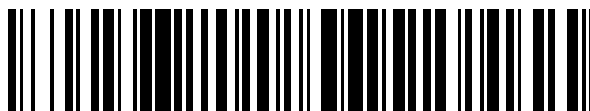


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 930**

51 Int. Cl.:

A61J 1/00 (2006.01)
G01N 31/22 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)
A23L 1/304 (2006.01)
A23L 1/305 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
G01N 21/78 (2006.01)
A61J 1/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2006 E 06789170 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 1909736**

54 Título: **Indicador de oxígeno para uso en productos médicos y envase que contiene un indicador de oxígeno**

30 Prioridad:

02.08.2005 US 704555 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2015

73 Titular/es:

BAXTER INTERNATIONAL INC. (50.0%)
One Baxter Parkway, DF3-3E
Deerfield, IL 60015, US y
BAXTER HEALTHCARE S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

TROUILLY, JEAN LUC;
DESBROSSES, FREDDY;
BONNOT, DENIS y
MELIN, CHRISTIAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 525 930 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

Indicador de oxígeno para uso en productos médicos y envase que contiene un indicador de oxígeno

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a recipientes para almacenar soluciones médicas e indicadores de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un recipiente médico. Más particularmente, la presente invención se refiere a indicadores de oxígeno capaces de resistir esterilización térmica y que tienen características de almacenamiento aceptables.

10 Las soluciones médicas, tales como soluciones de nutrientes parenterales y enterales, soluciones de diálisis, soluciones farmacológicas y soluciones de quimioterapia se almacenan de forma rutinaria en diversos recipientes hechos de vidrio o plástico. Aunque los recipientes de vidrio ofrecen muchos beneficios, tales como impermeabilidad a gases y compatibilidad virtualmente total con soluciones médicas, los recipientes de vidrio son pesados, se rompen fácilmente, son difíciles de manipular y pueden liberar aluminio a las soluciones. Como resultado, cada vez más soluciones médicas están siendo almacenadas en recipientes de plástico. Los recipientes flexibles, tales como bolsas fabricadas de películas de plástico han ganado una mayor aceptación.

15 Frecuentemente, la prescripción a administrar a un paciente está compuesta por componentes que no son compatibles durante largos periodos de almacenamiento. Un procedimiento para superar esta limitación es combinar o mezclar los componentes justo antes de la administración. Dicha mezcla puede conseguirse de forma manual o automática.

20 Frecuentemente, la prescripción a administrar a un paciente está comprendida de componentes que no son compatibles durante largos periodos de almacenamiento. Un procedimiento para superar esta limitación es combinar o mezclar los componentes justo antes de la administración. Dicha mezcla puede conseguirse de forma manual o con mezcladores automatizados. Sin embargo, dicho procedimiento de combinación requiere tiempo, puede dar origen a errores en la formulación e incrementa los riesgos de contaminación de la mezcla final.

25 Para superar los inconvenientes de incompatibilidad a largo plazo y reducir los riesgos de la mezcla, los recipientes flexibles pueden estar formados con múltiples cámaras para almacenar por separado soluciones médicas. Estas bolsas están formadas con conexiones frangibles o precintos desprendibles que posibilitan el mezclado de todo el contenido de las cámaras mediante manipulación de las conexiones o precintos. Un inconveniente de utilizar dichos recipientes de cámaras múltiples es que se limitan a la formulación que es proporcionada por los componentes suministrados y cantidades proporcionales que están alojadas en las diversas cámaras. Cuando se busca abordar las necesidades de poblaciones de pacientes variables, particularmente poblaciones con la absorción de fluido limitada, dicha restricción puede obstaculizar la capacidad de utilizar dichos recipientes, causar el uso de solamente una parte del contenido de dicho recipiente o causar que se almacenen múltiples versiones de dichos recipientes.

30 Como se ha descrito anteriormente, recipientes flexibles que tienen múltiples cámaras, tales como bolsas de cámaras múltiples tienen medios de separación que permiten la comunicación y el mezclado de los componentes o soluciones almacenados por separado. Algunos de dichos recipientes de cámaras múltiples utilizan válvulas frangibles mientras que otras usan una línea de rotura o línea debilitada en la barrera que separa las cámaras para realizar el mezclado de los componentes almacenados por separado. Otros más usan tiras o lengüetas rasgables. Recipientes de cámaras múltiples más ventajosos en términos de coste y facilidad de uso son del tipo que incluyen precintos desprendibles formados mediante sellado térmico o por radiofrecuencia de las dos láminas de material termoplástico que componen una bolsa flexible para definir múltiples cámaras interiores. El precinto térmico proporciona una barrera que es resistente a fuerzas de apertura involuntaria pero puede abrirse con la aplicación de una fuerza específica. Estos tipos de recipientes de cámaras múltiples se desvelan en la Patente de Estados Unidos Nº 6.319.243.

35 Sin embargo, los recipientes de plástico, tales como los que se acaban de describir, también pueden presentar problemas específicos que se deben abordar. Un posible problema es que la esterilización térmica, por ejemplo en autoclave, puede afectar a ciertos materiales plásticos usados para formar el recipiente y/o el precinto térmico que separa las cámaras. Otro posible problema es que ciertos materiales plásticos son permeables al oxígeno atmosférico y pueden proteger de manera inadecuada las soluciones o los componentes sensibles al oxígeno. Otro más es que ciertas soluciones o componentes solubles en grasa o lipófilos pueden no ser compatibles con ciertos materiales plásticos. Por ejemplo, formulaciones lipídicas tales como las emulsiones lipídicas usadas en nutrición parenteral no se pueden almacenar en ciertos tipos de plástico, dado que puede filtrarse algo de material plástico desde el recipiente.

40 La emulsión lipídica se contaminaría y se podría comprometer la integridad de los recipientes de plástico.

45 En general, las emulsiones lipídicas son un componente de una solución nutricional parenteral (PN). Se usan 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 aminoácido, vitaminas, oligoelementos y componentes electrolíticos. Debido a diversas incompatibilidades, los componentes nutricionales de las formulaciones PN son excelentes ejemplos de soluciones médicas que no se pueden almacenar a largo plazo en forma de una mezcla lista para su uso. Estos solamente pueden combinarse en un período de tiempo relativamente corto antes de su administración.

Además, el almacenamiento de los componentes de una formulación PN en un recipiente de plástico de cámara única o de cámaras múltiples para mezcla estéril para formar la formulación PN también presenta problemas únicos. Tal como ya se ha descrito anteriormente, el componente lipídico es incompatible con ciertos materiales plásticos. Además, algunos de los componentes son sensibles al oxígeno, que puede penetrar a través de ciertos plásticos.

Típicamente se usan sobre envolturas o cubre bolsas para limitar la capacidad del oxígeno para llegar a los recipientes de cámaras múltiples; sin embargo, la sobre envoltura todavía puede permitir que una pequeña cantidad de oxígeno se difunda a su través. Además, la sobre envoltura puede desarrollar una fuga, lo que permitiría que una cantidad excesiva de oxígeno quedara expuesta al recipiente. Dicha fuga puede no ser visible y es necesario indicar la presencia de dicho oxígeno al profesional sanitario. Aunque existen indicadores de oxígeno, parecen no ser capaces de soportar la esterilización térmica y seguir funcionando correctamente después de un almacenamiento prolongado. En otras palabras, el indicador de oxígeno debe ser capaz de indicar la presencia de oxígeno (forma oxidada o resultado positivo), tal como con un cambio de color que sea distinguible de la condición que indica la falta de presencia de oxígeno (forma reducida o resultado negativo). Adicionalmente, 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.

El documento US 4.169.811 desvela un indicador de oxígeno que comprende al menos un colorante, al menos una sustancia alcalina y al menos un agente reductor. Se mencionan una serie de colorantes, incluyendo azul de metileno e índigo carmín. El indicador de oxígeno puede estar portado en un portador. Se dice que una serie de materiales son útiles como portador y se menciona la celulosa.

Además, existe una necesidad de medios para proporcionar un indicador fiable que indique que 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 absorbentes y/o indicadores que puedan soportar la esterilización térmica y el almacenamiento prolongado y que sigan poseyendo la capacidad de indicar que el recipiente ha sido expuesto a una cantidad inaceptable de oxígeno.

Sumario de la invención

En un primer aspecto de la presente invención se proporciona un indicador de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un recipiente médico. El indicador de oxígeno comprende: a) más de 6 y menos de 60 g/l de índigo carmín; b) un tampón para ajustar el pH a un intervalo de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,75; c) de 150 g/l a 210 g/l de celulosa microcristalina; d) un agente reductor; y e) agua, en el que el color de la forma oxidada del indicador de oxígeno es distinto del color de una forma reducida del indicador de oxígeno y en el que después de la esterilización en autoclave, el color de la forma reducida sigue siendo distinto del color de la forma oxidada y el color de la forma oxidada sigue siendo distinto del color de la forma reducida durante al menos seis meses a 40°C.

El indicador de oxígeno develado en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 g/l del índigo carmín, el tampón puede ser un tampón fosfato, y el agente reductor puede ser un azúcar reductor.

El indicador de oxígeno develado en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, el tampón puede ser pirofosfato tetrasódico, y el agente reductor puede ser dextrosa.

El indicador de oxígeno develado en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/l de dextrosa como el agente reductor.

El indicador de oxígeno develado en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 g/l de dextrosa como el agente reductor y de aproximadamente 180 g/l de una celulosa insoluble en agua como la celulosa.

El indicador de oxígeno develado en el primer aspecto de la presente invención puede incluir, además, un envase permeable al oxígeno que alberga una cantidad del indicador de oxígeno en el que el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 14 g/l del índigo carmín, aproximadamente 60 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, aproximadamente 2,5 g/l de dextrosa como el agente reductor, aproximadamente 180 g/l de celulosa insoluble en agua como la celulosa, y agua.

El indicador de oxígeno develado en el primer aspecto de la presente invención puede incluir, además, un envase permeable al oxígeno que alberga el indicador de oxígeno, en el que el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, aproximadamente 4 g/l de dextrosa como el agente reductor, aproximadamente 180 g/l de celulosa insoluble en agua como la celulosa, y agua.

- El indicador de oxígeno desvelado en el primer aspecto de la presente invención puede incluir, además, un envase permeable al oxígeno que alberga el indicador de oxígeno y adherido a un recipiente de cámaras múltiples que tiene barreras frangibles que separan las cámaras múltiples, albergando cada cámara un componente de una formulación nutricional para pacientes con restricción de fluidos, en el que uno de los componentes incluye cisteína y en el que el
- 5 El indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, aproximadamente 4 g/l de dextrosa como el agente reductor, aproximadamente 180 g/l de celulosa insoluble en agua como la celulosa, y agua.
- En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un envase que indica oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un recipiente médico. El envase que indica oxígeno de la invención se define en la reivindicación 10.
- 10 El envase que indica oxígeno desvelado en el segundo aspecto de la presente invención, en el que el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 9 a aproximadamente 30 g/l del índigo carmín, un tampón fosfato como el tampón, y un azúcar reductor como el agente reductor.
- El envase que indica oxígeno desvelado en el segundo aspecto de la presente invención, en el que el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, pirofosfato tetrasódico como el tampón, dextrosa como el agente reductor, y de 150 g/l a 210 g/l de celulosa microcristalina insoluble en agua.
- 15 El envase que indica oxígeno desvelado en el segundo aspecto de la presente invención, en el que el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/l de dextrosa como el agente reductor y de aproximadamente 150 a aproximadamente 210 g/l de una celulosa microcristalina insoluble en agua.
- 20 El envase que indica oxígeno desvelado en el segundo aspecto de la presente invención, en el que el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 g/l de dextrosa como el agente reductor y aproximadamente 180 g/l de una celulosa microcristalina insoluble en agua.
- 25 El envase que indica oxígeno desvelado en el segundo aspecto de la presente invención, en el que el envase que indica oxígeno puede incluir, además, una bolsa polimérica permeable al oxígeno que tiene una parte transparente y que alberga una cantidad del indicador de oxígeno, en el que el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 14 g/l del índigo carmín, aproximadamente 60 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, aproximadamente 2,5 g/l de dextrosa como el agente reductor, aproximadamente 180 g/l de una celulosa microcristalina insoluble en agua, y agua.
- 30 El envase que indica oxígeno desvelado en el segundo aspecto de la presente invención, en el que el envase que indica oxígeno puede incluir, además, una bolsa polimérica permeable al oxígeno que tiene una parte transparente y que alberga una cantidad del indicador de oxígeno, en el que el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, aproximadamente 4 g/l de dextrosa como el agente reductor y aproximadamente 180 g/l de una celulosa microcristalina insoluble en agua.
- 35 En un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un indicador de oxígeno. El indicador de oxígeno comprende: a) agua; b) más de 6 y menos de aproximadamente 40 g/l de índigo carmín; c) un tampón; d) al menos un agente reductor; y e) un color indicador oxidado y un color indicador reducido distinto del color indicador oxidado; en el que el indicador se reduce mediante esterilización en autoclave y cualquier oxidación posterior del indicador produce el color oxidado que sigue siendo distinto del color reducido durante al menos seis meses a 40°C.
- 40 El indicador de oxígeno desvelado en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 9 a aproximadamente 30 g/l del índigo carmín, un tampón fosfato como el tampón, y dextrosa como el al menos un agente reductor y de 150 g/l a 210 g/l de celulosa microcristalina como el al menos un agente reductor.
- 45 El indicador de oxígeno desvelado en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/l de dextrosa como el al menos un agente reductor y de aproximadamente 150 a aproximadamente 210 g/l de celulosa microcristalina como el al menos un agente reductor.
- 50 El indicador de oxígeno desvelado en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 g/l de dextrosa como el al menos un agente reductor y aproximadamente 180 g/l de una celulosa microcristalina insoluble en agua como el al menos un agente reductor.
- 55 El indicador de oxígeno desvelado en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir, además, un envase polimérico permeable al oxígeno que tiene una parte transparente y g/l del índigo carmín, aproximadamente 60 g/l de

pirofosfato tetrasódico como el tampón, aproximadamente 2,5 g/l de dextrosa como el al menos un agente reductor, aproximadamente 180 g/l de una celulosa microcristalina insoluble en agua como el al menos un agente reductor, y agua.

El indicador de oxígeno desvelado en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir, además, un envase polimérico permeable al oxígeno que tiene una parte transparente y que alberga una cantidad del indicador de oxígeno, en el que el indicador de oxígeno incluye aproximadamente 20 g/l del índigo carmín, aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico como el tampón, aproximadamente 4 g/l de dextrosa como el al menos un agente reductor, aproximadamente 180 g/l de una celulosa microcristalina insoluble en agua como el al menos un agente reductor, y agua.

10 **Breve descripción de las figuras**

La figura 1 es una vista en planta de una realización de un recipiente de 300 ml de la presente invención.

La figura 2 es una vista de sección transversal del recipiente de la figura 1.

La figura 3 muestra un procedimiento típico de enrollado para abrir todo el precinto de un recipiente que tiene múltiples cámaras.

15 La figura 4 es una vista en planta del recipiente de la figura 1 después de la activación de los precintos desprendibles.

La figura 5 es una vista en planta de una realización de un recipiente de 500 ml de la presente invención.

La figura 6 es una vista en planta de una realización de un recipiente de 1000 ml de la presente invención.

La figura 7 es una vista en planta de otra realización de un recipiente de la presente invención.

20 La figura 8 es una vista en planta de otra realización de un recipiente de la presente invención.

La figura 9 es una vista en planta de otra realización de un recipiente de la presente invención.

La figura 10 es una vista de sección transversal de una realización de un material de película flexible usado para construir el recipiente de la presente invención.

25 La figura 11 es una vista de sección transversal de una realización de un material de película flexible usado para construir el cubrebolsa de la presente invención.

La figura 12 es un gráfico que representa Unidades de Absorbancia a lo largo del tiempo de las primera y segunda realizaciones del indicador de oxígeno almacenado en tres condiciones de temperatura diferentes.

La figura 13 es un gráfico de las densidades ópticas de una realización de un indicador de oxígeno de la presente invención.

30 La figura 14 es un gráfico de Unidades de Absorbancia a lo largo del tiempo de una realización de un indicador de oxígeno de la presente invención adaptada a una curva exponencial.

La figura 15 es un gráfico que representa Unidades de Absorbancia a lo largo del tiempo de una realización de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado en tres condiciones de temperatura diferentes.

35 La figura 16 muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 25°C/40% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.

La figura 17 muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 30°C/35% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.

La figura 18 muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 40°C/25% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.

40 La figura 19 muestra los colores de la forma reducida de muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención después de una iluminación con 2000 lux con un tubo de luz diurna durante 30 días a 25°C y clasificadas según las referencias Pantone®.

La figura 20 muestra los colores de la forma oxidada de muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 25°C/40% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.

45 La figura 21 muestra los colores de la forma oxidada de muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 30°C/35% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.

La figura 22 muestra los colores de la forma oxidada de muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 40°C/25% de humedad relativa y clasificadas según las referencias Pantone®.

Descripción detallada de la invención

50 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 para permitir el almacenamiento de formulaciones acuosas o lipídicas sin los problemas de lixiviación descritos anteriormente y para facilitar la apertura selectiva de las barreras frangibles que separan las cámaras.

55 La figura 1 ilustra una realización de un recipiente de cámaras múltiples 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 extremo 18 lateral o del costado y la cámara 16 se sitúa en un extremo 20 lateral o del costado opuesto. Preferentemente, las tres cámaras 12, 14, y 16 están diseñadas para contener soluciones acuosas y/o emulsiones lipídicas. Tal 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 22 y 24 que se pueden abrir, se usan 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 usando el procedimiento típico de enrollado de la bolsa de cámaras múltiples. La activación selectiva de los precintos es deseable, 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 describirá con más detalle a continuación.

Preferentemente, el recipiente 10 también incluye orificios 26, 28 y 30 en el extremo 32 inferior del recipiente para proporcionar comunicación con las cámaras 12, 14 y 16 respectivamente. Uno o más de los orificios se pueden construir para su uso como orificio aditivo para permitir la adición de materiales tales como micronutrientes y/o se pueden construir como orificios 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 administrar el contenido a un paciente y el orificio 26 es para las adiciones. En una realización alternativa, hay dos orificios 28, 30 de administración, de manera que la mezcla de las formulaciones alojadas en las cámaras 12, 14, tal como una mezcla de aminoácidos y una solución de glucosa, pueda administrarse, si se desea, por separado o a diferente velocidad desde la formulación alojada en la cámara 16, tal como una emulsión lipídica. Por supuesto, se puede usar cualquier número de orificios. Además, los orificios se pueden situar de cualquier número de 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 una realización adicional, uno de los precintos 22, 24 se fabrica tal que puede abrirse o desprendible mientras que el segundo precinto se fabrica permanente. Esto permite que dos de las cámaras se mezclen mientras que una de las cámaras permanece separada permanentemente. La mezcla y la solución separada pueden administrarse a continuación por separado sin requerir la activación selectiva de los precintos que pueden abrirse. Orificios de administración están provistos entonces en dos de las cámaras, de modo que un orificio de administración esté provisto para que la cámara separada por el precinto permanente pueda ser administrada mientras que un segundo orificio de administración está provisto para permitir que la mezcla sea administrada.

En el extremo 34 superior del recipiente 10, preferentemente en el extremo 32 opuesto donde se encuentran el orificio u orificios de administración, se proporciona una parte 36 de suspensión que, en la realización que se muestra en la figura 1, es una aleta con un agujero 38 en el centro para colgar el recipiente. La aleta 36 define un borde 40 del extremo superior de todas las cámaras 12, 14 y 16. Preferentemente, la parte 42 central de la aleta 36 de suspensión se extiende una distancia considerable hacia el extremo 32 inferior del recipiente 10, más preferentemente aproximadamente un cuarto de la longitud longitudinal L del recipiente 10 e incluso más preferentemente aproximadamente un tercio de la longitud L del recipiente 10. Preferentemente, la aleta 36 se extiende una distancia mayor hacia el extremo 32 inferior al menos en la cámara 14 central y también se puede extender una distancia mayor hacia el extremo 32 inferior en la cámara 14 central y en una de las otras cámaras 12, 16. Esta extensión adicional de la aleta 36 con respecto a la cámara 14 central da como resultado que la cámara 14 tenga una longitud longitudinal más corta que la longitud longitudinal de las cámaras 12, 16 del extremo lateral o del costado. La longitud longitudinal de la cámara central debe ser entre aproximadamente dos tercios y aproximadamente tres cuartos de la longitud longitudinal de al menos una de las cámaras del extremo lateral. Esta configuración permite una apertura selectiva de los precintos, tal como se verá más adelante. La longitud longitudinal de las cámaras se mide entre sus bordes superiores respectivos y sus bordes inferiores respectivos. Para bordes curvos o irregulares, la longitud longitudinal es el promedio de las longitudes longitudinales tomadas continuamente a lo largo del borde.

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

La figura 3 ilustra el procedimiento típico de enrollado para abrir los precintos 22, 24 para mezclar el contenido de las cámaras 12, 14 y 16. La aleta 36 de suspensión o el extremo 34 superior 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 respectivos hasta sus bordes superiores respectivos, el enrollado de la bolsa presurizaría demasiado todas las cámaras, con el excesivo 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 del extremo lateral, el enrollado de la bolsa presurizaría la cámara central y activaría 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 disposiciones de cámara para facilitar la activación selectiva de los precintos.

En el recipiente 10, la cámara 14 no se extiende hacia el extremo 34 superior tanto como lo hacen las cámaras 12 y 16, es decir, la cámara 14 mide aproximadamente tres cuartas partes de la longitud longitudinal de las otras cámaras 12,

16; por lo tanto, el enrollado de la bolsa desde el extremo 34 superior únicamente presuriza las cámaras 12 y 16. Para activar selectivamente sólo uno de los precintos 22, 24, sólo la cámara del extremo adyacente al precinto que se desea activar se comprime con una continuación del movimiento de enrollado. Debido a la extensión de la aleta 36 de suspensión, la cámara 14 central no se presuriza, evitando así la activación o la activación parcial del segundo precinto desprendible. El enrollado y la compresión adicionales de la cámara del extremo lateral opuesta activarían el otro precinto. De esta manera, es posible la activación secuencial del precinto con recipientes de la presente invención. Por consiguiente, la formulación que en ocasiones no se puede administrar debe alojarse por lo tanto en una de las cámaras situadas en los extremos laterales del recipiente.

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

Con referencia brevemente a la figura 4, después de que los precintos 18 y 20 han sido abiertos, se puede mezclar el contenido del recipiente 10 mediante manipulación del recipiente y después administrarlo al paciente colgando en primer lugar la bolsa de un gancho usando el agujero 38.

También se usa otra técnica de enrollado para activar los precintos de las bolsas de cámaras múltiples. Con referencia a la figura 1, esta técnica también usa un movimiento de enrollado, excepto que en lugar de comenzar por el extremo 34 superior, el recipiente 10 se puede enrollar empezando por una de las esquinas 44, 46 del extremo superior. 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 longitudinales sustancialmente iguales, o bolsas que tienen una cámara central que se extiende una distancia mayor desde el extremo inferior al extremo superior que las otras cámaras del extremo, es decir una cámara central que tiene una longitud longitudinal mayor que cualquiera de las otras cámaras, el enrollado desde una esquina produce demasiada presión sobre una cámara central, con el riesgo de activación accidental del precinto incorrecto. El uso de este procedimiento de enrollado de esquina con los recipientes de la presente invención no daría como resultado la activación de un precinto no deseado o al menos no se produciría tan a menudo.

En la disposición de cámaras del recipiente 10, la activación selectiva del precinto 24 usando la técnica de enrollado de esquina es la siguiente. El recipiente 10 se enrolla empezando por la esquina 44. El enrollado continuaría hasta que la cámara 12 esté 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. Dado que la cámara 14 no se extiende hacia el extremo 34 superior 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 lo tanto, si la cámara 14 se extendiera la longitud del recipiente en el mismo grado que las cámaras 12, se tendría que prestar mucha más atención y tener más cuidado para evitar la presurización accidental de la cámara 14, si es que esto se puede lograr.

En las figuras 5 y 6 se muestran otras dos realizaciones del recipiente de la presente invención. Los recipientes 110 y 210 mostrados 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 usando los mismos materiales y procedimientos similares a los usados en el recipiente 10. La única diferencia significativa es el tamaño y la capacidad de los recipientes 10, 110 y 210. Tal como se ilustra en la figura 5, en una realización preferida, 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.

Tal como se ilustra en la figura 6, en una realización preferida, el recipiente 210 tiene una capacidad de fluido de 1000 ml, teniendo la cámara 212 una capacidad de fluido de 392 ml, la cámara 214 una capacidad de fluido de 383 ml y la cámara 216 una capacidad de fluido de 225 ml.

Preferentemente, los recipientes 110 y 210 también incluyen 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 respectivas. Los dos recipientes 110 y 210 también incluyen aletas 136 y 236 de suspensión que incluyen agujeros 138 y 238 de suspensión, respectivamente.

Al igual que el recipiente 10, los recipientes 110 y 210 tienen partes para la suspensión o aletas y cámaras que están configuradas para facilitar la activación selectiva de los precintos. Por ejemplo, los recipientes 110, 210 tienen ambos aletas 136, 236 de suspensión que se extienden hacia los extremos 132, 232 inferiores (entre aproximadamente un cuarto y aproximadamente un tercio de la longitud longitudinal del recipiente 110, 210), respectivamente, más aún con respecto a las cámaras 114, 214 centrales. En consecuencia, la mayor parte de la zona de las cámaras 114, 214 tiene una longitud longitudinal de entre aproximadamente dos tercios y aproximadamente tres cuartos menor que la longitud longitudinal de la mayor parte de la zona de sus cámaras 112, 116 y 212, 214 del extremo lateral respectivas. El enrollado de los recipientes 110, 210 empezando por los extremos 134, 234 superiores 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 sobre las

cámaras 114, 214 centrales que podría originar la activación accidental del otro precinto.

Los recipientes 110 y 210 también incluyen orificios 126, 128 y 130 y 226, 228 y 230 de acceso, respectivamente. Estos orificios se construyen usando los mismos materiales y de una manera similar a los orificios 26, 28 y 30 de acceso. Para permitir que el mismo equipo llene los recipientes 10, 110, y 210, es preferible situarlos de manera que estén a la misma distancia entre sí. Las figuras 7 8 y 9 ilustran otras realizaciones de un recipiente de cámaras múltiples de la presente invención. Los recipientes 310, 410, 510 incluyen todos tres cámaras 312, 314, 316 y 412, 414, 416 y 512, 514, 516 adyacentes, respectivamente. Las cámaras 312, 412, 512 están ubicadas en los extremos 318, 418, 518 laterales o del costado respectivamente, y las cámaras 316, 416, 516 están ubicadas en los extremos 320, 420, 520 laterales o del costado opuestos. La parte 336 de suspensión está ubicada en el extremo 334 superior e incluye un agujero 338 para colgar el recipiente. La parte 336 de suspensión define el borde 340 superior de las cámaras 312, 314, 316. La cámara 312 está separada de la cámara 314 por el precinto 324 desprendible y el precinto 326 desprendible separa la cámara 314 de la 316. El recipiente 410 también incluye precintos 424, 426 desprendibles que separan la cámara 412 de la cámara 414 y la cámara 414 de la cámara 416, respectivamente. El precinto 524 desprendible separa la cámara 512 de la cámara 514 y el precinto 526 desprendible 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 la administración.

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

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

El recipiente 510 mostrado en la figura 9 incluye las cámaras 512, 514, 516, todas ellas con longitudes longitudinales diferentes entre sí. La cámara 512 del extremo lateral tiene una longitud longitudinal entre aproximadamente un veinticinco por ciento y aproximadamente un treinta y tres por ciento mayor que la longitud longitudinal de la cámara 514, que a su vez tiene una longitud longitudinal entre aproximadamente un veinticinco por ciento y cerca de un treinta y tres por ciento mayor que la longitud longitudinal de la cámara 516. El enrollado del recipiente 510 que comienza por el extremo 534 superior permite la activación selectiva del precinto 524, 526 desprendible, presurizando en primer lugar la cámara 512 hasta que se activa el precinto 524. El enrollado adicional comenzaría con la cámara 514 presurizada hasta que se activa el precinto 526. Cualquier cámara adicional incluida entre la cámara 512 y 514 y que tenga una longitud longitudinal menor que la longitud longitudinal de la cámara 512, aunque mayor que la longitud longitudinal de la cámara 514, o entre la cámara 514 y 516 y que tenga una longitud longitudinal menor que la longitud longitudinal de la cámara 514 pero mayor que la longitud longitudinal 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 534 superior.

Se contempla que una o más de las cámaras podrían 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.

La figura 10 es una vista de sección transversal de una realización de la película u lámina 48 usada para construir el recipiente 10. Preferentemente, la lámina 48 está hecha de cuatro capas 50, 52, 54 y 56. La capa 50 externa está formada preferentemente a partir de un material flexible de alta temperatura de fusión, más preferentemente un material de poliéster tal como copoliéster PCCE. Tal copoliéster PCCE es comercializado por Eastman Kodak con la denominación Ecdel 9965. Un grosor típico de la capa 50 externa está entre aproximadamente 0,39 milipulgadas y aproximadamente 0,71 milipulgadas (aproximadamente 9,9 μm y aproximadamente 18 μm), siendo el grosor real de la capa externa que se muestra en la figura 3 de 0,55 milipulgadas (14 μm).

Se proporciona una capa 52 de unión para fijar la primera capa 50 a 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. Dicho material está disponible de DuPont con el nombre Bynel E-361. La capa 52 de unión puede tener un grosor variable, por ejemplo entre 0,20 milipulgadas y 0,60 milipulgadas (entre 5 y 15 μm), por ejemplo 0,40 milipulgadas (10 μm).

La tercera capa 54 es preferentemente un polímero sensible a la radiofrecuencia (RF), tal como un copolímero EVA. Dicho material está disponible de DuPont con el nombre Elvax 3182-2. Preferentemente, la tercera capa tiene un grosor de entre aproximadamente 5,56 milipulgadas y aproximadamente 6,84 milipulgadas (entre aproximadamente 141 μm y aproximadamente 174 μm), por ejemplo 6,20 milipulgadas (157 μm).

Esta película también incluye una capa 56 sellante construida a partir de: 1) una poliolefina en masa que es térmicamente estable a temperaturas de esterilización térmica, aunque funde incluso por debajo de la temperatura de fusión de la capa externa, preferentemente dichos polímeros son copolímeros de polipropileno-etileno tales como las calidades Z9450 ó 8650 de Total; y 2) un elastómero termoplástico que produce 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 dichos polímeros son 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 1,28 milipulgadas y aproximadamente 1,92 milipulgadas (aproximadamente 33 μm y aproximadamente 49 μm), por ejemplo 1,60 milipulgadas (41 μm). La capa 56 sellante es adyacente a la parte interior del recipiente 10 (figura 1), de modo que, cuando el precinto se rompe, se proporciona una comunicación entre las cámaras.

El recipiente 10 se construye superponiendo dos láminas entre sí o doblando una lámina sobre sí misma o aplanando un tubo extruido si se usa extrusión tubular. La figura 10 muestra dos láminas 48 y 48a con la capa 56 en contacto con la capa 56a correspondiente de la lámina 48a. Las láminas 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 láminas 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.

Preferentemente, los precintos desprendibles se forman usando una barra termosellada para calentar y ablandar la capa 56, aunque no para licuarla. Resulta una unión cohesiva del contacto entre la lámina 48 y la lámina 48a, aunque no se produce fusión entre las láminas que pueda causar una unión permanente. Los precintos desprendibles se pueden formar para requerir 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. Para obtener dicha fuerza de activación, la temperatura de la barra sellable variará dependiendo del material usado para construir el recipiente. 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. Debe observarse 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.

Una explicación más detallada de la formación de un precinto desprendible se proporciona en la Patente de Estados Unidos 6.319.243.

Con referencia a la figura 1, los orificios 26, 28 y 30 se pueden construir mediante cualquier número de procedimientos y mediante diversos materiales. Los orificios se pueden hacer de tubo coextruido con un material de PVC transparente en el interior para permitir la adhesión mediante disolvente a sistemas de cierre de PVC regulares. Como alternativa, pueden usarse tubos sin PVC. Sin embargo, si una de las cámaras está destinada a contener lípidos, por ejemplo en la cámara 16, entonces el orificio 30 se construye preferentemente a partir de 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, más preferentemente, de un tubo extruido monocapa con la siguiente formulación preferente:

60% de polipropileno Total 8473;
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 más preferentemente de un tubo coextruido de tres capas con las siguientes formulaciones preferentes:

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 ($\pm 70 \mu\text{m}$):
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
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 (± 330 um)
50% de EVA Escorene UL00119
50% de EVA Escorene UL00328
o
EVA Ateva 2803G
50% de EVA Ateva 1807G

- 10 En una realización preferida algunos o todos los orificios 22, 24 y 26 se pueden construir a partir de un material sin PVC, tal como la formulación anterior.

Ejemplo 1

- 15 Se comparó un recipiente de cámaras múltiples de 300 ml de la presente invención, ejemplificado de la mejor manera por el 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 36 de suspensión se extiende en la cámara 14, haciendo que la cámara central de esta bolsa tuviera una capacidad ligeramente mayor. Las mismas cámaras centrales y del extremo lateral se llenaron de agua, mientras que la otra cámara del extremo 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
20 recipiente 10 tenía un volumen ligeramente menor que la cámara central del otro recipiente, se hincharon de manera similar con agua.

Se seleccionaron veinte operarios (10 hombres y 10 mujeres). Cada operario recibió 5 unidades de cada diseño y las siguientes instrucciones:

- 25 Instrucciones para los diez recipientes, le solicitamos que use 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 incolora. El precinto desprendible que separa el compartimiento lleno de agua de color azul no debe abrirse.

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 seleccionaron el recipiente 10 de la presente invención.

- 30 En una realización diferente de la presente invención, se proporcionan seis formulaciones nutricionales parenterales (PN) para tres grupos de pacientes. Los grupos de pacientes son bebés prematuros (PT), niños de 0 a 2 años de edad (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 la administración. Los tres componentes pueden ser un componente de carbohidrato, un componente aminoácido (AA) y un componente lipídico. Preferentemente también puede incluir uno o más
35 electrolitos en la formulación PN. Los electrolitos se pueden incluir en uno o más de los componentes o los puede añadir el profesional sanitario, ya sea antes o después de combinar los componentes. Preferentemente, se pueden incluir uno o más electrolitos en el componente de carbohidrato, pero más preferentemente se incluye uno o más de los electrolitos en el componente aminoácido.

- 40 Los tres componentes de la formulación PN de los prematuros se almacenan preferentemente 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 que tienen la capacidad de abrir de manera selectiva los precintos, más preferentemente 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 preferentemente en un recipiente de tres cámaras similar, salvo que el recipiente tiene una capacidad total de aproximadamente 500 ml, más preferentemente en el recipiente 110 (figura 5)
45 descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños mayores de dos años se almacenan preferentemente en un recipiente de tres cámaras similar, salvo que el recipiente tiene una capacidad total de aproximadamente 1000 ml, más preferentemente en el recipiente 210 (figura 6) descrito anteriormente.

- El componente de 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
50 aminoácido 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 de fuentes vegetales, animales o sintéticas, 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 (p/v) a menos que se especifique lo contrario.
55

Varios miembros de la comunidad científica han elaborado directrices nutricionales recomendadas promedio (MNRG) para los componentes aminoácidos, de carbohidratos y lípidos y directrices nutricionales de mínimos a máximos (MMNG) adecuadas para los electrolitos, que se muestran más adelante, en kilogramos 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	16g	15 g	15 g
Lípido	3g	3g	2,2 g
Sodio	0,0 - 2,5 mmol	2,0 - 2,2 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*	1,3 - 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 de calcio con respecto a fósforo debe estar entre 1:1 y 1:1.1.			

5 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 aminoacídico que puede comprender una solución que incluye agua para inyección, ácido málico para ajustar el pH a aproximadamente 5,5 y los siguientes aminoácidos:

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 de clorhidrato de ornitina)	0,145
Prolina	0,175
Metionina	0,140
Triptófano	0,117
Cisteína	0,110
Taurina	0,035
Tirosina	0,045
Totales	5,726,860

Aunque se prefieren los anteriores aminoácidos en sus cantidades respectivas, se pueden usar 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.

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

Emulsión lipídica al 12,5 %	Papel	Concentración
Aceite de oliva purificado	Fármaco activo	Aproximadamente el 80 % del aceite total
Aceite de soja	Fármaco activo	Aproximadamente el 20 % del aceite total
Fosfolípidos de huevo	Emulsionante	1,2%
Oleato sódico	Emulsionante	0,03 %
Glicerol	Iso-osmolaridad	2,25 %
Agua para inyección	Dispersante	cs

El aceite de oliva es un lípido preferido debido a su inmunoneutralidad deseable. La combinación anterior es preferida, ya que provoca menos peroxidación y ningún estrés oxidativo adicional. Aunque estos son los lípidos y su concentración preferidas, se pueden usar otras fuentes de lípidos tales como lípidos de origen animal, vegetal o sintético.

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

Nutriente	Fuente	Concentración (por 100ml)
Na+	Glicerofosfato sódico	3,4 - 7,8 mmol
P	Glicerofosfato sódico	1,7 - 3,9 mmol
Ca++	Cloruro cálcico	2,7 - 4,7 mmol
K+	Acetato potásico	0,0 - 7,8 mmol
Mg++	Acetato de magnesio	0,6 - 1,6 mmol
Cl-	Cloruro cálcico	5,4 - 9,4 mmol
Acetato-	Acetato de potasio y acetato de magnesio	0,6 - 9,4 mmol
Glucosa	Glucosa	50,0 g

Se pueden usar otras fuentes y cantidades para los electrolitos y carbohidratos. Se prefiere que el fósforo proceda de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes más preferidas de nutrientes. También es preferido que el pH se ajuste a aproximadamente 4,0 y, en la realización preferida, el ajuste se consigue usando ácido clorhídrico junto con otros reguladores de pH tales como ácido málico o ácido acético para alcanzar también el nivel deseado de cloruros.

Con referencia 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 de carbohidrato en la cámara 12, aproximadamente 160 ml del componente aminoacídico en la cámara 14 y aproximadamente 60 ml del componente lipídico en la cámara 16. En algunos casos, puede no ser aconsejable administrar el componente lipídico, tal como está, si es el primer día de vida del paciente, si padece choque séptico, alteraciones de coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el recipiente 10 permite la apertura selectiva del precinto 24.

Con el fin de proporcionar la MNRG (o nutrición en al menos el mínimo de MMNG) se deben infundir aproximadamente 120 ml de la formulación PN por kilogramo del paciente y día. El recipiente de 300 ml proporcionaría a continuación suficiente PN para un recién nacido de 2,5 kg (PT) durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra 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 pacientes prematuros proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/Electrolitos	cantidad (/kg/día)
Na+	1,1 - 2,5 mmol
K+	0,0 - 2,5 mmol
P	0,54 - 1,25 mmol
P _(Total) (incluye el fósforo presente en el componente lipídico)	0,77 - 1,48 mmol
Ca++	0,9 - 1,5 mmol
Mg++	0,2 - 0,5 mmol
Cl-	1,7 - 3,0 mmol
Cl _(Total) (incluye cloruro del aminoácido Orn HCl)	2,1 3,4 mmol
Acetato-	0,2 - 3,0 mmol
Aminoácidos	3,75 gramos
Glucosa	16 gramos
Lípido	3 gramos

5

Es deseable proporcionar niveles de calcio y fosfato por encima del extremo inferior de los requisitos medios recomendados. Sin embargo el aumento de glicerofosfato sódico puede hacer que el nivel de sodio sobrepase el intervalo superior del intervalo de requisito medio recomendado. Aunque el calcio se puede incrementar fácilmente añadiendo más cloruro cálcico, esto alteraría la proporción recomendada entre calcio y fósforo de 1:1 ó 1:1,1. En una realización, se añade una forma inorgánica de fósforo al componente aminoacídico para cumplir el requisito medio recomendado. En relación a esta adición, preferentemente se añade más calcio para mantener la proporción adecuada.

10

Puede ser deseable proporcionar menos fluido que el requisito medio recomendado para que el profesional sanitario pueda proporcionar otra terapia de fluidos. A menudo dicha 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 de carbohidrato y puede alojarse en una cámara 112 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 155 ml y que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara 114 central. Esto es para permitir la apertura selectiva del precinto 124 adyacente a la cámara 112 que contiene carbohidratos sin necesidad de abrir el precinto 122 adyacente a la cámara 116. Puede incluirse también en la formulación PN un componente aminoacídico y puede alojarse en una cámara 114 central que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 221 ml. Además, puede incluirse en la formulación PN una formulación lipídica y alojarse en una cámara 116 del extremo con una capacidad volumétrica de aproximadamente 124 ml. Los componentes lipídicos y aminoacídicos pueden formularse como se ha descrito anteriormente. El componente de carbohidrato puede comprender una solución de glucosa acuosa al 50% y electrolito, tal como se muestra en la siguiente tabla:

20

25

30

Nutriente/Electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato sódico	3,4 - 4,0 mmol
Na+	Cloruro sódico	0,0 - 3,3 mmol
K+	Acetato potásico	3,3 - 7,3 mmol
P	Glicerofosfato sódico	1,7-2,0 mmol
Ca++	Cloruro cálcico	0,8-2,0 mmol
Mg++	Acetato de magnesio	0,7 - 1,0 mmol
Cl-	Cloruro cálcico y cloruro sódico	1,6 - 7,3 mmol
Acetato-	Acetato potásico y acetato de magnesio	4,0 - 8,3 mmol
Glucosa	Glucosa	50,0 g

Se pueden usar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y el carbohidrato. Se prefiere que el fósforo en el componente de carbohidrato proceda de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes más preferidas de los nutrientes.

Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, aproximadamente 155 ml del componente de carbohidrato pueden llenar una cámara 112 del extremo, tal como se ha descrito anteriormente, aproximadamente 221 ml del componente aminoácido pueden llenar una cámara 114 central, tal como se ha descrito anteriormente y aproximadamente 124 ml del componente lipídico pueden llenar una cámara 116 del extremo, tal como se ha descrito anteriormente. El precinto 124 desprendible descrito anteriormente permite la mezcla de los componentes de carbohidrato y aminoácidos o se pueden abrir todos los precintos 122, 124 para obtener la formulación ternaria PN. Así, en algunos casos en los que puede no ser aconsejable administrar el componente lipídico, tales como si es el primer día de vida, si el paciente padece un choque 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 del extremo con una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de una cámara central sin abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos, tal como se ha descrito anteriormente.

Para 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 por día. El recipiente de 500 ml proporcionaría entonces suficiente PN para un niño de aproximadamente 5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra 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

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+	1,0 - 2,2 mmol
K+	1,0 - 2,2 mmol
P	0,5 - 0,6 mmol
P _(Total) (incluye el fósforo presente en el componente lipídico)	0,73 - 0,83 mmol
Ca++	0,24 - 0,60 mmol
Mg++	0,2 - 0,3 mmol
Cl-	0,5 - 2,2 mmol
Cl _{-(Total)} (incluye el cloruro del aminoácido Orn HCl)	0,7 - 2,4 mmol

(continuación)

Nutriente/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Acetato-	1,2 - 2,5 mmol
Aminoácidos	2,5 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípido	3 gramos

Con todos los lípidos añadidos, la ingesta de fósforo es mayor y la proporción 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 sanitario administre otra terapia de fluidos si fuera 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 1000 ml que tiene tres cámaras, preferentemente el recipiente 210. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidrato y puede alojarse en una cámara 212 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 383 ml y una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara 214 central. Esto es para permitir la apertura selectiva del precinto 224 adyacente a la cámara 212 que contiene carbohidratos sin necesidad de abrir el precinto 222 adyacente a la cámara 216. Se puede incluir un componente aminoacídico en la formulación PN y puede alojarse en la cámara 214 central que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 392 ml. Además, se puede incluir un componente lipídico en la formulación PN y puede alojarse en una cámara 216 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 225 ml. Los componentes lipídico y aminoacídico se pueden formular tal como se ha descrito anteriormente. El componente de carbohidrato puede comprender una solución al 50% de glucosa acuosa y electrolito, tal como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente/Electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato sódico	1,0 - 3,7 mmol
Na+	Cloruro sódico	2,2 - 8,0 mmol
K+	Acetato potásico	3,3 - 8,3 mmol
P	Glicerofosfato sódico	0,65 - 1,83 mmol
Ca++	Cloruro cálcico	0,65 - 1,00 mmol
Mg++	Acetato de magnesio	0,33 - 0,67 mmol
Cl-	Cloruro cálcico, Cloruro sódico	3,5 - 10,0 mmol
Acetato-	Acetato potásico y acetato de magnesio	3,6 - 9,0 mmol
Glucosa	Glucosa	50,0 g

Se pueden usar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y el carbohidrato. Se prefiere que el fósforo en el componente de carbohidrato proceda de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes más preferidas de los nutrientes.

Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, aproximadamente 383 ml del componente de carbohidrato llenan la cámara 212 del extremo, tal como se ha descrito anteriormente, aproximadamente 392 ml del componente aminoacídico llenan la cámara 214 central, tal como se ha descrito anteriormente y aproximadamente 225 ml del componente lipídico llenan la cámara 216 del extremo, tal como se ha descrito 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 aconsejable administrar el componente lipídico, tal como si es el primer día de vida del paciente, si el paciente padece choque 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 longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central sin abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos, tal como se ha descrito anteriormente.

Para 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 por día. El recipiente de 1000 ml proporcionaría entonces suficiente PN para un niño de aproximadamente 12,5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra 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 dos años proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na+	1,0 - 3,5 mmol
K+	1,0 - 2,5 mmol
P	0,20 - 0,55 mmol
P _(Total) (incluye fósforo presente en el componente lipídico)	0,37 - 0,72 mmol
Ca++	0,2 - 0,3 mmol
Mg++	0,1 - 0,2 mmol
Cl-	1,0 - 3,0 mmol
Cl _(Total) (incluye el cloruro del aminoácido Orn HCl)	1,1 - 3,1 mmol
Acetato-	1,1 - 2,7 mmol
Aminoácidos	1,8 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípido	2,2 gramos

- 5 El reducido nivel de fluido permite al profesional sanitario administrar otra terapia de fluidos que puede ser deseable 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 1000 ml que tiene tres cámaras, preferentemente el recipiente 210. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidrato y puede alojarse en una cámara 212 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 332 ml y que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara 214 central. Esto es para permitir la apertura selectiva del precinto 224 adyacente a la cámara 212 que contiene carbohidratos y sin necesidad de abrir el precinto 222 adyacente a la cámara 216. Puede incluirse también un componente aminoacídico en la formulación PN y puede alojarse en una cámara 214 central que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 425 ml. También puede incluirse en la formulación PN un componente lipídico y puede alojarse en una cámara 216 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 243 ml. Los componentes lipídico y aminoacídico se formulan tal como se ha descrito anteriormente. En la realización preferida, el componente de carbohidrato comprende una solución al 62,5% de glucosa acuosa y electrolito, tal como se muestra en la siguiente tabla:

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

Se pueden usar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y carbohidratos. Se prefiere que el fósforo en el componente de carbohidrato proceda de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes más preferidas de los nutrientes.

Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, aproximadamente 332 ml del componente de carbohidrato llenan una cámara 212 del extremo, tal como se ha descrito anteriormente, aproximadamente 425 ml del componente aminoácido llenan una cámara 214 central, tal como se ha descrito anteriormente y aproximadamente 243 ml del componente lipídico llenan una cámara 216 del extremo, tal como se ha descrito 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 aconsejable administrar el componente lipídico, tal como si es el primer día de vida del paciente, si el paciente padece choque 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 212 del extremo que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara 214 central sin abrir el precinto 222 adyacente al compartimento 216 de lípidos, tal como se ha descrito anteriormente.

Para proporcionar la MNRG y al menos en el mínimo de MMNG, deben infundirse aproximadamente 72,3 ml/kg/día de la formulación PN descrita por kilogramo del paciente y por día. El recipiente de 1000 ml proporciona suficiente PN por día para un niño de aproximadamente 13,5 kg durante un período de 24 horas. De este modo, este recipiente proporciona para un niño mayor que en la realización descrita anteriormente de la cámara de 1000 ml durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra 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 dos años proporciona los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/Electrolitos	Cantidad (/kg/día)
Na ⁺ (incluye glicerofosfato sódico y cloruro sódico)	1,0 - 3,5 mmol
K ⁺	1,0 - 2,5 mmol
P	0,2 - 0,55 mmol
P _(Total) (incluye el fósforo presente en el componente lipídico)	0,2 - 0,715 mmol
Ca ⁺⁺	0,2 - 0,3 mmol
Mg ⁺⁺	0,1 - 0,2 mmol
Cl ⁻ (Cloruro de magnesio, cloruro cálcico y cloruro sódico)	3,4 mmol
CL _{-(Total)} (incluye cloruro del aminoácido Orn HCl)	3,51 mmol
Aminoácidos	1,8 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípido	2,2 gramos

El reducido nivel de fluido permite al profesional sanitario administrar otra terapia de fluidos que puede ser deseable en determinadas circunstancias.

En algunos casos, se ha determinado que cualquier incremento de la concentración de electrolitos por encima del nivel mínimo incrementa la capacidad tamponante del componente de carbohidrato (solución de glucosa acuosa y electrolito). Esta capacidad tamponante incrementada da lugar a la disminución del pH de la formulación PN mezclada a un nivel potencialmente incompatible con las poblaciones pediátricas diana.

Como resultado, puede ser preferible no incluir electrolitos por encima de la concentración mínima mostrada anteriormente, no incluir electrolitos por encima de la concentración mínima mostrada anteriormente en la formulación

PN tal como se ha preparado, sino permitir que el profesional sanitario añada electrolitos antes de la administración o incluir los electrolitos, incluso en concentraciones por encima del nivel de base mínimo en otro componente.

- Por lo tanto, en estos casos, en realizaciones más preferidas de la presente invención, se proporcionan tres formulaciones nutricionales parenterales (PN) para las poblaciones de pacientes descritas anteriormente, es decir
- 5 bebés prematuros (PT), niños de 0 a 2 años (TT) y niños mayores de dos años (OT). La formulación PN más preferida puede tener tres componentes que se almacenan por separado y se mezclan antes de su administración. Los tres componentes pueden ser un componente de carbohidrato, un componente aminoácido (AA) y un componente lipídico. Preferentemente, también se pueden incluir uno o más electrolitos en la formulación PN, más preferentemente se incluyen una serie de electrolitos en el componente aminoácido.
- 10 Preferentemente, los tres componentes de la formulación PN para bebés prematuros se almacenan en un recipiente que tiene tres cámaras separadas por precintos que se pueden abrir, tales como precintos frangibles o desprendibles, que tiene una capacidad total de aproximadamente 300 ml y que tiene la capacidad de abrir selectivamente los precintos, más preferentemente en el recipiente 10 (figura 1) descrito anteriormente. Los tres componentes de la
- 15 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, más preferentemente 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 1000 ml, más preferentemente en el recipiente 210 (figura 6) descrito anteriormente.
- El componente de carbohidrato puede incluir una solución acuosa que contiene aproximadamente un 10% a
- 20 aproximadamente un 70% de uno o más carbohidratos tales como glucosa, fructosa y/o sacarosa. El componente aminoácido puede incluir una solución acuosa que contiene de aproximadamente un 3% a aproximadamente un 10% de uno o más aminoácidos. El componente lipídico puede incluir una emulsión que contiene de aproximadamente un 10% a aproximadamente un 30% de lípidos, tales como ácidos grasos y/o triglicéridos de fuentes vegetales, animales o sintéticas, tales como, aunque sin limitarse a, aceite de oliva, aceite de triglicéridos de cadena media, aceite de soja
- 25 y aceite de pescado. Todos los porcentajes se expresan en peso con respecto a volumen (p/v) a menos que se especifique lo contrario.
- Un componente lipídico preferido para la formulación PN para las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) comprende una emulsión lipídica al 12,5% en agua para inyección, tal como se ha descrito anteriormente.
- El aceite de oliva es un lípido preferido debido a su inmunoneutralidad deseable. Se prefiere la combinación anterior ya
- 30 que provoca menor peroxidación y no tiene estrés oxidativo adicional. Aunque estos son los lípidos y la concentración de lípidos preferidos, se pueden usar otras fuentes de lípidos tales como lípidos de origen animal, vegetal o sintético.
- Un componente de carbohidrato preferido para la formulación PN para las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) puede comprender el 50,0% de glucosa en agua para inyección. Se pueden usar uno o más carbohidratos en lugar de glucosa. El pH debe ajustarse a aproximadamente 4,0 y, en una realización preferida, el ajuste puede conseguirse con
- 35 ácido clorhídrico.
- Un componente aminoácido preferido para la formulación PN para 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 aminoácido para cada población de pacientes se muestran en la siguiente tabla A:

Compuesto	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 (como clorhidrato de L-ornitina)	0,145 g (0,185 g)	0,145 g (0,185 g)	0,145 g (0,185 g)

Compuesto	(continuación)		
	Población de pacientes PT	Población de pacientes TT	Población de pacientes OT
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 fuente o fuentes pueden incluir glicerofosfato sódico y/o cloruro sódico)	3,9 mmol	5,1 mmol	11,4 mmol
Potasio (la fuente o fuentes pueden incluir Acetato potásico)	3,9 mmol	5,1 mmol	8,2 mmol
Magnesio (la fuente o fuentes pueden incluir acetato de magnesio)	0,78 mmol	0,70 mmol	0,65 mmol
Calcio (la fuente o fuentes pueden incluir cloruro cálcico)	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 dependiendo de la fuente de los demás electrolitos)	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 dependiendo de la fuente de los demás electrolitos)	5,8 mmol aprox,	6,2 mmol aprox,	11,0 mmol aprox,
Ácido málico	cs hasta pH 5,5	cs hasta pH 5,5	cs hasta pH 5,5
Agua para inyección	cs hasta 100 ml	cs hasta 100 ml	cs hasta 100 ml

Se pueden usar otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y los aminoácidos. Se prefiere que el fósforo proceda de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes más preferidas preferentes de los nutrientes.

- 5 Con referencia 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 de carbohidrato en la cámara 12, aproximadamente 160 ml del componente aminoácido para la población PT en la cámara 14 y aproximadamente 60 ml del componente lipídico en la cámara 16. En algunos casos, puede no ser aconsejable administrar el componente lipídico, tal como si es el primer día de vida del paciente, si el
- 10 paciente padece choque 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.

- Para 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 por día. El recipiente de 300 ml proporcionaría entonces suficiente PN para recién nacidos de 2,5 kg (PT) durante un período de 24 horas. La siguiente
- 15 tabla ilustra 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 pacientes prematuros proporciona los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/Electrolitos	Cantidad (/kg/día)
Na+	2,6 mmol
K+	2,5 mmol
P	1,3 mmol
P _(Total) (incluye el fósforo presente en el componente lipídico)	1,5 mmol
Ca ⁺⁺	1,5 mmol
Mg ⁺⁺	0,5 mmol
Cl ⁻	3,7 mmol
Acetato ⁻	3,0 mmol
Aminoácidos	3,75 gramos
Glucosa	16 gramos
Lípido	3 gramos

Es deseable proporcionar niveles de calcio y fosfato por encima del extremo inferior de los requisitos medios recomendados. Sin embargo, el incremento del glicerofosfato sódico haría que el nivel de sodio sobrepase el intervalo superior del intervalo de requisitos medios recomendados. Aunque el calcio se puede incrementar fácilmente añadiendo más cloruro cálcico, esto puede alterar la proporción recomendada de calcio con respecto a fósforo de 1:1 ó 1:1,1. En una realización, se añade una forma inorgánica de fósforo al componente aminoácido para cumplir los requisitos medios recomendados. En relación con esta adición, preferentemente se añade más calcio para mantener la proporción adecuada.

Puede ser deseable proporcionar menos fluido que los requisitos medios recomendados, de modo que el profesional sanitario pudiera proporcionar otra terapia de fluidos. Dicha terapia de fluidos es a menudo necesaria en pacientes que requieren PN. Para permitir la administración de otros fluidos, se eligió suministrar 120 ml/kg/día en volumen nutricional, mientras que la ingesta de nivel de fluido global requerido en los recién nacidos prematuros es de 150-170 ml/kg/día.

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 que tiene tres cámaras, preferentemente el recipiente 110. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidrato y puede alojarse en una cámara 112 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 155 ml y que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara 114 central. Esto es para permitir la apertura selectiva del precinto 124 adyacente a la cámara 112 que contiene carbohidratos sin abrir el precinto 122 adyacente a la cámara 116. También puede incluirse en la formulación PN un componente aminoácido y puede alojarse en una cámara 114 central que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 221 ml. Además, puede incluirse en la formulación PN una formulación lipídica y puede alojarse en una cámara 116 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 124 ml.

El componente lipídico puede formularse tal como se ha descrito anteriormente y el componente aminoácido puede formularse para la población TT tal como se ha mostrado en la tabla A anterior.

Un componente de carbohidrato preferido 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 usar uno o más carbohidratos en lugar de glucosa. En la realización preferida, el pH se puede ajustar a aproximadamente 4,0 con ácido clorhídrico.

Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, aproximadamente 155 ml del componente de carbohidrato pueden llenar una cámara 112 del extremo, tal como se ha descrito anteriormente, aproximadamente 221 ml del componente aminoácido pueden llenar una cámara 114 central, tal como se ha descrito anteriormente y aproximadamente 124 ml del componente lipídico pueden llenar una cámara 116 del extremo, tal como se ha descrito anteriormente. El precinto 124 desprendible opcional descrito anteriormente permite la mezcla de los componentes de carbohidrato y aminoácido o se pueden abrir todos los precintos 122 para obtener la formulación ternaria PN. Así, en algunos casos en los que puede no ser aconsejable administrar el componente lipídico, tal como si es el primer día de vida del paciente, si el paciente padece choque 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 del extremo con una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de una cámara central sin necesidad de abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos, tal como se ha descrito anteriormente.

- 5 Para 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 por día. El recipiente de 500 ml proporcionaría entonces suficiente PN para un niño de aproximadamente 5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra 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	30,0	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 10 proporciona aproximadamente los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutriente/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na+	2,3 mmol
K+	2,2 mmol
P	0,62 mmol
P _(Total) (incluye el fósforo presente en el componente lipídico)	0,84 mmol
Ca++	0,60 mmol
Mg++	0,30 mmol
Cl-	2,7 mmol
Acetato-	2,5 mmol
Aminoácidos	2,5 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípido	3 gramos

- 15 Con todos los lípidos añadidos, la ingesta de fósforo es mayor y la proporción 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 sanitario administre otra terapia de fluidos si fuera necesario, lo que 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 1000 ml con tres cámaras, preferentemente el recipiente 210. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidrato y puede alojarse en una cámara 212 del extremo con una capacidad volumétrica de aproximadamente 383 ml y que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara 214 central. Esto es para permitir la apertura selectiva del precinto 224 adyacente a la cámara 212 que contiene carbohidratos sin abrir el precinto 222 adyacente a la cámara 216. Se puede incluir un componente aminoácido en la formulación PN y puede alojarse en la cámara 214 central que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 392 ml. Además, puede incluirse en la formulación PN un componente lipídico y puede alojarse en una cámara 216 del extremo que tiene una capacidad volumétrica de aproximadamente 225 ml.

- 25 El componente lipídico se puede formular tal como se ha descrito anteriormente y el componente aminoácido puede formularse para la población TT tal como se muestra en la tabla A anterior.

Un componente de carbohidrato preferido 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 usar uno o más carbohidratos en lugar de glucosa. En la realización preferida, se puede ajustar el pH a aproximadamente 4,0 con ácido clorhídrico.

- 30 Cada cámara se llena con uno de los componentes. En particular, aproximadamente 383 ml del componente de carbohidrato llenan la cámara 212 del extremo, tal como se ha descrito anteriormente, aproximadamente 392 ml del

componente aminoacídico llenan la cámara 214 central, tal como se ha descrito anteriormente y aproximadamente 225 ml del componente lipídico llenan una cámara 216 del extremo, tal como se ha descrito 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 aconsejable administrar el componente lipídico, tal como si es el primer día de vida del paciente, si el paciente padece choque 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 del extremo que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central sin abrir el precinto adyacente a la cámara de lípidos, tal como se ha descrito anteriormente.

- 10 Para 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 por día. El recipiente de 1000 ml proporcionaría entonces suficiente PN para un niño de aproximadamente 12,5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra 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

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

Nutriente/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na ⁺	3,6 mmol
K ⁺	2,5 mmol
P	0,57 mmol
P _(Total) (incluye el fósforo presente en el componente lipídico)	0,73 mmol
Ca ⁺⁺	0,30 mmol
Mg ⁺⁺	0,20 mmol
Cl ⁻	3,4 mmol
Aminoácidos	1,8 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípido	2,2 gramos

El reducido nivel de fluido permite al profesional sanitario administrar otra terapia de fluidos, lo cual puede ser deseable en determinadas circunstancias.

- 20 Con referencia a la figura 11, los recipientes de formulaciones TPN de acuerdo con 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 que tiene cámaras múltiples que contiene un componente de carbohidrato, un componente lipídico y un componente aminoacídico de una formulación TPN. El cubrebolsa se construye preferentemente de una película o lámina de plástico multiestratificada y evita que entre oxígeno en el interior del cubrebolsa. También es preferible que el cubrebolsa pueda soportar una esterilización, por ejemplo en autoclave.

Una o más de las capas de la película usada para construir el cubrebolsa puede incluir polímeros colectores de oxígeno o la capa puede proporcionar una barrera física para impedir la penetración del oxígeno.

- 30 La figura 11 muestra una sección transversal de una realización de la película 310 usada para construir el cubrebolsa. La película 58 preferida comprende 4 capas 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 barrera contra el oxígeno. Tal como se ilustra, la capa 60 es un material de poliéster que tiene un revestimiento 68 de óxido de aluminio. El grosor de la capa 60 puede variar entre aproximadamente 6 y aproximadamente 18 µm, preferentemente entre

aproximadamente 10 y aproximadamente 14 μm , de la forma más preferente de aproximadamente 12 μm . El revestimiento 68 puede variar en grosor desde aproximadamente 400 Angstrom. La capa 312 se orienta de modo que el revestimiento de óxido de aluminio quede orientado hacia el interior del cubrebolsa.

- 5 Preferentemente, la siguiente capa 62 que se encuentra hacia el interior es igual que la capa 60, excepto que el revestimiento 70 queda orientado hacia el exterior. Se puede emplear un polímero diferente que tenga cualidades impermeables al oxígeno, en lugar de dicho polímero colector de oxígeno.

- 10 Las dos capas 60 y 62 se unen o sueldan entre sí de diferentes maneras. Tal como se muestra en la figura 111, se coloca un adhesivo 72 entre las capas 60 y 62. El adhesivo se puede aplicar en un intervalo de grosor de entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 5,5 μm , preferentemente de aproximadamente 3,5 μm . Aunque se pueden usar muchos adhesivos diferentes, el adhesivo preferido es un adhesivo de resina de poliuretano-poliéster.

La capa 64 es, preferentemente, un material de nylon, preferentemente nylon-6. El grosor de la capa 64 puede ser de aproximadamente 10 y aproximadamente 20 μm , siendo el grosor preferido de aproximadamente 15 μm . 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.

- 15 La capa 66 es la capa más interna y es, preferentemente, de un material de polipropileno, más preferentemente de polipropileno fundido. El grosor de la capa 66 puede variar entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70 μm , más preferentemente es de aproximadamente 50 μm .

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.

- 20 En otra realización, el cubrebolsa puede estar hecho 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.

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

- 30 Se sabe que la esterilización térmica de las soluciones de aminoácidos que tienen aminoácidos con una función tiol, tales como cisteína o N-acetilcisteína, puede producir sulfuro de hidrógeno gaseoso 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 libre superior, si está presente. Un límite de 1 ppm de sulfuro de hidrógeno en la fase acuosa ha sido considerado como no tóxico para el paciente por vía intravenosa. Pero incluso aunque se aplique este límite en la fase acuosa, todavía puede estar presentes algo de sulfuro de hidrógeno y compuestos sulfurados relacionados 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 estropeada o contaminada.

- 40 A este respecto, 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 mostrado) en el cubrebolsa. Existen muchos tipos de absorbedores que se pueden usar y la mayoría de ellos contienen carbón activado, que atrae y fija 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_2S mediante el establecimiento de enlaces covalentes con hierro para formar sulfuro de hierro. También se contempla que pueda usarse un colector de oxígeno y de olor combinado.

Debe observarse que el recipiente que aloja a la formulación TPN que contiene cisteína debe ser permeable al sulfuro de hidrógeno, para que éste pueda entrar en el cubrebolsa, donde puede ser absorbido o recogido.

- 50 En una realización adicional de la presente invención, se puede llevar a cabo la esterilización a una temperatura ligeramente superior al 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 formulados de aminoácidos pueden estar más cerca de los niveles deseados después de la esterilización, lo que facilita la posibilidad de controlar los niveles de aminoácidos.

- 55 En otra realización de la presente invención, se proporciona un indicador de oxígeno. Los indicadores de oxígeno se usan para demostrar que los componentes sensibles al oxígeno de la formulación TPN, tales como emulsiones

lipídicas, no fueron expuestos a niveles de oxígeno no deseados durante el transporte y/o almacenamiento. Un indicador de oxígeno preferido proporciona un cambio de color claro y marcado 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.

En una realización de un indicador, el indicador de la presente invención se coloca en el cubrebolsa y se puede adherir al recipiente médico antes de la esterilización. De este modo, el indicador debe ser capaz de soportar la esterilización por vapor. En otras palabras, 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. En una realización preferida, el indicador se fabrica en su forma oxidada y se reduce en el momento de la esterilización por vapor. 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 tres meses a 40°C, más preferentemente 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 25°C y 30°C.

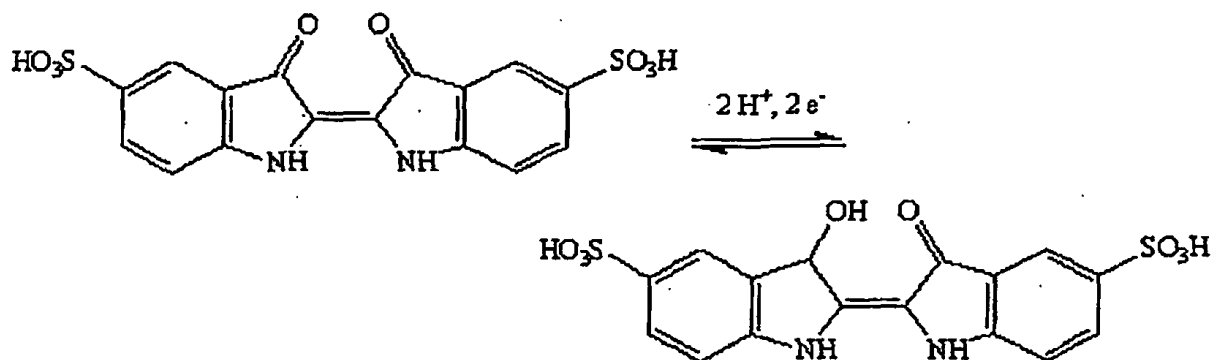
Típicamente, los indicadores de oxígeno vienen en pequeñas bolsas que contienen una solución indicadora. Las bolsas están construidas habitualmente por una banda superior y una banda inferior o de base precintadas por sus bordes entre sí para crear una bolsa precintada. Un adhesivo, tal como una cinta de doble cara, puede colocarse en la banda de base para fijar la bolsa indicadora dentro del envase secundario o al recipiente que contiene la formulación médica. En una realización preferida, el 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 (PPCh) 40 μ. Se puede aplicar una impresión multicolor entre las capas de OPP y PPCh.

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

En una realización que utiliza la película descrita anteriormente, 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, lo cual indica una falta de oxígeno, a un azul cuando se oxida por la presencia de oxígeno.

Las bolsas se construyen preferentemente con una parte transparente para ver el color de la solución indicadora. La solución indicadora se prepara en condiciones atmosféricas, lo que significa que el indicador está en su forma oxidada y es 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 oxidación/reducción se muestra a continuación:



La reacción es reversible, es decir, la solución se vuelve azul otra vez con la exposición al oxígeno. En una realización preferida, los indicadores deben formarse usando componentes que no serían tóxicos para los contenidos de los recipiente y para aquellos usuarios del producto que pueden estar expuestos a la solución indicadora si se produce una fuga a través de una brecha en la película. En una realización más preferida, los componentes consistirían en aditivos alimentarios que son bien conocidos por su no toxicidad.

Una realización 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 pirofosfato sódico 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 relativamente rápido. 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 no conseguiría 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.

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

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

Debido a que la celulosa se proporciona para actuar como un agente reductor, el contenido de celulosa se incrementó en esta segunda realización (alternativa 1) del indicador para compensar el incremento de índigo carmín. En otras palabras, se necesita más celulosa para garantizar que el indicador se reduce durante la esterilización.

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

Días	REF-25°C	REF-30°C	REF-40°C	ALT1-25°C	ALT1-30°C	ALT1-40°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						

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 UA con la formulación alternativa 1 frente a 0,8 UA para la primera iteración. Tal 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.

También fueron investigados otros tipos de celulosa usando la formulación indicadora de referencia, especialmente 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.

El incremento adicional de la concentración de indigotindisulfonato, causaba complicaciones de producción por el incremento del contenido de celulosa y se observó que el incremento del nivel por encima de 300 g/l de celulosa usada en el indicador de la alternativa 1 dificultaba la fabricación de la bolsa indicadora y creaba una mezcla de tipo pasta no

deseada. Cualquier incremento posterior puede agravar aún más estos problemas y, además, hacer que sea imposible incrementar el nivel de celulosa, haciendo que sea imposible a su vez reducir adecuadamente los niveles más altos de índigo carmín durante la esterilización.

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

En una realización, la solución indicadora incluye, además de índigo carmín, un tampón para ajustar el pH en el intervalo de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,75 antes de la esterilización y de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 9,0 después de la esterilización, celulosa y un agente reductor.

- 10 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, más preferentemente entre aproximadamente 14 y aproximadamente 20 g/l, produciendo la 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 observaría una falta de homogeneidad en el color, tal como manchas o grupos de color oscuro.

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

- 20 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. La celulosa preferida es celulosa microcristalina incluida a de aproximadamente 150 a aproximadamente 210 g/l, más preferentemente 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 usaron 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 usando el equipo preferido. Se prevé que son posibles mayores concentraciones usando otras técnicas de fabricación para producir el indicador.

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

- 30 En una realización de un indicador de la presente invención, una mezcla de índigo carmín conserva el color amarillo y se mantiene funcional, es decir, cambia de amarillo a azul en el momento de la exposición al oxígeno, después de al menos tres meses de almacenamiento a 40°C y más preferentemente 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 más preferentemente hasta seis meses de almacenamiento a 40°C.

- 35 En una realización, se prepara una mezcla de indicadores mediante la disolución de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 gramos de índigo carmín en un litro de agua. El agua es preferentemente destilada. La mezcla también incluye de aproximadamente 5,2 a aproximadamente 4,0 g/l de dextrosa y de aproximadamente 60 gramos/l a 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 tal como, celulosa microcristalina añadida a aproximadamente 180 gramos/l.

Ejemplo 2

Se preparó 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.

- 55 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 entonces 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 un estado reducido, tal como se ha descrito anteriormente, la mezcla cambió a la forma oxidada, es decir, color azul oscuro. La mezcla se mantuvo de color azul oscuro después de un almacenamiento de 112 días a 50°C.

Ejemplo 3

Se preparó 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 descubiertos en el ejemplo 2 anterior.

Ejemplo 4

Se preparó 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 preparó 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 esterizaron. Durante la esterilización, el color de la mezcla indicadora cambió de azul (forma oxidada) a amarillo (forma reducida).

El cubrebolsa se perforó a continuación 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). Usando 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 centrifugado. Por último, 200 µl de la solución se dispensaron en un depósito de una placa de microvaloración de poliestireno y la absorbancia se registró a 610 nm, es decir, la longitud de onda máxima a densidades ópticas máximas del índigo carmín en su forma oxidada. Un gráfico de las densidades ópticas (D.O.), medido 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 realizaron las mediciones espectrométricas. La siguiente tabla muestra los resultados:

Días	Formulación con 14g/l		
	Densidad óptica a 610 nm (U.A.)		
	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 mediciones de P0 no están disponibles y las mediciones de P15 se presentan por tanto a 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 a los seis meses del color azul oxidado a las tres temperaturas de almacenamiento.

Ejemplo 5

Una mezcla de indicador índigo carmín se preparó 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 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 a continuación 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 tal como se ha descrito anteriormente, 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.

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 siguiente tabla:

Días	Formulación con 20 g/l		
	Densidad óptica a 610 nm (U.A.)		
	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 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.

De acuerdo con 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 U.A. 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 alcanzará con esta formulación.

Ejemplo 6

A continuación, se realizaron estudios de estabilidad a largo plazo para demostrar que los indicadores funcionarían durante la vida útil deseada de los productos que emplean el indicador. Se prepararon 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 preparó disolviendo 120 g de pirofosfato sódico en 2000 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. A continuación 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 preparó disolviendo 150 g de pirofosfato sódico en 2000 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. A continuación se añadieron 360 g de celulosa. El pH se midió, aunque no se ajustó. El pH debe estar por encima de 9,4.

Se produjeron 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 contenían bolsas de agua de múltiples cámaras. La mitad de los cubrebolsas que contienen indicadores de 14 g/l se esterilizaron con calor usando un procedimiento de esterilización térmico corto, específicamente 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 del indicador de 14 g/l se esterilizaron con calor usando un procedimiento de esterilización largo, específicamente más de 42 minutos de exposición a 122°C para poner a prueba la estabilidad del color reducido y del color oxidado. Se realizó lo mismo en los cubrebolsas que contenían los indicadores de 20 g/l.

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

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 $\pm 2^\circ\text{C}$ para temperatura y de $\pm 5\%$ para humedad relativa. Las muestras mantenidas a 40°C se pusieron a prueba a los 0, 2, 4, 6 meses y las muestras de las cámaras a 25°C y 30°C se pusieron a prueba 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 a 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 el oxígeno fluyera al interior del producto en el cubrebolsa y se observaron los indicadores para ver si se producía un cambio de color suficiente para mostrar la presencia de oxígeno.

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 perforaba 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.

Se descubrieron resultados similares en las muestras que se mantuvieron a 25°C y 30°C durante los intervalos de 2, 4, 6, 9, 12, 14 meses. 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.

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 puestas a prueba.

Después de la esterilización, dos unidades por formulación por ciclo de esterilización (8 unidades en total) se expusieron a iluminación constante de 2000 lux con tubo TL (tubo de luz diurna) durante 30 días a 25°C, usando 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.

Se perforó una abertura muy pequeña en el cubrebolsa usando una aguja 21G de todas las unidades, incluyendo las unidades iluminadas. Todas las unidades se volvieron azules en el plazo de 1 a 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 puestas a prueba.

REIVINDICACIONES

1. Un indicador de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un recipiente médico, comprendiendo el indicador de oxígeno:
 - a) más de 6 y menos de 60 g/l de índigo carmín;
 - b) un tampón para ajustar el pH a un intervalo de 9,0 a 9,75;
 - c) de 150 g/l a 210 g/l de celulosa microcristalina;
 - d) un agente reductor; y
 - e) agua,en el que el color de la forma oxidada del indicador de oxígeno es distinto del color de la forma reducida del indicador de oxígeno y en el que, después de la esterilización en autoclave, el color de la forma reducida sigue siendo distinto del color de la forma oxidada y el color de la forma oxidada sigue siendo distinto del color de la forma reducida durante al menos seis meses a 40°C.
2. El indicador de oxígeno de la reivindicación 1, en el que el índigo carmín está presente a de 10 a aproximadamente 40 g/l, el tampón es un tampón fosfato y el agente reductor es un azúcar reductor.
3. El indicador de oxígeno de la reivindicación 2, en el que el índigo carmín está presente a de 14 a 20 g/l, el tampón es pirofosfato tetrasódico y el agente reductor es dextrosa.
4. El indicador de oxígeno de la reivindicación 3, en el que el pirofosfato tetrasódico está presente a de 50 a 80 g/l y la dextrosa está presente a de 1 a 5 g/l.
5. El indicador de oxígeno de la reivindicación 4, en el que el pirofosfato tetrasódico está presente a de 60 a 75 g/l, la dextrosa está presente a de 2,5 a 4 g/l y la celulosa microcristalina es una celulosa insoluble en agua presente a 180 g/l.
6. El indicador de oxígeno de la reivindicación 5, que incluye además un envase permeable al oxígeno que alberga una cantidad del indicador de oxígeno, incluyendo el indicador de oxígeno aproximadamente 14 g/l de índigo carmín, aproximadamente 60 g/l de pirofosfato tetrasódico, aproximadamente 2,5 g/l de dextrosa, aproximadamente 180 g/l de celulosa microcristalina insoluble en agua y agua.
7. El indicador de oxígeno de la reivindicación 5, que incluye además un envase permeable al oxígeno que alberga una cantidad del indicador de oxígeno, incluyendo el indicador de oxígeno aproximadamente 20 g/l de índigo carmín, aproximadamente 75 g/l de pirofosfato tetrasódico, aproximadamente 4 g/l de dextrosa, aproximadamente 180 g/l de celulosa microcristalina insoluble en agua y agua.
8. El indicador de oxígeno de la reivindicación 7, en el que el envase permeable al oxígeno se adhiere a un recipiente de cámaras múltiples que tiene barreras frangibles que separan las múltiples cámaras, albergando cada cámara un componente de una formulación nutricional para pacientes con restricción de fluidos, incluyendo uno de los componentes cisteína.
9. El indicador de oxígeno de la reivindicación 1, en el que el índigo carmín está presente a de 9 a 30 g/l, el tampón es un tampón fosfato y el agente reductor es un azúcar reductor.
10. Un envase que contiene el indicador de oxígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

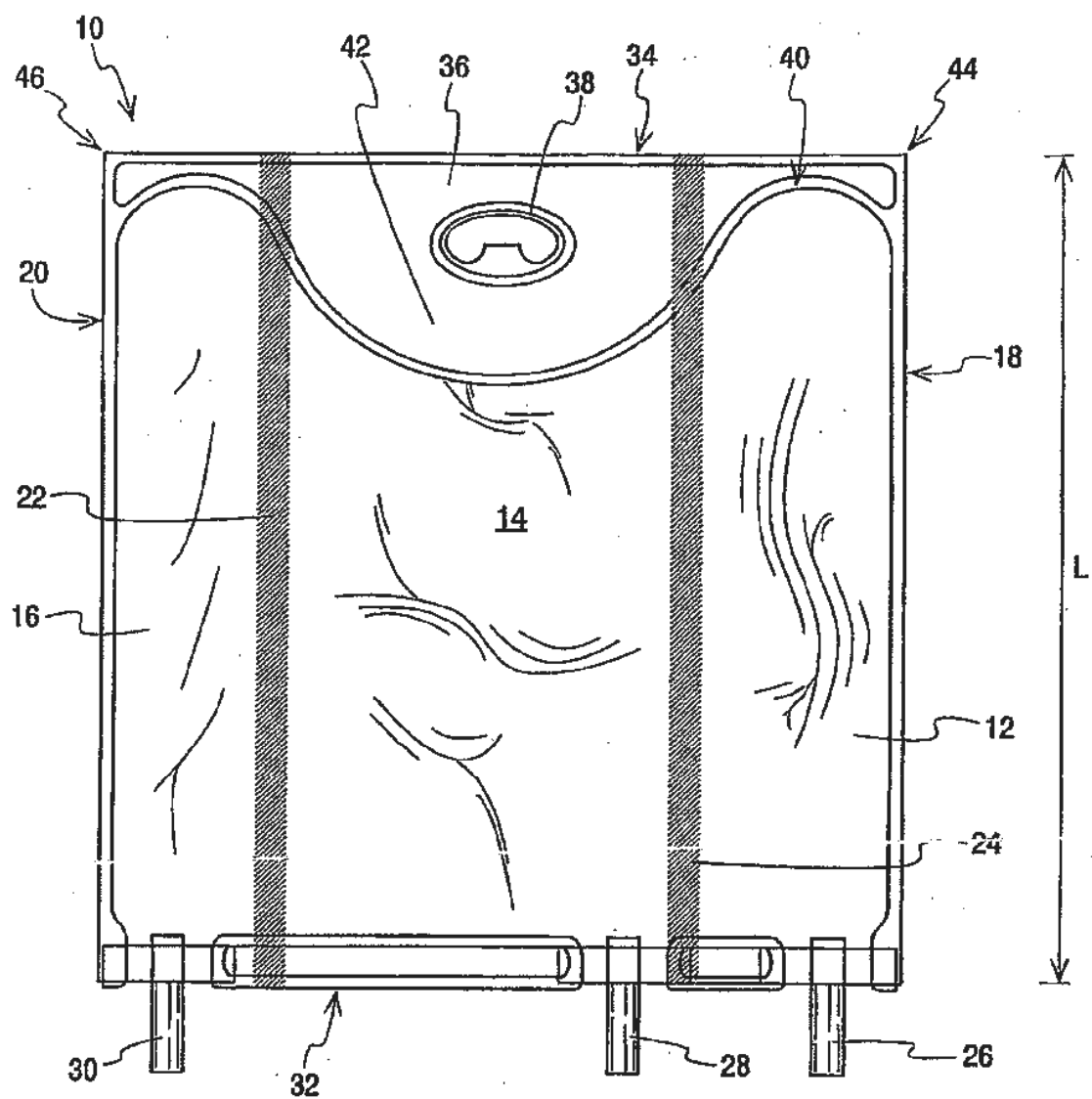


Fig. 1

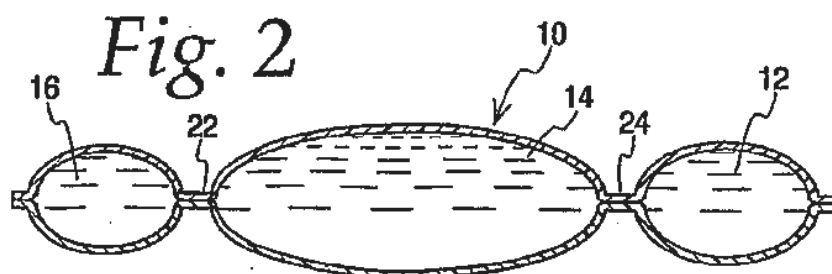


Fig. 2

Fig. 3

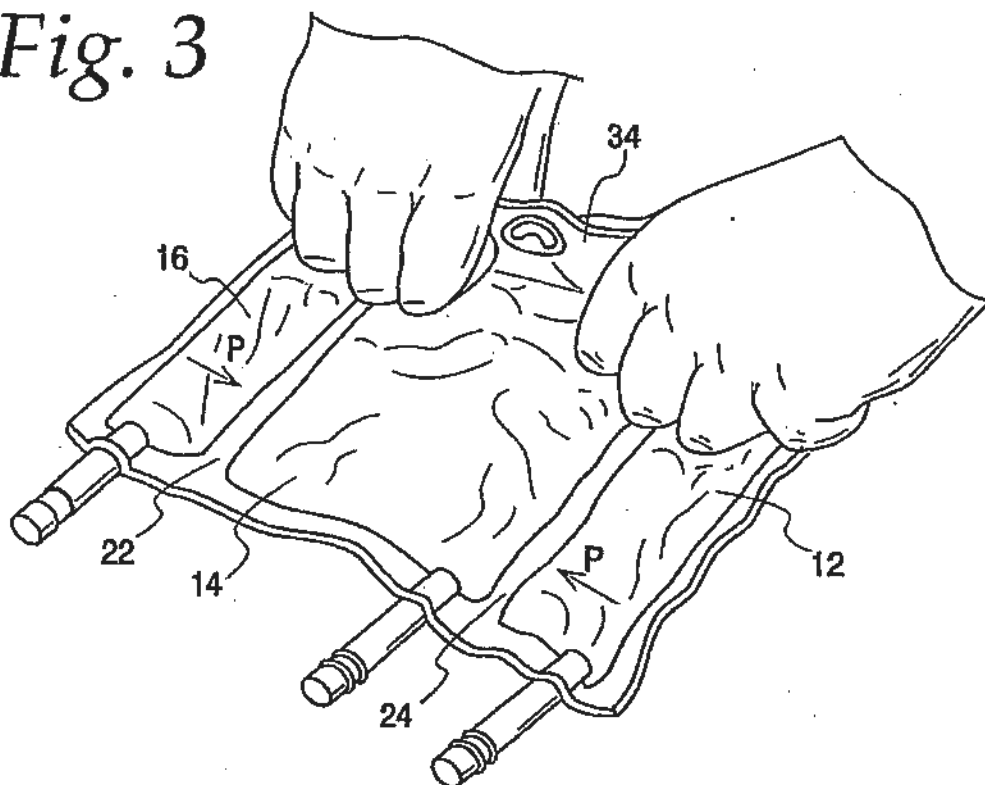
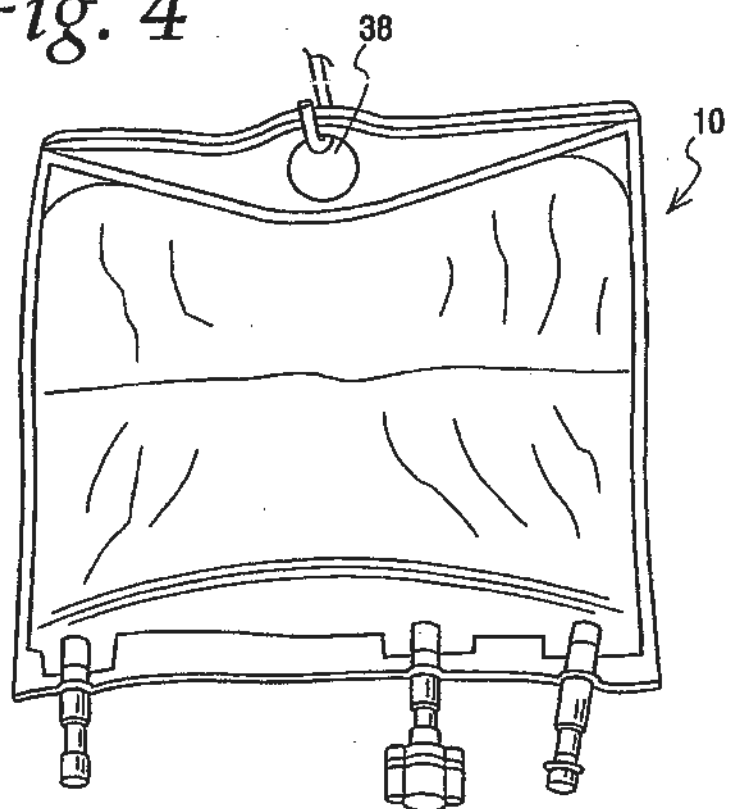


Fig. 4



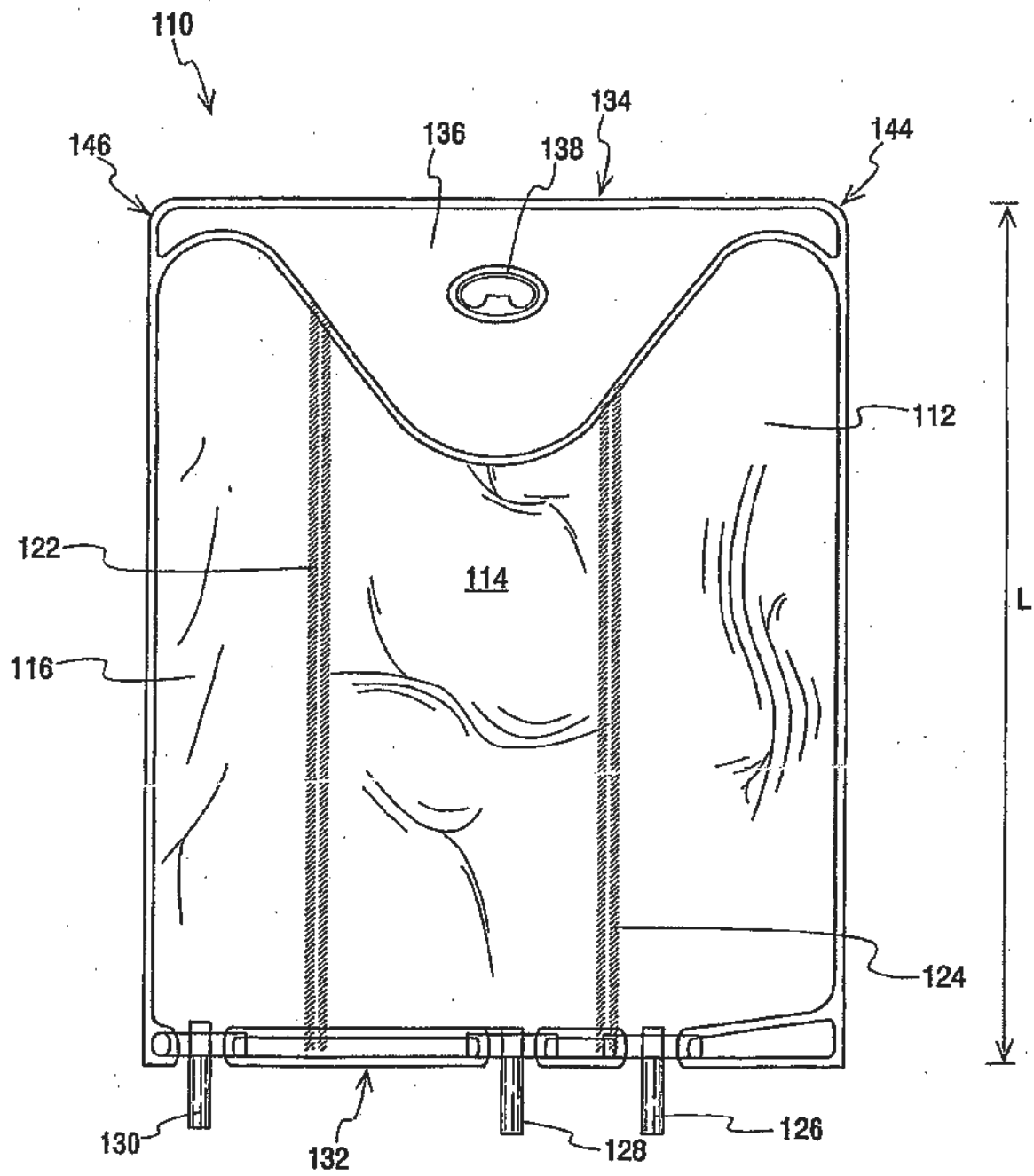


Fig. 5

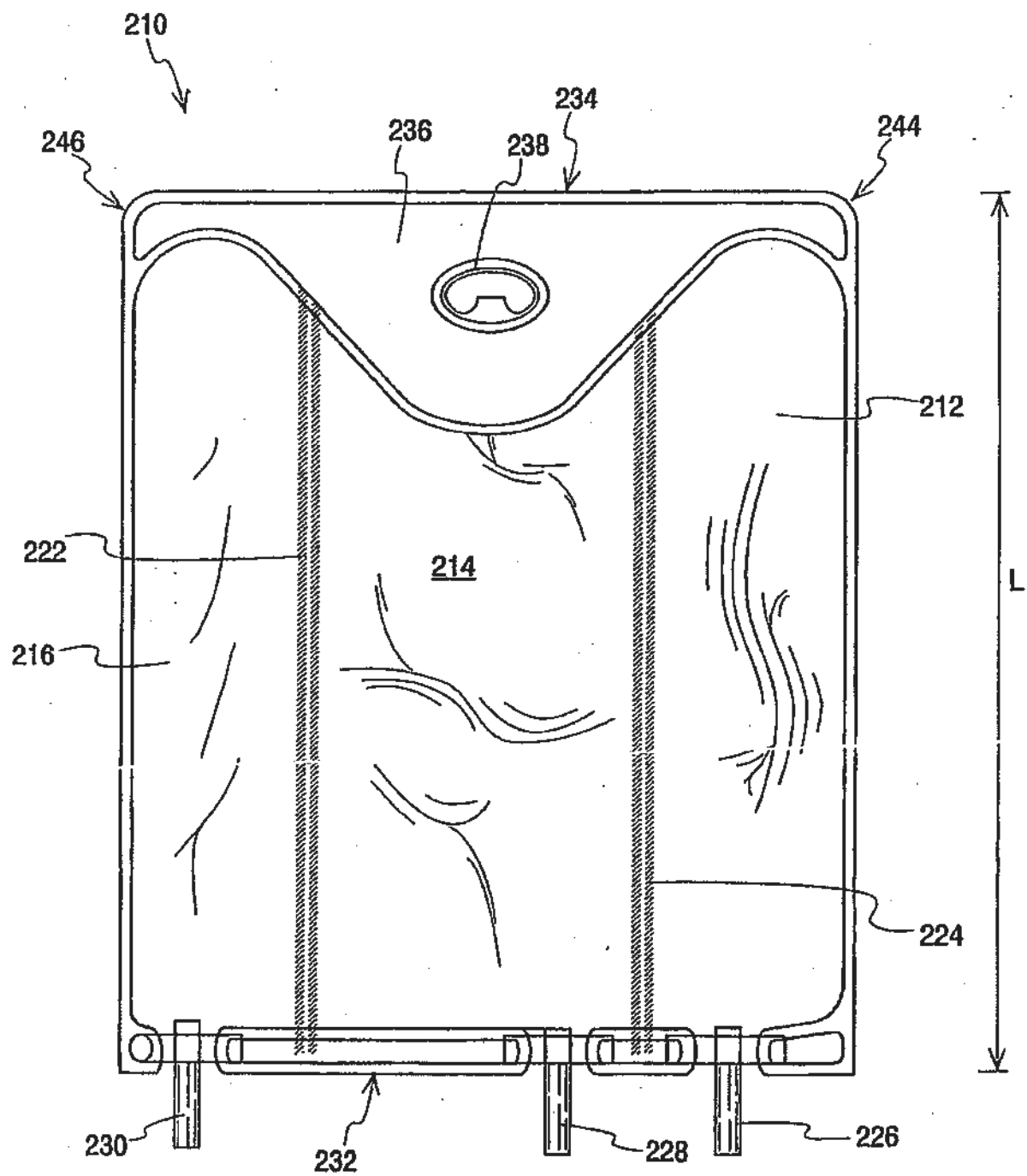


Fig. 6

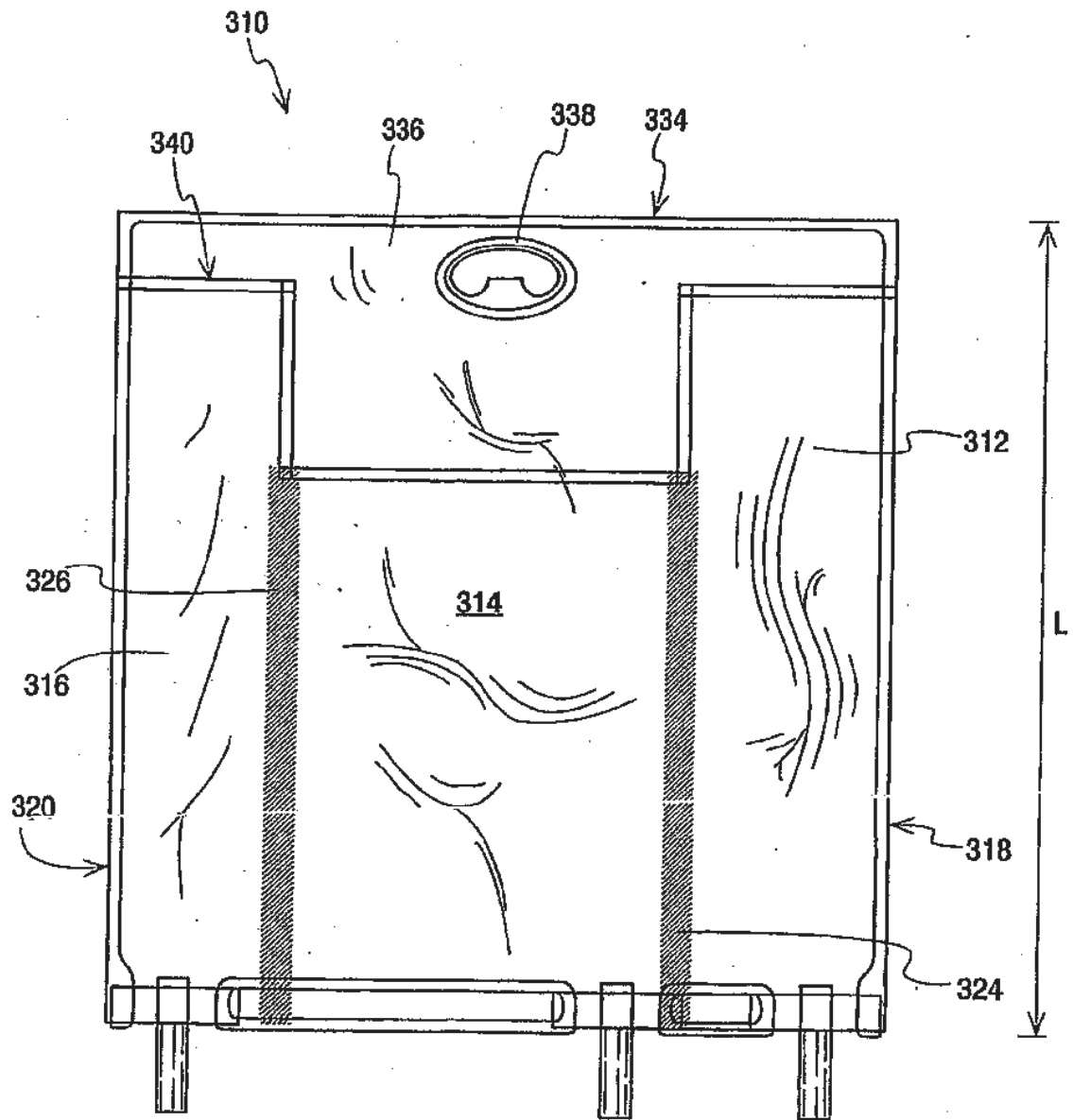


Fig. 7

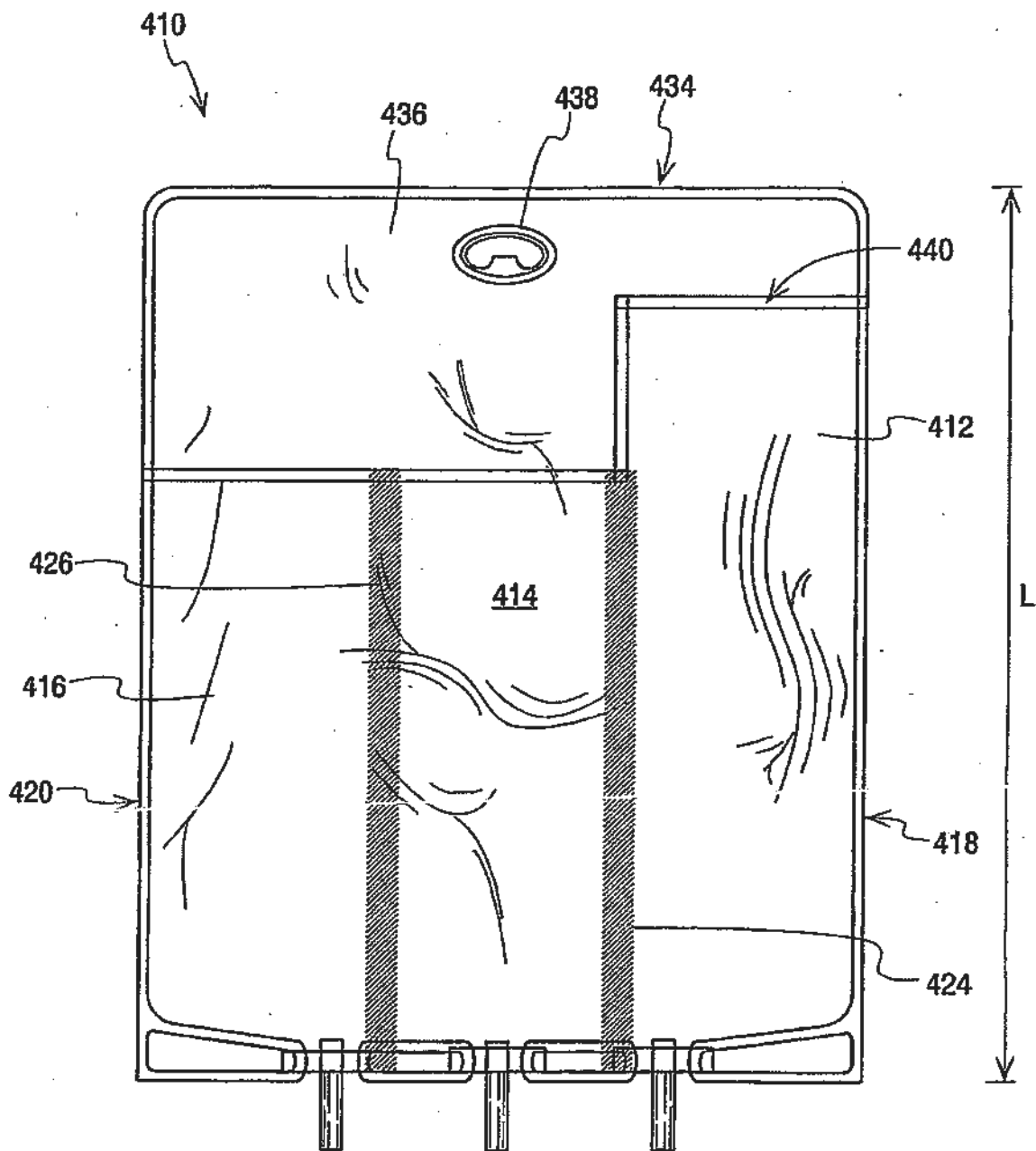


Fig. 8

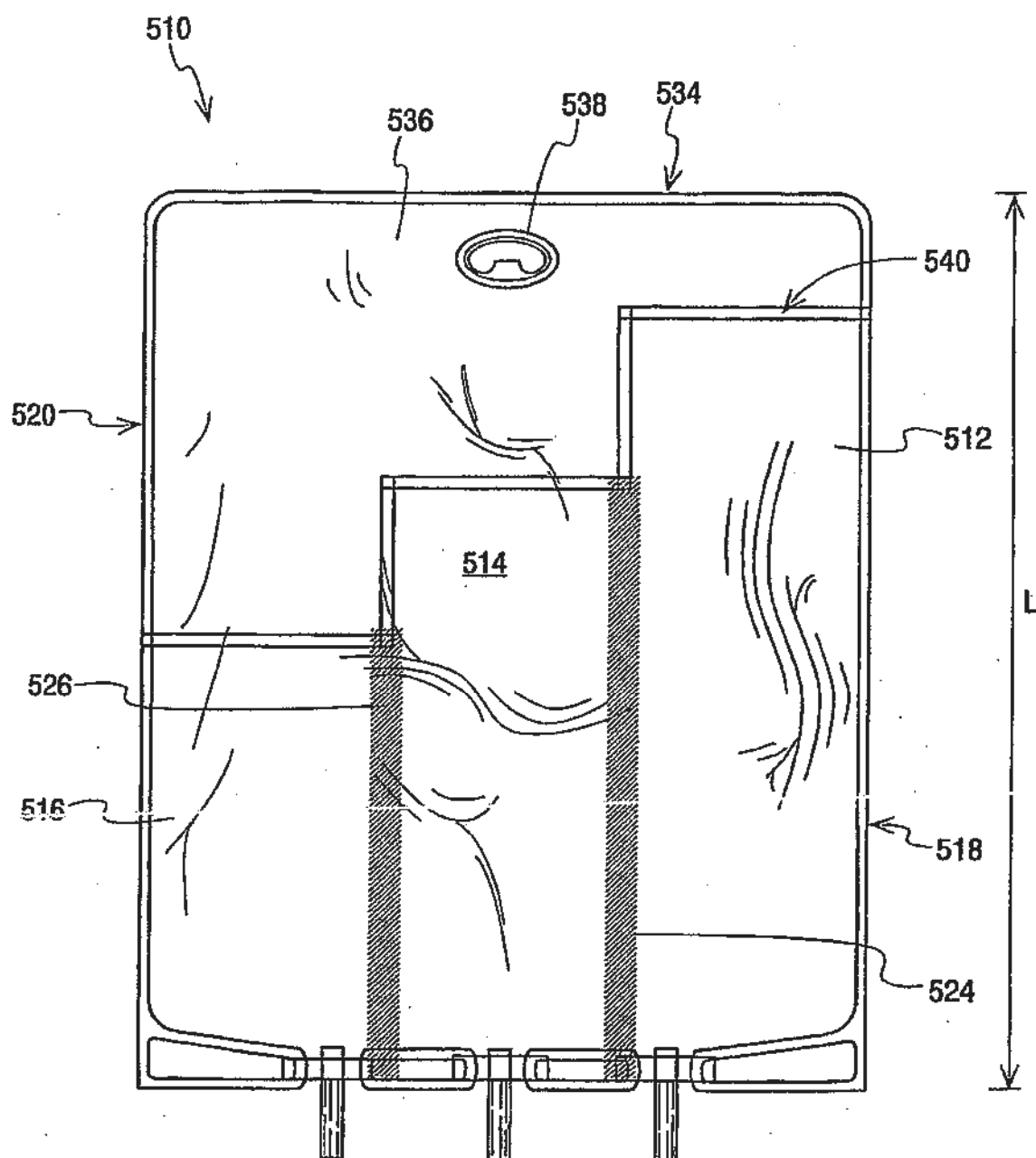


Fig. 9

Fig. 10

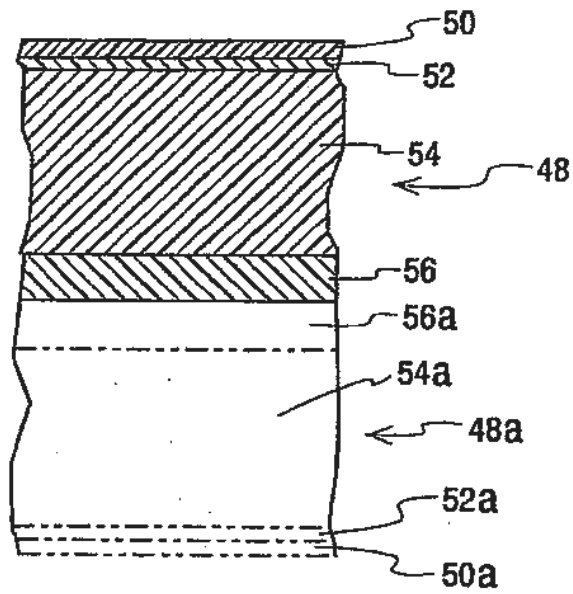
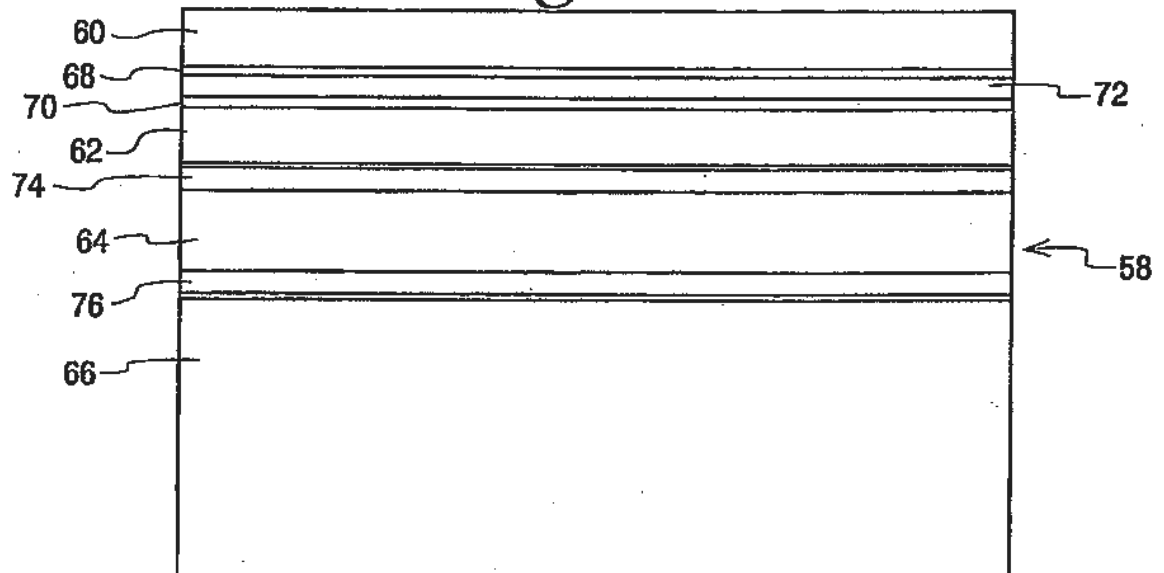


Fig. 11



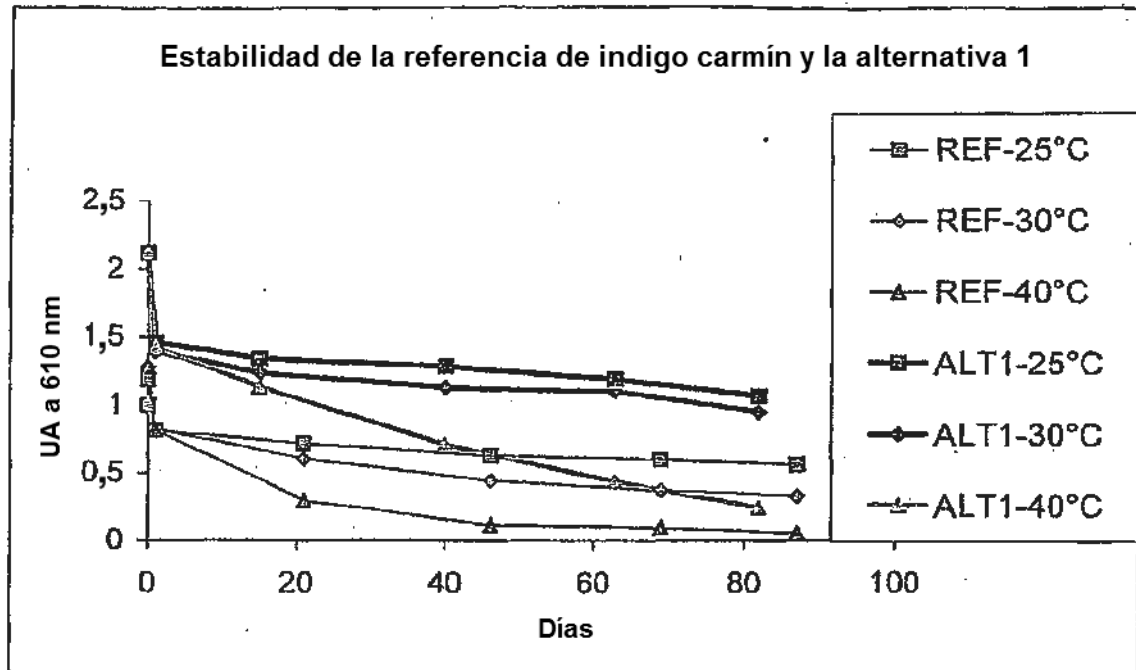


Fig. 12

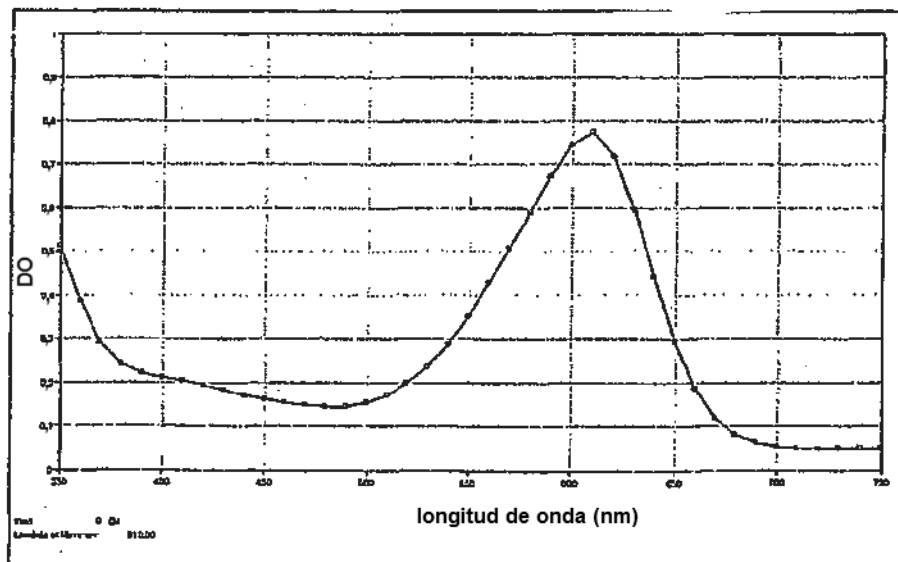


Fig. 13

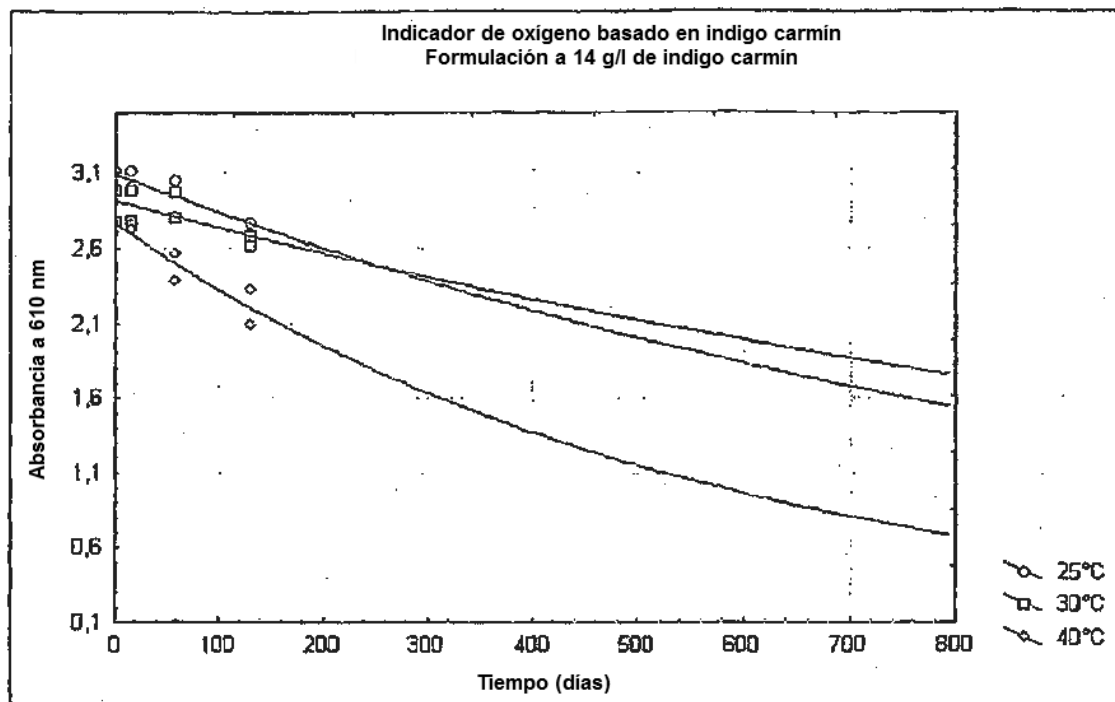


Fig. 14

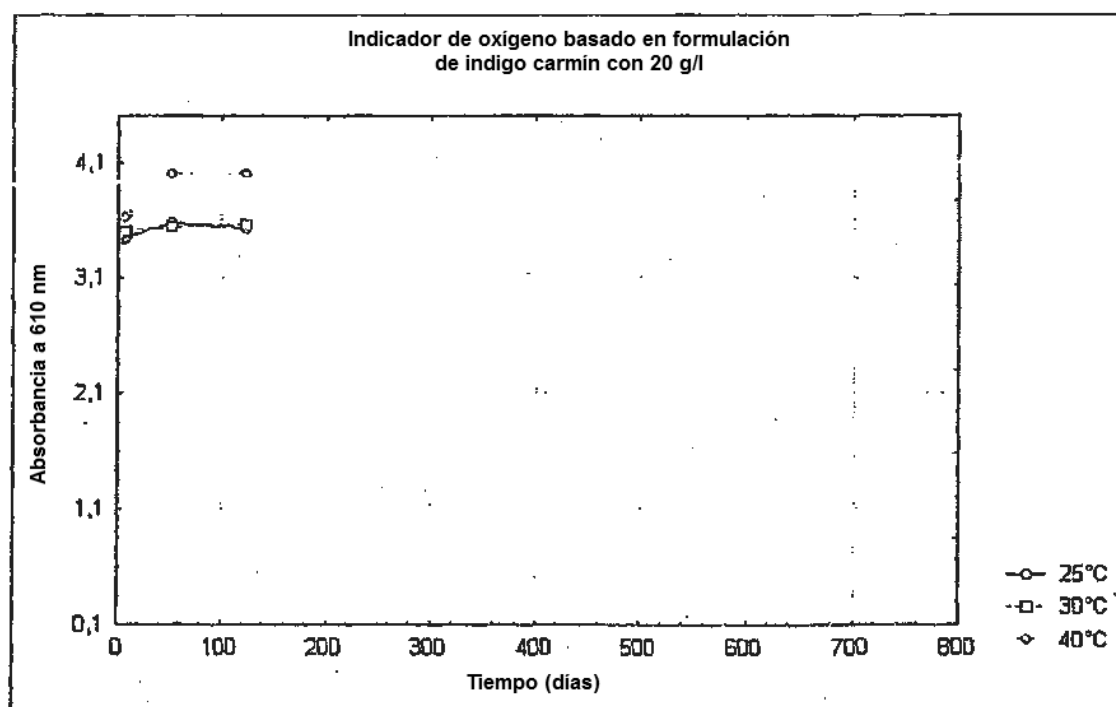


Fig. 15

A 25 °C/40 % HR:

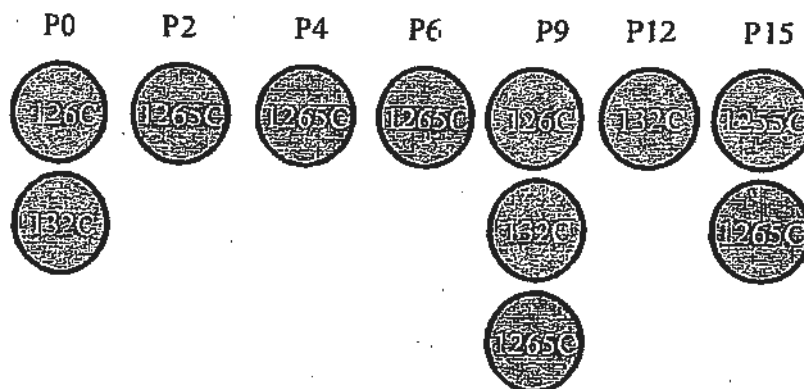


Fig. 16

A 30 °C/35 % HR:

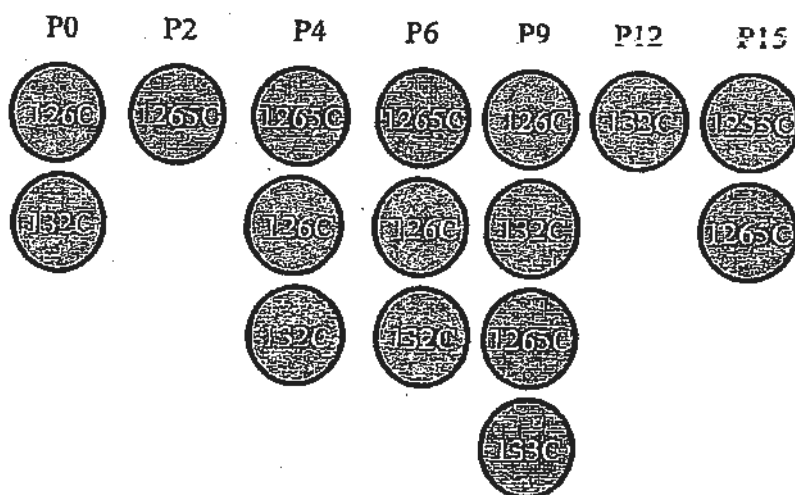


Fig. 17

A 40 °C/NMT25 % HR:

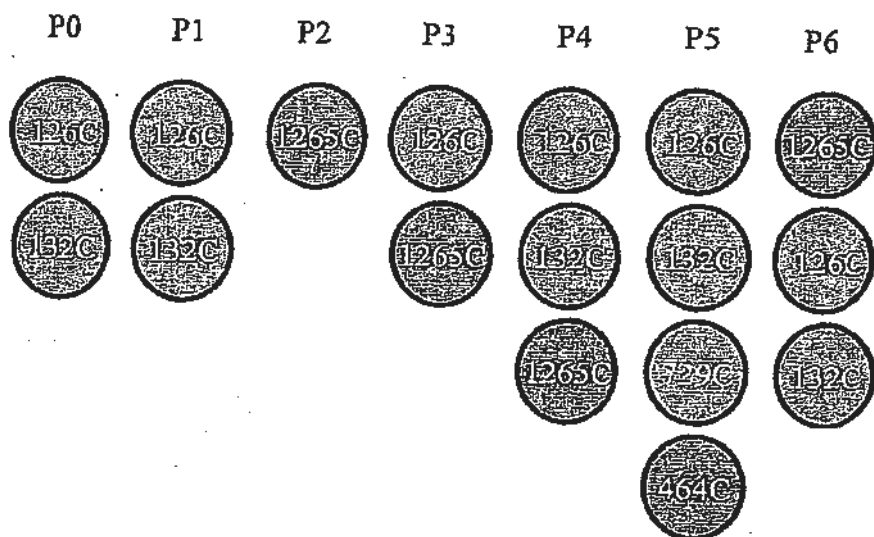


Fig. 18



Fig. 19

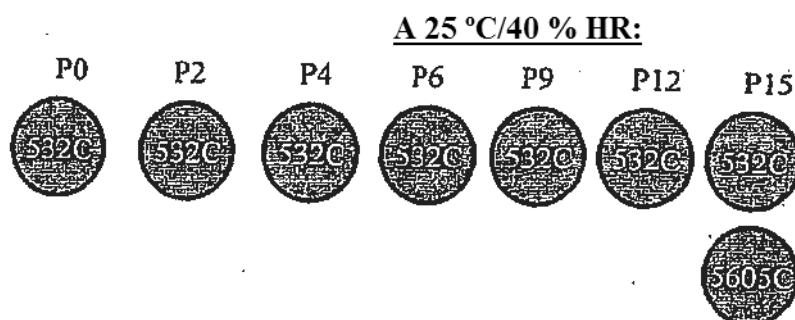


Fig. 20

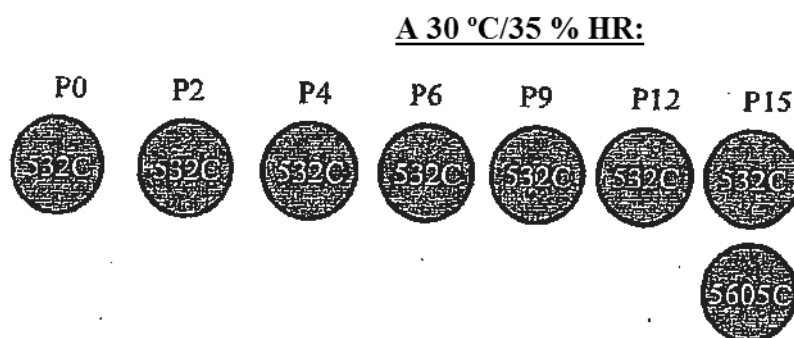


Fig. 21

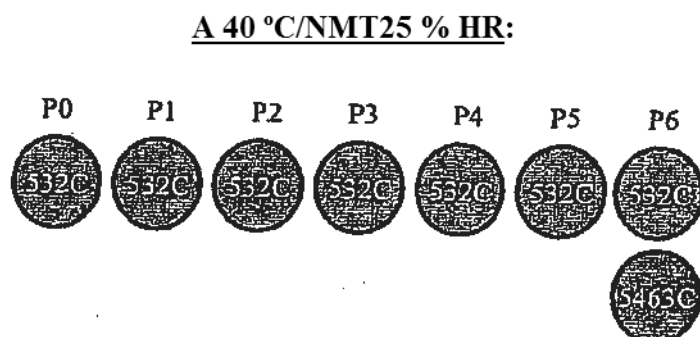


Fig. 22