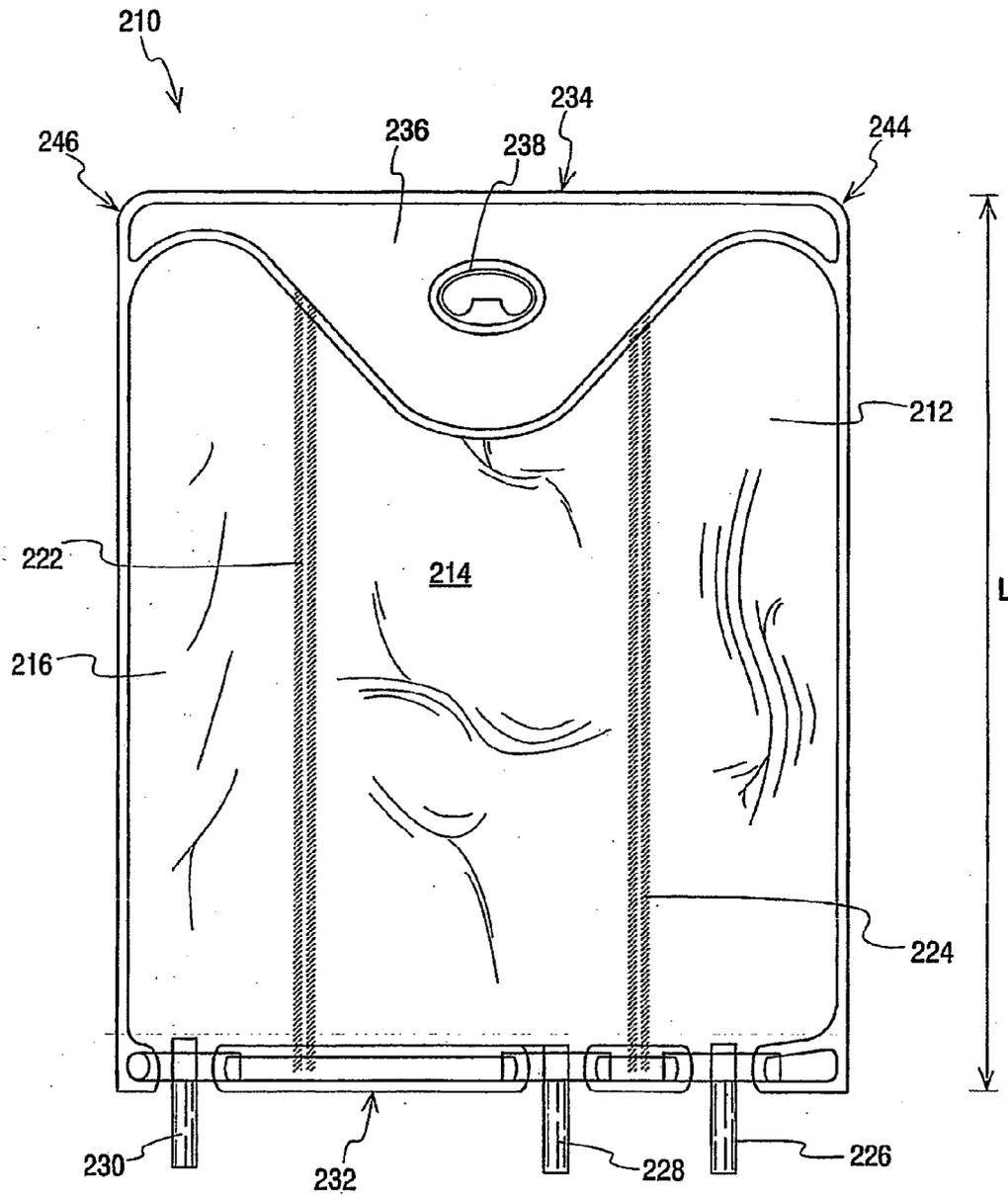
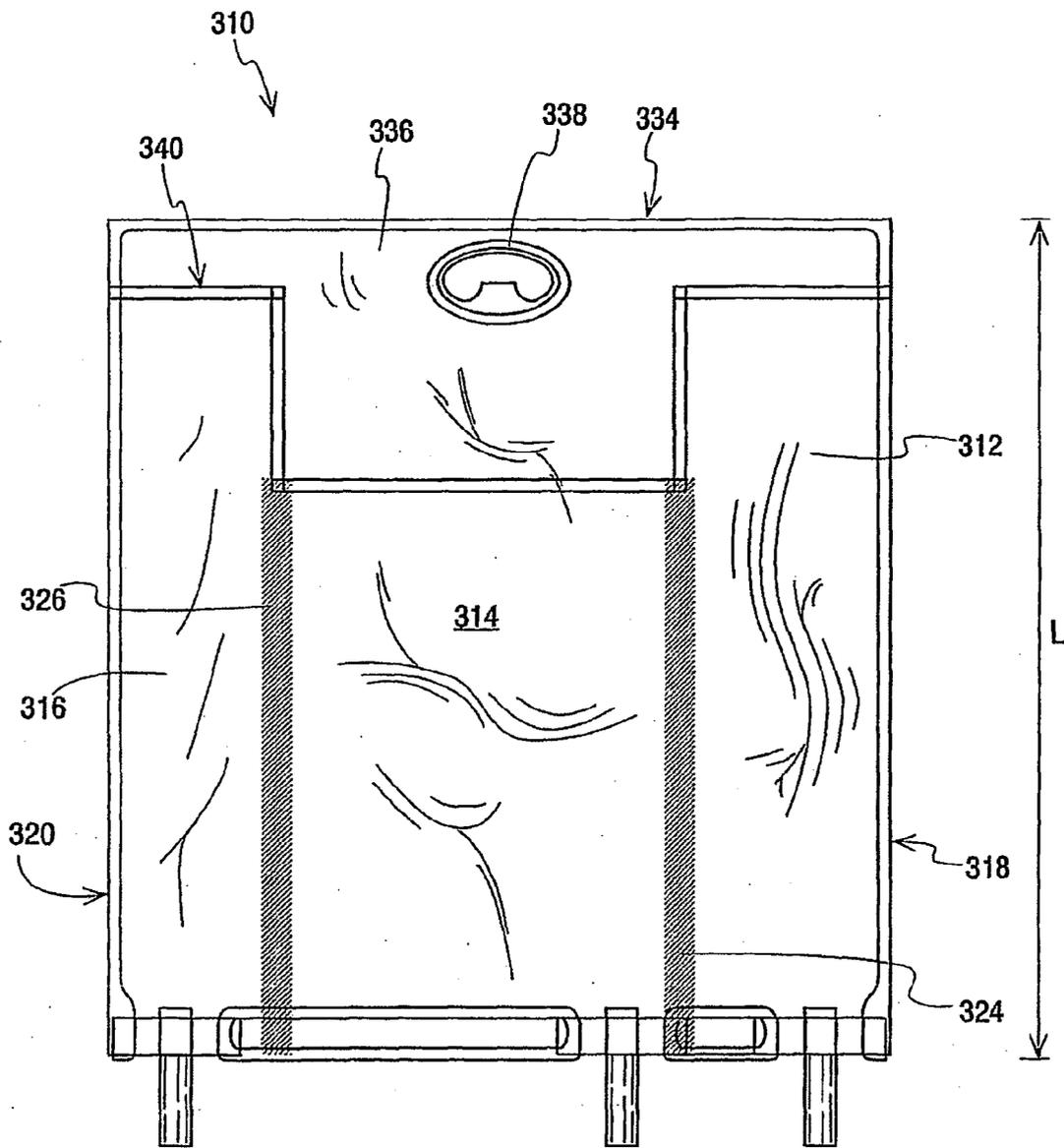
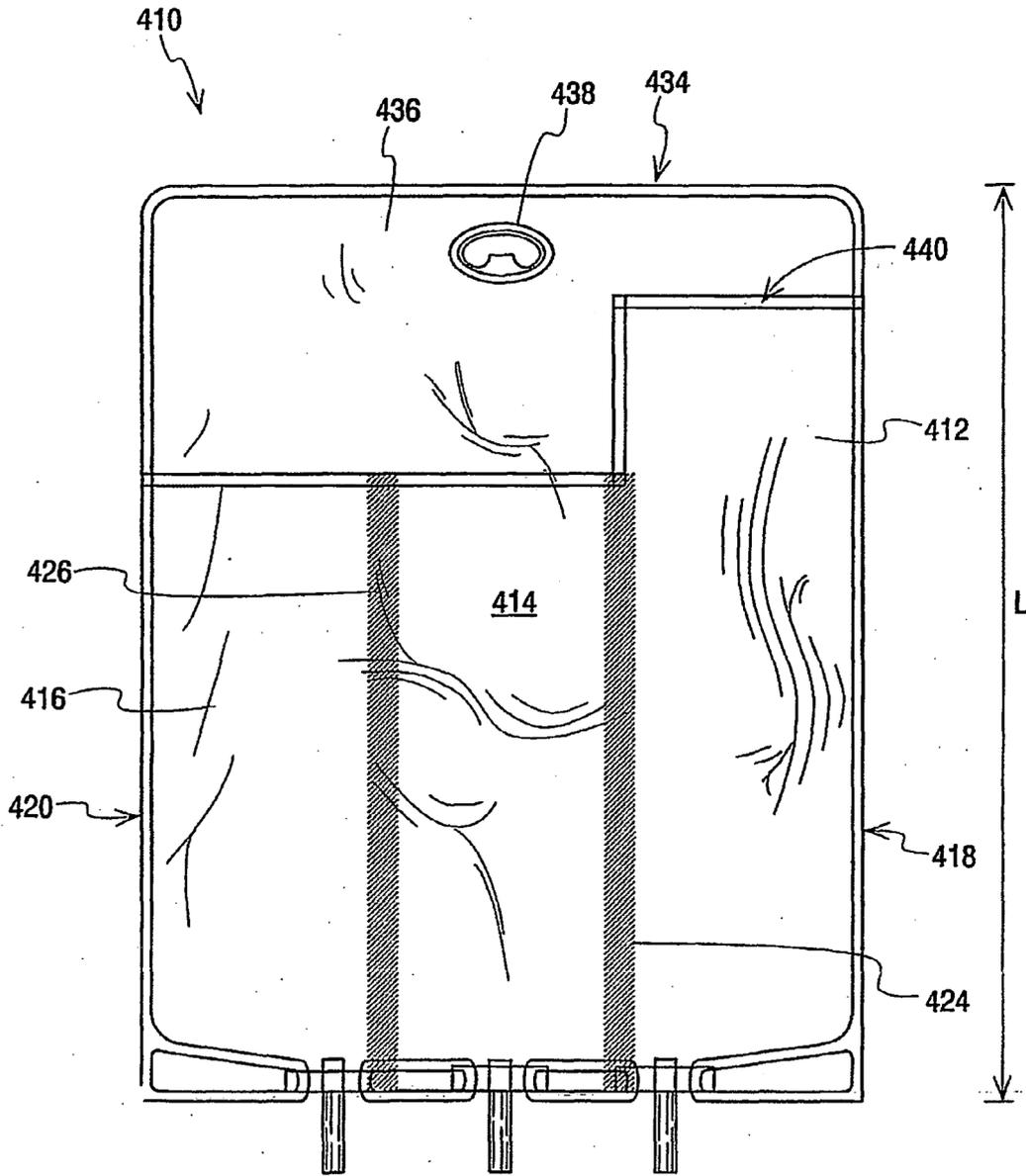


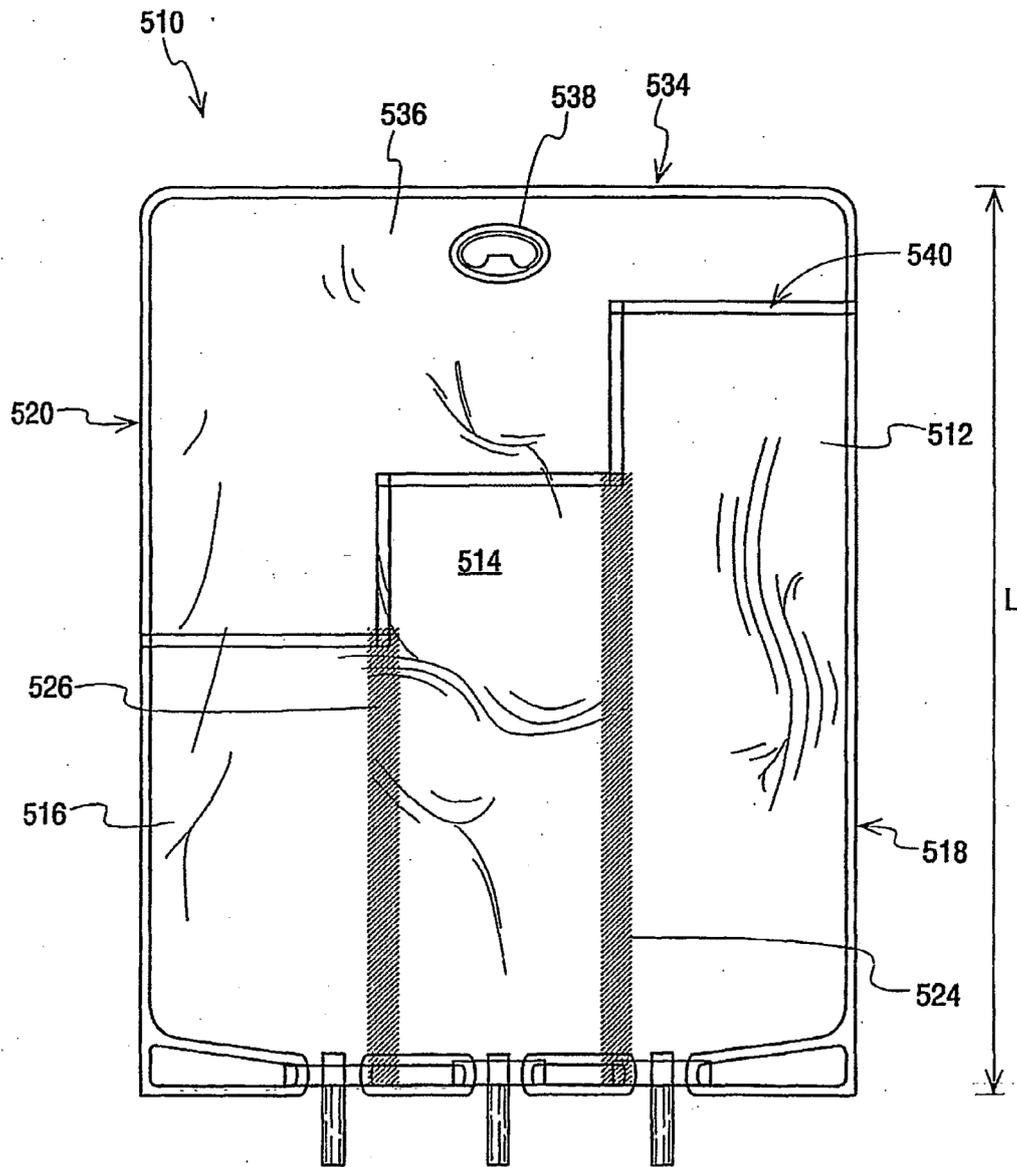
Fig. 6



*Fig. 7*



*Fig. 8*



*Fig. 9*

Fig. 10

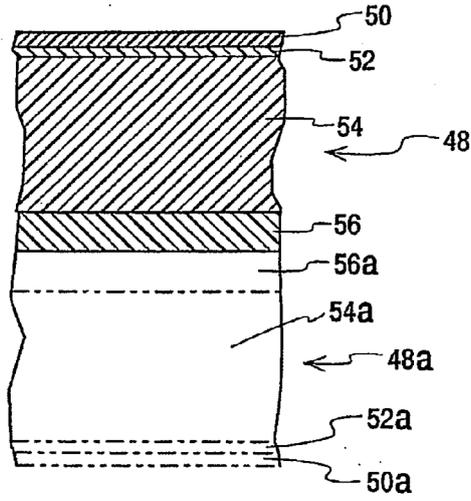
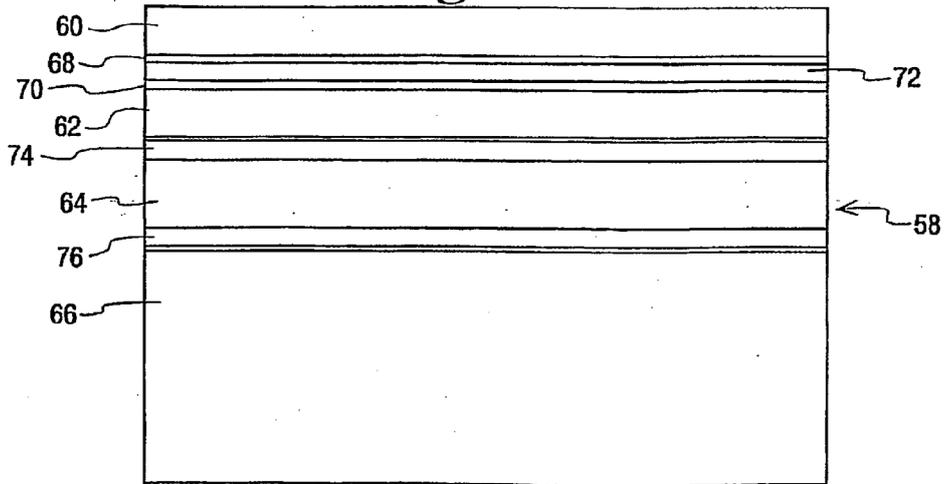


Fig. 11



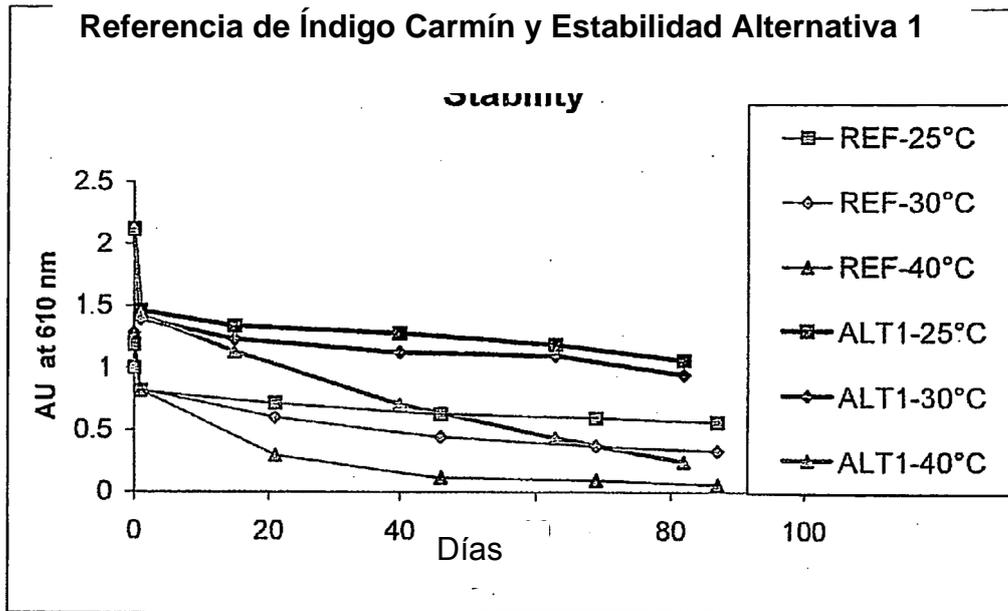


Fig. 12

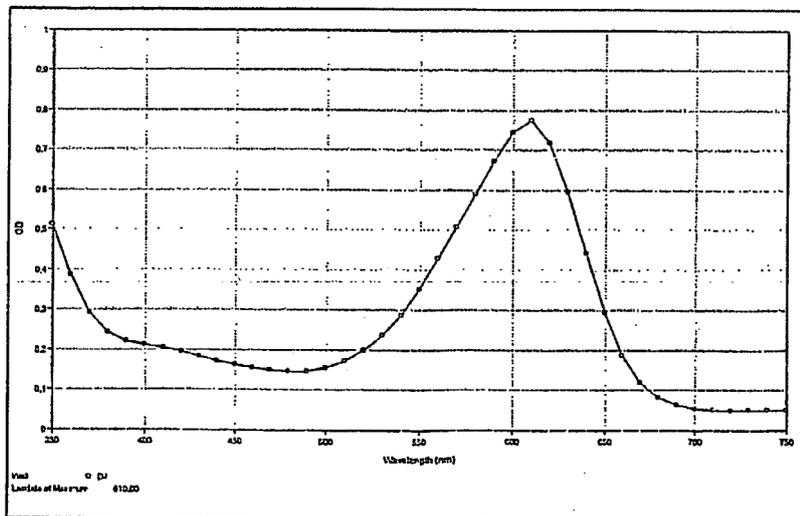
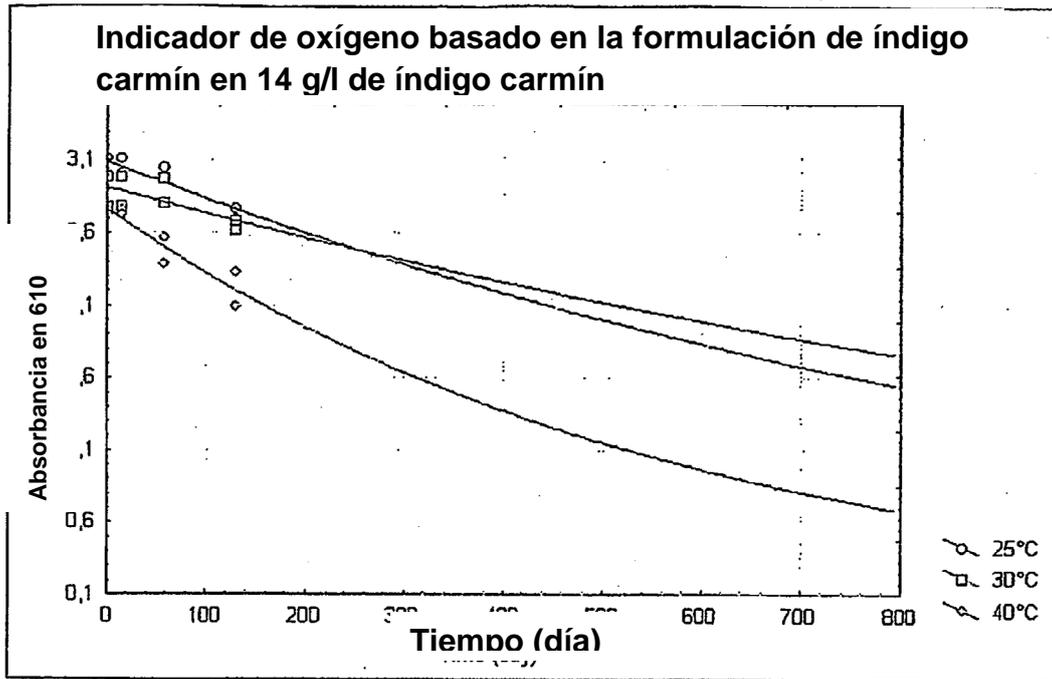
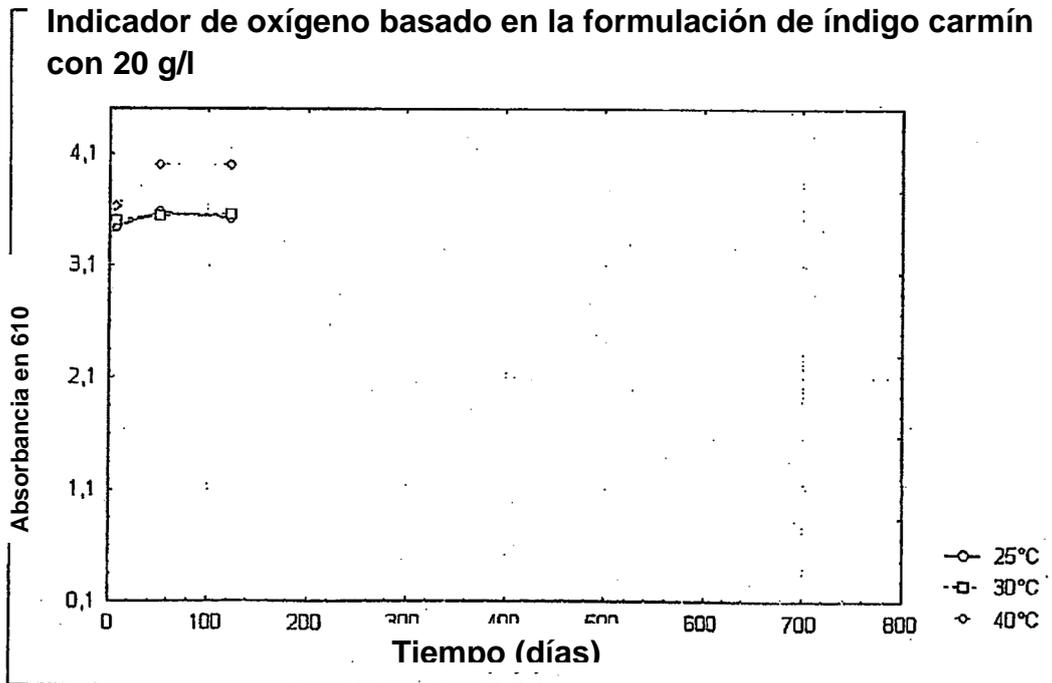


Fig. 13

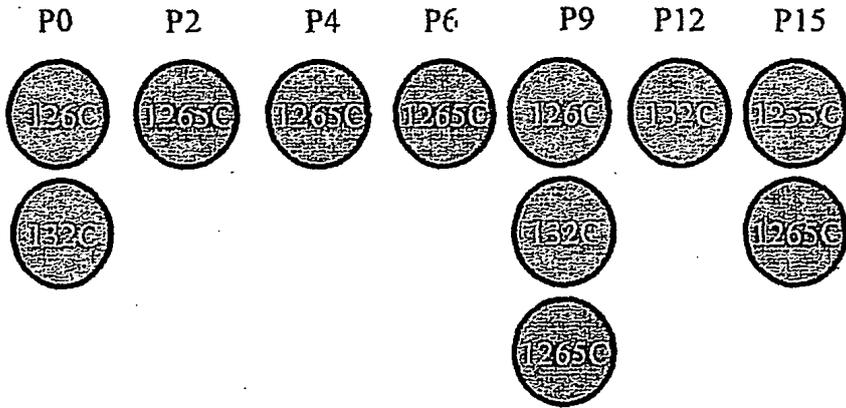


*Fig. 14*



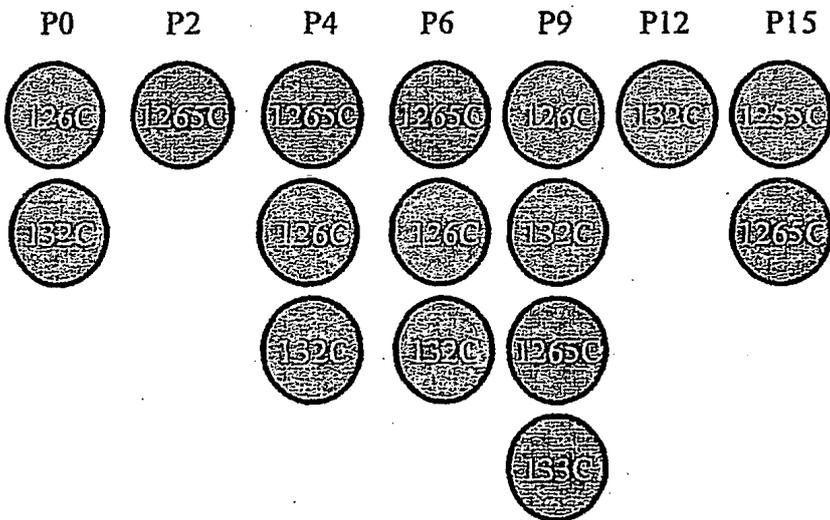
*Fig. 15*

At 25°C/40%RH:



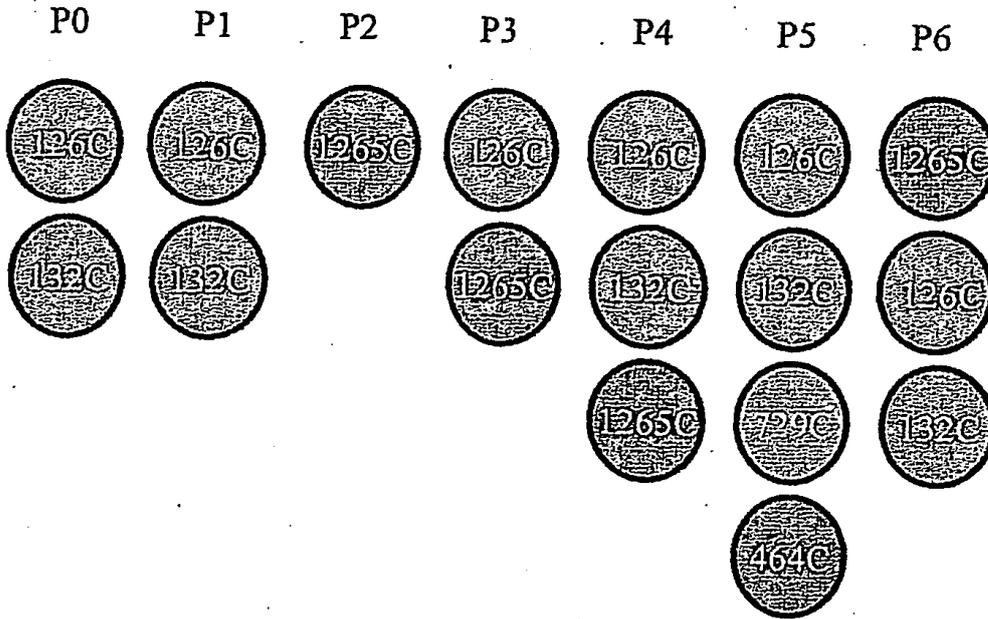
*Fig. 16*

At 30°C/35%RH:



*Fig. 17*

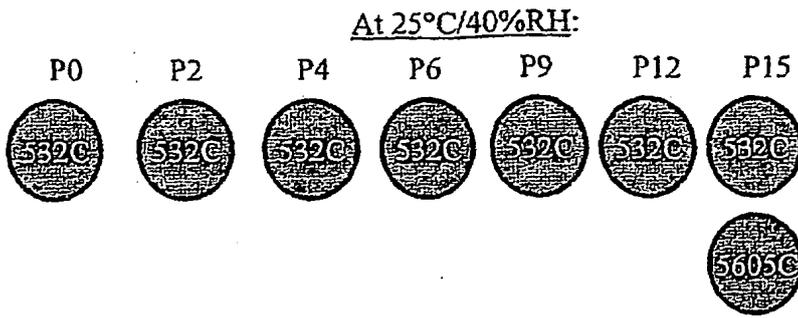
At 40°C/NMT25%RH:



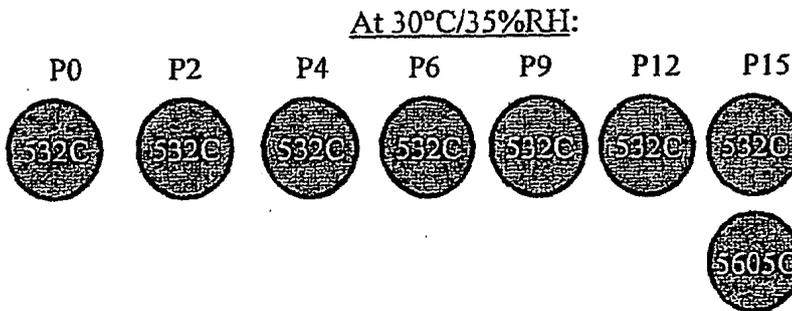
*Fig. 18*



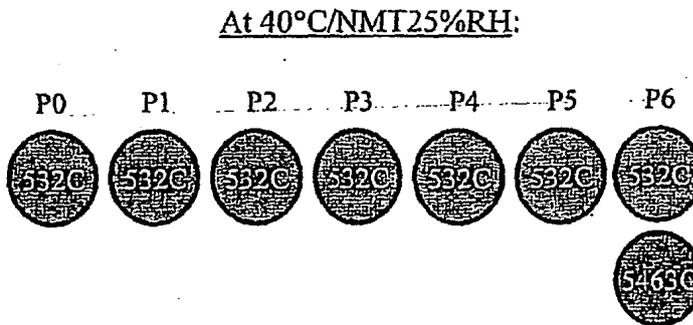
*Fig. 19*



*Fig. 20*



*Fig. 21*



*Fig. 22*