(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 536 215**

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

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2004 E 04745594 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 1632209**

(54) Título: **Preparación de una combinación aséptica**

(30) Prioridad:

06.06.2003 JP 2003163013

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2015

(73) Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY, INC. (100.0%)
115, AZA KUGUHARA TATEIWA, MUYA-CHO NARUTO-SHI, TOKUSHIMA 772-8601, JP

(72) Inventor/es:

SUMIYOSHI, NOBUAKI;
MITSUMOTO, YASUHIRO;
ARITA, SHIGEAKI;
TANI, SEIJI y
KOBAYASHI, MASARU

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 536 215 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

Preparación de una combinación aséptica

Campo técnico

La presente invención se refiere a una preparación de una combinación aséptica para que se conserven por separado principios medicinales en una pluralidad de cámaras, y se mezclen en el momento de su utilización, en el que "el/los mismo/s principio/s medicinal/es" se separa/n y se aloja/n en dos o más cámaras.

Antecedentes de la técnica

La hiperalimentación intravenosa se ha aplicado a pacientes en los que es imposible o insuficiente el soporte nutricional oral/enteral. Como preparación de infusión utilizada para ello, hay disponibles en el mercado una preparación de azúcares, una preparación de aminoácidos, una preparación de electrolitos, una preparación mixta de vitaminas, una emulsión grasa y similares, y se utilizan mediante la mezcla adecuada en el hospital en el momento de su utilización, dependiendo de las condiciones del paciente. No obstante, dichos procedimientos de mezcla e infusión en el hospital son problemáticos, y generan un problema de una elevada probabilidad de polución bacteriana que sea insalubre.
Por tanto, por ejemplo, se ha desarrollado un recipiente de infusión que tiene una pluralidad de cámaras que están separadas mediante una pared de separación, y se ha utilizado en hospitales. Además, algunos principios medicinales que se administran a un paciente mediante inyección intravenosa provocan una variación poco deseable con el transcurso del tiempo cuando se mezclan y se disuelven de antemano y así son inestables. Por ejemplo, cuando una solución que contiene aminoácidos y una solución que contiene glucosa se alojan y se conservan en la misma cámara, una solución mixta se dora mediante la denominada reacción de Maillard. Cuando una emulsión grasa y una solución de electrolitos se alojan y se conservan en la misma cámara, los componentes grasos se agregan. Además, cuando una solución que contiene carbonato y una solución que contiene sales de calcio o una solución que contiene sales de magnesio se alojan y se conservan en la misma cámara, se produce un precipitado de carbonato de calcio o carbonato de magnesio que provoca una modificación no deseable. Dicho problema se puede resolver almacenando los principios medicinales por separado en una pluralidad de cámaras, mezclando dichos principios inmediatamente antes de su administración, y administrando la mezcla resultante a un paciente. Para dicho problema, se ha desarrollado una preparación que comprende una pluralidad de cámaras para alojar y almacenar principios medicinales que no son deseables cuando se mezclan de antemano, en diferentes cámaras. Los ejemplos de dicha preparación incluyen SUBLOOD-B (Fuso Pharmaceutical Industries, Ltd.) en la que se pone bicarbonato sódico en un recipiente de plástico que tiene un volumen de 1 l, y se ponen cloruro de calcio y cloruro de magnesio en un vial de vidrio que tiene un volumen de 10 ml, y Aminotripa (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) en la que un aminoácido y una solución de azúcares se separan y se alojan en cámaras diferentes de un recipiente de plástico que tiene una pluralidad de cámaras separadas mediante una pared de separación.

Así, previamente, se separan los principios medicinales que no son deseables cuando se mezclan de antemano y se conservan en diferentes cámaras, estos principios medicinales se mezclan inmediatamente antes de su administración, y la mezcla se administra a un paciente. Como recipiente de infusión utilizado en este tipo de administración, por ejemplo, existe un recipiente en el que se forman una pluralidad de cámaras para separar y alojar los principios medicinales en una estructura del recipiente fabricada de una película de resina sintética (por ejemplo, bibliografía de patente 1). El recipiente de infusión anteriormente mencionado tiene la ventaja de que puede aislar y conservar una pluralidad de principios medicinales, y en el momento de su utilización, se pueden mezclar y disolver fácilmente en condiciones estériles mediante la comunicación a través de una pared de separación. No obstante, puede dar lugar a que se olvide por error esta operación de comunicación, produciendo que sólo se administre un único principio medicinal al paciente. Cuando los principios medicinales separados y conservados en cámaras diferentes se mezclan correctamente, y se administran al paciente, por ejemplo, se fija una concentración de iones de potasio, una relación de presiones osmóticas y otros de una solución que contiene el principio medicinal después de la mezcla en el intervalo adecuado para su administración, pero en el caso en el que sólo se administra una de las soluciones a un paciente debido al error anteriormente mencionado, en algunos casos la vida del paciente se ve amenazada. Por ejemplo, en el caso de una preparación de infusión en la que un principio medicinal que contiene un ion de potasio como electrólito a una concentración elevada se aloja en una cámara de una pluralidad de cámaras, el error de olvidar la operación de comunicación produce únicamente la administración del principio medicinal (ion de potasio de concentración elevada) al paciente. Cuando la concentración del ion de potasio es excesivamente elevada, el paciente desarrolla hiperpotasemia y, en el peor de los casos, puede dar lugar a la muerte del paciente por paro cardiaco. Además, cuando la relación de presiones osmóticas de una solución que contiene el principio medicinal separado y alojado en una cámara de una pluralidad de cámaras es excesivamente alta o baja, y si se olvida la operación de comunicación de las cámaras, seguida de la mezcla de los principios medicinales, dicho error de administrar únicamente la solución del principio medicinal al paciente provoca una dolencia grave en pacientes como consecuencia de dolor vascular severo y destrucción de eritrocitos en la sangre. Por consiguiente, en el ámbito médico se ha deseado una preparación de la combinación aséptica que resuelva los problemas anteriores y elimine los efectos adversos provocados por el error médico en un cuerpo vivo.

Bibliografía de patente 1: JP-A Nº 2002-136570

Divulgación de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una preparación de la combinación aséptica que resuelva los problemas anteriores y elimine los efectos adversos provocados por el error médico sobre un cuerpo vivo.

Como consecuencia de estudios exhaustivos sobre los problemas anteriormente mencionados, los presentes inventores han comprobado que puede producirse con éxito una preparación de la combinación aséptica caracterizada por que el/los principio/s medicinal/es se separa/n y se conserva/n en una pluralidad de cámaras, dicha preparación de la combinación aséptica se mezcla en el momento de su utilización, y "el/los mismo/s principio/s medicinal/es" se separa/n y se conserva/n en dos o más cámaras. Al mismo tiempo, los presentes inventores han comprobado que dicha preparación puede resolver todos los problemas anteriormente mencionados presentes en las preparaciones desarrolladas previamente, dichos problemas que están provocados por el olvido de la operación de comunicación entre las cámaras. Los presentes inventores han realizado estudios adicionales, y han completado la presente invención. Esto es, la presente invención se refiere a:

(1) una preparación de la combinación aséptica para su mezcla en el momento de su utilización, en la que el/los mismo/s principio/s medicinal/es se separa/n y se aloja/n en dos o más cámaras,
(2) la preparación de la combinación aséptica de acuerdo con el punto (1) anterior, en la que una pluralidad de cámaras están dispuestas en un recipiente, o dispuestas por separado en dos o más recipientes,
(3) la preparación de la combinación aséptica de acuerdo con los puntos (1) o (2) anteriores, en la que la relación de presión osmótica de cada solución de principios medicinales separados y alojados en una pluralidad de cámaras se ajusta en el intervalo de 0,5 a 8,
(4) la preparación de la combinación aséptica de acuerdo con el punto (3) anterior, en la que una sal de bicarbonato y un azúcar se separan y se alojan en una pluralidad de diferentes cámaras, respectivamente,
(5) la preparación de la combinación aséptica de acuerdo con el punto (3) anterior, en el que el/los mismo/s principio/s medicinal/es separado/s y alojado/s en una pluralidad de cámaras es/son una sal de sodio y/o un azúcar,
(6) la preparación de la combinación aséptica de acuerdo con los puntos (1) o (2) anteriores, en la que la concentración de iones de potasio en cada solución que contiene los principios medicinales separados y alojados en una pluralidad de cámaras se ajusta para que no sea superior a 40 mEq/l,
(7) la preparación de la combinación aséptica de acuerdo con el punto (6) anterior, en la que el mismo principio medicinal separado y alojado en una pluralidad de cámaras es una sal de potasio, y
(8) la preparación de la combinación aséptica de acuerdo con uno cualquiera de los puntos (1) a (7) anteriores, en la que el recipiente es un recipiente de plástico en el que la pared de separación de una pluralidad de cámaras se pueden comunicar en el momento de su utilización, y así los principios medicinales se pueden mezclar asépticamente.

Efecto de la invención

Puesto que en las preparaciones de combinación aséptica de la presente invención, la relación de presiones osmóticas y la concentración de iones de potasio de cada solución medicinal a alojar en una pluralidad de cámaras se ajusta en un intervalo adecuado, no existe el riesgo de provocar hemólisis debido a una baja presión osmótica, e hiperpotasemia, etc., las presentes preparaciones pueden inhibir los efectos adversos sobre un cuerpo vivo debido a un error médico incluso si sólo se administra por error al paciente la solución medicinal de una única cámara.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una vista en planta de un recipiente de plástico permeable a gases utilizado en una realización de las preparaciones de una combinación aséptica de la presente invención.

Explicación de los símbolos

1 Recipiente de plástico
2 Bolsa exterior
3 Pared de separación (zona de comunicación)
4 Cámara A en la que se conserva la solución que contiene los principios medicinales
5 Cámara B en la que se conserva la solución que contiene los principios medicinales
6 Salida de la solución que contiene los principios medicinales a administrar

Mejor modo para llevar a cabo la invención

A continuación se explicarán las realizaciones de la presente invención.

Una preparación de la combinación aséptica de acuerdo con la invención se caracteriza por que los principios medicinales están separados y conservados en una pluralidad de cámaras en forma de solución medicinal, dichos principios se mezclan en el momento de su utilización, y "el/los mismo/s principio/s medicinal/es" se separa/n y se conserva/n en dos o más cámaras. En la presente invención "separados y conservados en una pluralidad de cámaras" significa que hay dispuestas una pluralidad de cámaras en un recipiente, y el/los principio/s medicinal/es se puede/n separar y conservar en cada cámara del recipiente, o hay dispuestas una pluralidad de cámaras por separado en dos o más recipientes, y los principios medicinales se pueden separar y conservar en los dos o más recipientes. Cuando una pluralidad de cámaras se dispone por separado en dos o más recipientes, los materiales y formas de dichos recipientes no están limitados en particular, sino que se pueden utilizar los ya conocidos. Específicamente, los ejemplos de dichos recipientes que se pueden utilizar incluyen una ampolla de vidrio, un vial de vidrio, una botella de vidrio, una ampolla de plástico, una botella de plástico y una bolsa de plástico, y una combinación de dos o más recipientes seleccionados entre estos recipientes. Es suficiente con que los principios medicinales separados y alojados en dos o más recipientes seleccionados se mezclen en el momento de su utilización. Por ejemplo, hay un caso en el que los recipientes están conectados con un tubo delgado, y los principios medicinales separados y alojados en el recipiente se mezclan al presionar el tubo delgado, etc., para así administrar los principios medicinales al paciente.

Además, cuando hay dispuestas una pluralidad de cámaras en un recipiente, los ejemplos preferibles incluyen un recipiente en el que dos o más cámaras del recipiente están separadas mediante una pared de separación (zona de comunicación), y una cámara del recipiente comunica con otra cámara adyacente al presionar la primera cámara desde el exterior. Los ejemplos adicionales incluyen una cámara que tiene una estructura en la que se proporciona un cuerpo de cierre del paso rompible en una pared de separación para compartimentar el recipiente en dos o más cámaras. Los ejemplos preferibles de dichos recipientes incluyen recipientes descritos, por ejemplo, en los documentos JP-A-06-105905, JP-A-06-286087, JP-B-07-41071, JP-A-07-155361, JP-A-08-215287, JP-A-2002-080048, y JP-A-2004-154558.

La preparación de la combinación aséptica de la presente invención se caracteriza por que el/los mismo/s principio/s medicinal/es está/n separado/s y alojado/s en dos o más cámaras, en la que una solución medicinal que contiene los principios medicinales está separada y conservada en la pluralidad de cámaras anteriormente mencionadas que están dispuestas por separado en dos o más recipientes, o una pluralidad de cámaras dispuestas en un recipiente que está separado mediante una pared de separación, y se mezclan en el momento de su utilización. Además, se caracteriza por que "el mismo principio medicinal" separado y alojado en dos o más cámaras son una sal de potasio, una sal de sodio o un azúcar. En este caso, uno o más compuestos seleccionados entre una sal de potasio, una sal de sodio y un azúcar se pueden separar y alojar en la misma cámara. Al hacerlo así, se puede eliminar el efecto adverso anteriormente mencionado sobre un cuerpo vivo debido a un error médico. En la presente invención, el principio medicinal se refiere a un componente de la composición tal como las infusiones utilizadas de forma convencional, diversos fluidos de diálisis, soluciones de perfusión/lavado intraocular, soluciones de perfusión coronaria, soluciones protectoras del miocardio, soluciones de lavado peritoneal, soluciones para la conservación de órganos, etc., y en particular, electrolitos y azúcares.

En la presente invención, como sal sódica en una preparación líquida que constituye una solución que contiene un principio medicinal, se pueden utilizar los compuestos conocidos, y los ejemplos de dichos compuestos incluyen cloruro sódico, dihidrogenofosfato sódico, hidrogenofosfato disódico, sulfato sódico, citrato trisódico, acetato sódico, bórax y lactato sódico. La sal sódica puede estar en forma de hidrato (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, hexahidrato, etc.). Estas sales de sodio normalmente se pueden disolver en agua destilada para inyección para obtener una preparación líquida, preferentemente una solución acuosa.

En la presente invención, como azúcar que se utiliza en la solución que contiene un principio medicinal, se pueden utilizar los azúcares que se han usado de forma convencional en diversas infusiones. Por ejemplo, se prefiere la utilización de un azúcar reductor tal como glucosa, fructosa y maltosa. En particular, desde el punto de vista de la gestión del azúcar en sangre, es preferible utilizar glucosa. Se pueden utilizar dos o más tipos de estos azúcares reductores al mezclarlos, o se puede usar una mezcla obtenida al añadir sorbitol, xilitol, o glicerina a estos azúcares reductores. Como disolvente para el azúcar, normalmente se utiliza agua destilada para inyección. Se puede utilizar la infusión de carbohidratos conocida. La sal sódica y azúcar anteriormente mencionados se pueden separar y alojar en dos o más "cámaras iguales" de una pluralidad de cámaras que están dispuestas por separado en dos o más recipientes, o dos o más cámaras iguales de una pluralidad de cámaras que están dispuestas en un recipiente separado mediante una pared de separación que se puede comunicar, o la sal de sodio y el azúcar se pueden separar y alojar en dos o más cámaras de esta pluralidad de cámaras por separado.

En la presente invención, una preparación líquida que contiene un principio medicinal a separar y alojar en dos o más cámaras se separa de forma conveniente de manera que esté en el intervalo de una relación de presiones osmóticas de 0,5 a 8 aproximadamente, preferentemente de 1 a 5 aproximadamente, más preferentemente de 1 a 3 aproximadamente.

En la presente invención, como sal de potasio en una preparación líquida que constituye una solución que contiene un principio medicinal, se pueden utilizar los compuestos conocidos, y los ejemplos de dichos compuestos incluyen

cloruro de potasio, acetato de potasio, citrato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato dipotásicodipotásico, glicerofosfato de potasio, sulfato de potasio, y lactato de potasio. La concentración de iones de potasio en una preparación líquida que constituye una solución que contiene un principio medicinal por lo general no es superior a 40 mEq/l aproximadamente, preferentemente de 2 mEq/l a 40 mEq/l aproximadamente. La sal de potasio puede estar en forma de hidrato (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, hexahidrato, etc.). La sal de potasio normalmente se puede disolver, por ejemplo, en agua destilada para inyección para obtener una preparación líquida, preferentemente una solución acuosa.

La preparación de la combinación aséptica de la presente invención puede contener una sal de bicarbonato en una cámara diferente de la cámara en la que está contenido el azúcar. Los ejemplos de las sales de bicarbonato incluyen hidrogenocarbonato sódico. Como disolvente para la sal de bicarbonato, normalmente se utiliza agua destilada para inyección. El/Los mismo/s principio/s medicinal/es anteriormente mencionados se separa/n en ambas cámaras de una solución que contiene una sal de bicarbonato y una solución que contiene un azúcar, y las soluciones en la cámara se ajustan a la relación de presiones osmóticas y/o concentración de iones de potasio anteriores.

La preparación de la combinación aséptica de la presente invención puede contener un aminoácido en una cámara diferente de la cámara en la que está contenido el azúcar. Los ejemplos de los aminoácidos utilizados incluyen L-leucina, L-isoleucina, L-valina, clorhidrato de L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-metionina, L-fenilalanina, L-cisteína, L-tirosina, L- arginina, L-histidina, L-alanina, L-prolina, L-serina, glicina, ácido L-aspártico, y ácido L-glutámico. Es preferible que cada aminoácido utilizado sea un aminoácido cristalino puro como en una infusión de aminoácidos general. Por lo general no es necesario que estos aminoácidos sean aminoácidos libres, y se pueden utilizar en forma de sal farmacológicamente aceptable, un éster, un derivado de N-acilo, una sal de dos tipos de aminoácidos, o un péptido. Como disolvente para dichos aminoácidos, normalmente se utiliza agua destilada para inyección. Se pueden utilizar las infusiones de aminoácidos conocidas con anterioridad. También en este caso, el/los mismo/s principio/s medicinal/es anteriormente mencionado/s se separa/n en ambas cámaras de una solución que contiene un aminoácido y una solución que contiene un azúcar, y ambas soluciones se ajustan a la relación de presiones osmóticas y/o concentración de iones de potasio anteriores.

La preparación de la combinación aséptica de la presente invención además puede contener vitaminas. Por ejemplo, las vitaminas se pueden disolver y alojar en una o dos o más cámaras de una pluralidad de cámaras que están dispuestas por separado en dos o más recipientes, o una o dos o más cámaras de una pluralidad de cámaras que están dispuestas en un recipiente. Además, de forma alternativa, se dispone un recipiente para alojar las vitaminas, y las vitaminas se pueden alojar en él. El recipiente de dichas vitaminas preferentemente es tal que una cámara que aloja las vitaminas se puede comunicar con otras cámaras al presionar desde el exterior. Como medios, se pueden utilizar los medios anteriores conocidos en la técnica. Además, los mismos principios medicinales anteriores se separan convenientemente en una solución acuosa de un recipiente para alojar las vitaminas, y las soluciones se ajustan a la relación de presiones osmóticas y concentración de iones de potasio anteriores.

Una solución de vitaminas rellena en el recipiente anteriormente mencionado para alojar las vitaminas puede ser una conocida. Específicamente, se puede poner como ejemplo el caso en el que una solución de vitaminas solubles en grasas se rellena en el recipiente anteriormente mencionado para alojar las vitaminas. Los ejemplos de dichas vitaminas solubles en grasas incluyen vitamina A, vitamina D y vitamina E, y si se desea, se puede mezclar la vitamina K. Los ejemplos de vitamina A incluyen una forma de éster tal como éster del ácido palmítico y éster del ácido acético. Los ejemplos de vitamina D incluyen la vitamina D1, la vitamina D2, la vitamina D3 (colecalciferol) y una de sus formas activadas (derivados hidroxi). Los ejemplos de vitamina E (tocoferol) incluyen una forma de éster tal como éster del ácido acético y éster del ácido succínico. Los ejemplos de vitamina K (fitonadiona) incluyen derivados tales como fitonadiona, menatetrenona y menadiona.

Las vitaminas anteriores pueden estar contenidas en una solución que contiene un principio medicinal alojada en una cámara A (número 4 en la Figura 1) o en una solución que contiene el principio medicinal alojada en la cámara B (número 5 en la Figura 1) en la que se separa y se aloja un principio medicinal que constituye una solución que contiene dichos principios medicinales a administrar, a pesar de que no existe ninguna limitación particular en cuanto al recipiente para el alojamiento de las vitaminas.

No es necesario decir que de forma conveniente se pueden utilizar estabilizantes o agentes para el ajuste del pH en la producción de una solución que contiene un principio medicinal. Los ejemplos de estabilizantes incluyen hidrogenosulfito sódico, hidrogenopirosulfito sódico, tiosulfato sódico, edetato sódico y etilendiamina. Como agente para el ajuste del pH, se puede utilizar una base o un ácido. Los ejemplos de bases incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido sódico, e hidróxido de potasio. Los ejemplos de ácidos incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido succínico, ácido acético, y ácido cítrico, y en particular, son preferibles los ácidos orgánicos.

Con respecto a la preparación de la combinación aséptica de la presente invención, por ejemplo, el relleno y alojamiento de la solución que contiene un principio medicinal en una cámara del recipiente se pueden realizar de acuerdo con el método convencional, y los ejemplos de dicho método incluyen un método de llenado de una solución que contiene un principio medicinal en cada cámara bajo una atmósfera de un gas inerte, el cierre de la

cámara con un tapón, y llevar a cabo la esterilización térmica. En el presente documento, para la esterilización térmica, se puede adoptar un método conocido tal como esterilización con vapor a alta presión y esterilización con una ducha de agua caliente. Si fuera necesario, la esterilización se puede realizar en una atmósfera de gas inerte tal como gases de dióxido de carbono, nitrógeno, y helio.

En la preparación de la combinación aséptica de la presente invención, cuando se disponen por separado una pluralidad de cámaras en dos o más recipientes, al menos un recipiente entre la pluralidad de recipientes que alojan los principios medicinales puede ser un recipiente de vidrio.

Además, en la preparación de la combinación aséptica de la presente invención cuando se dispone una pluralidad de cámaras en un recipiente, por ejemplo, un recipiente de plástico en el que preferentemente se permite que las cámaras que alojan los principios medicinales estén comunicadas entre sí, las paredes de separación de una pluralidad de cámaras en el recipiente se pueden comunicar en el momento de su utilización, y los principios medicinales se pueden mezclar asépticamente.

Los materiales para formar cada cámara en un recipiente de plástico que tiene una pluralidad de cámaras comunicables pueden ser resinas que no tengan problemas de estabilidad con los principios medicinales a conservar. Con respecto a la parte que forma las cámaras que tienen un volumen relativamente grande, se pueden utilizar resinas termoplásticas flexibles tales como polipropileno flexible o uno de sus copolímeros; polietileno y/o uno de sus copolímeros; acetato de polivinilo; alcohol polivinílico parcialmente saponificado; una mezcla de polipropileno y polietileno o polibuteno; resinas olefínicas tales como copolímero de etileno-propileno; poliolefina parcialmente reticulada; elastómeros a base de estireno; poliésteres tales como polietilentereftalato; resinas de cloruro de vinilo flexible; materiales mezclados con ellos de forma adecuada, y láminas formadas en multicapa con los materiales anteriores que incluyen otros materiales tales como nailon.

Además, en cualquier preparación de la combinación aséptica del caso en el que una pluralidad de cámaras estén dispuestas en un recipiente, o el caso en el que una pluralidad de cámaras están dispuestas por separado en dos o más recipientes, un principio medicinal se separa y se aloja en las cámaras del recipiente. Por ejemplo, con el fin de prevenir con certeza la desnaturalización u oxidación de una solución que contiene un principio medicinal, un recipiente se puede envasar con una bolsa exterior de barrera para gases junto con un desoxidante. Entre ellos, en el caso en el que hay dispuestas una pluralidad de cámaras en un recipiente y, por ejemplo, las paredes de separación de una pluralidad de cámaras en el recipiente están formadas con sellos que se desprenden con facilidad, este recipiente preferentemente está encerrado en una bolsa de envasado exterior de barrera para gases en un estado en el que la parte del sello que se desprende con facilidad está plegada en dos partes (estado plegado), de manera que la pared de separación no está comunicada por una presión externa. Además, si es necesario, se puede realizar el envasado de relleno del gas inerte anteriormente mencionado.

Como material para la bolsa de envasado exterior con propiedades de barrera para gases, se pueden utilizar películas y láminas de diversos materiales que se utilizan en general de forma generalizada. Los ejemplos de dichos materiales incluyen un copolímero de etileno/alcohol vinílico, cloruro de polivinilideno, poliacrilonitrilo, alcohol polivinílico, poliamida, poliéster, y películas y láminas compuestas de un material que contiene al menos uno de esos tipos.

Se puede utilizar un desoxidante que se encierra en un espacio entre la bolsa exterior y el recipiente, y como desoxidante se puede utilizar (1) un material en el que el carburo de hierro, un compuesto de ferrocarbonilo, óxido de hierro, polvo de hierro, hidróxido de hierro o ferrosilicio está recubierto con un haluro metálico, (2) una mezcla de un ditionito, y (a) un hidróxido de un metal alcalino-térreo o un carbonato de un metal alcalino-térreo, (b) carbón activo y agua, (c) un compuesto que tiene agua de cristalización, (d) una sustancia alcalina o (d) un compuesto de alcohol, (3) una mezcla de un sulfito de un metal alcalino-térreo, y (a) un compuesto de hierro (II), (b) una sal de un metal de transición, (c) una sal de aluminio, (d) un compuesto alcalino que contiene un metal alcalino o un metal alcalino-térreo, (e) un compuesto alcalino que contiene nitrógeno o (f) una sal de amonio y, (4) una mezcla de (a) hierro o cinc; y sulfato sódico monohidratado, o (b) una mezcla de hierro o cinc; sulfato sódico monohidrato; y un haluro metálico, (5) una mezcla de hierro, cobre, estaño, cinc o níquel; heptahidrato o decahidratado de sulfato sódico; y un haluro, (6) una mezcla de un metal de transición del cuarto período de la Tabla periódica; estaño o antimonio, y agua, o una mezcla de un metal de transición del cuarto período de la Tabla periódica; estaño o antimonio; agua, y un haluro metálico, y (7) una mezcla de un sulfito de un metal alcalino, sulfito de amonio, hidrogenosulfito de un metal alcalino, hidrogenosulfito de amonio, un pirosulfito de un metal alcalino o pirosulfito de amonio; una sal de un metal de transición o una sal de aluminio; y agua, y similares. En la presente invención, un desoxidante se puede seleccionar opcionalmente de forma adecuada a partir de estas sustancias conocidas. De forma alternativa, como desoxidante, se puede utilizar un desoxidante disponible en el mercado. Los ejemplos de dichos desoxidantes disponibles en el mercado incluyen "AGELESS" (fabricado por Mitsubishi Gas Chemical Company, Inc.), "MODURAN" (fabricado por Nippon Kayaku Co., Ltd.), "SEQUL" (fabricado por Nippon Soda Co., Ltd.), y "TAMOTSU" (fabricado por Oji Kako Co., Ltd.). El desoxidante, cuando está en polvo, se utiliza preferentemente poniéndolo en una bolsa pequeña y transpirable adecuada. Es preferible utilizar el desoxidante que se pone en una bolsa pequeña que tiene una permeabilidad a gases adecuada, si el desoxidante está en forma de polvo. Cuando el oxidante es un comprimido, se puede utilizar tal cual sin envase.

La preparación de la combinación aséptica de la presente invención es útil, por ejemplo, como antídoto, líquido de diálisis de riñón artificial, solución de diálisis peritoneal, agente que incrementa el conducto radicular (dental), fluido cefalorraquídeo artificial, solución de perfusión intraocular, solución de perfusión coronaria, solución protectora frente al infarto, solución de lavado peritoneal, o solución para la conservación de órganos. Además, el procedimiento de la presente invención se puede utilizar en un procedimiento para preparar las diversas soluciones medicinales anteriormente mencionadas.

La presente invención se explicará en más detalle a continuación por medio de Ejemplos, pero debe entenderse que la presente invención no está limitada a estos Ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se disolvieron 0,09 g de cloruro de calcio, 0,11 g de cloruro de magnesio, 1,20 g de cloruro sódico y 0,31 g de glucosa en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 150 ml, para obtener así una solución de glucosa (que se denomina solución X). A continuación, se disolvieron 0,97 g de bicarbonato sódico, 0,08 g de dihidrogenofosfato de potasio, 2,38 g de cloruro sódico y 0,07 g de cloruro de potasio en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 350 ml, para obtener así una solución (que se denomina solución Y). Después de filtrar respectivamente la solución X y la solución Y por el método convencional, se llenaron respectivamente 150 ml de solución X y 350 ml de solución Y en la cámara A (número 4 en la Fig. 1) para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales y la cámara B (número 5 en la Fig. 1) para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales en un recipiente de plástico permeable a gases (Fig. 1), en el que la pared de separación de las cámaras se puede abrir cuando se utiliza, las soluciones de la cámara A y la cámara B se pueden mezclar asépticamente, y a continuación el recipiente se cierra. El recipiente relleno con la solución X y la solución Y se esterilizó térmicamente por el método convencional, seguido del envasado secundario (número 2 en la Fig. 1) con una película de barrera para gases, obteniendo así una preparación de la combinación aséptica.

Ejemplo Comparativo 1

Se disolvieron 0,09 g de cloruro de calcio, 0,11 g de cloruro de magnesio y 0,31 g de glucosa en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 150 ml, para obtener así una solución de glucosa (que se denomina solución X). A continuación, se disolvieron 0,97 g de bicarbonato sódico, 0,08 g de dihidrogenofosfato de potasio, 3,58 g de cloruro sódico y 0,07 g de cloruro de potasio en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 350 ml, para obtener así una solución (que se denomina solución Y). Después de filtrar respectivamente la solución X y la solución Y por el método convencional, se llenaron respectivamente 150 ml de solución X y 350 ml de solución Y en la cámara A para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 4 en la Fig. 1) y la cámara B para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 5 en la Fig. 1) en un recipiente de plástico permeable a gases (Fig. 1), en el que la pared de separación de las cámaras se puede abrir cuando se utiliza, las soluciones de la cámara A y la cámara B se pueden mezclar asépticamente, y a continuación ambas cámaras se cierran. El recipiente relleno con la solución X y la solución Y se esterilizó térmicamente por el método convencional, seguido del envasado secundario con una película de barrera para gases, obteniendo así una preparación de la combinación aséptica.

Con respecto a las preparaciones de la combinación aséptica preparadas en el Ejemplo 1 y el Ejemplo Comparativo 1, una semana después de la preparación, la solución X y la solución Y en la cámara A para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 4 en la Fig. 1) y la cámara B para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 5 en la Fig. 1) se mezclaron respectivamente en cada recipiente. Se midió cada una de la solución X y la solución Y del Ejemplo 1 antes de la mezcla, la solución X y la solución Y del Ejemplo Comparativo 1 antes de la mezcla, una solución mixta de la solución X y la solución Y del Ejemplo 1, y una solución mixta de la solución X y la solución Y del Ejemplo Comparativo 1 para la relación de presiones osmóticas, y los resultados se muestran en la Tabla 1. La relación de presiones osmóticas se midió basándose en la Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición, ensayos generales: medición de la presión osmótica.

Tabla 1

		Ejemplo 1		Ejemplo Comparativo 1	
Solución X	Formulación (150 ml) Principios medicinales	Cloruro de calcio	0,09 g	Cloruro de calcio	0,09 g
		Cloruro de magnesio	0,11 g	Cloruro de magnesio	0,11 g
		Glucosa	0,31 g	Glucosa	0,31 g
	"El mismo principio medicinal"	Cloruro sódico	1,20 g		
	Relación de presiones osmóticas *	1,0		0,1	

Solución Y	Formulación (350 ml) Principios medicinales	Hidrogenocarbonato sódico Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro de potasio	0,97 g 0,08 g 0,07 g	Hidrogenocarbonato sódico Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro de potasio	0,97 g 0,08 g 0,07 g
	"El mismo principio medicinal"	Cloruro sódico	2,38 g	Cloruro sódico	3,58 g
	Relación de presiones osmóticas *	1,0		1,4	
Solución mixta de X e Y	Formulación (500 ml)	Cloruro de calcio Cloruro de magnesio Glucosa Hidrogenocarbonato sódico Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro sódico Cloruro de potasio	0,09 g 0,11 g 0,31 g 0,97 g 0,08 g 3,58 g 0,07 g	Cloruro de calcio Cloruro de magnesio Glucosa Hidrogenocarbonato sódico Dihidrogenofosfato de potasio Cloruro sódico Cloruro de potasio	0,09 g 0,11 g 0,31 g 0,97 g 0,08 g 3,58 g 0,07 g
	Relación de presiones osmóticas *	1,0		1,0	
(Nota) *: relación de presiones osmóticas con respecto a una solución salina fisiológica					

Ejemplo 2

Se disolvieron 2,10 g de L-leucina, 1,20 g de L-isoleucina, 1,20 g de L-valina, 1,97 g de clorhidrato de L-lisina, 0,86 g de L-treonina, 0,30 g de L-triptófano, 0,59 g de L-metionina, 1,05 g de L-fenilalanina, 0,15 g de L-cisteína, 0,08 g de L-tirosina, 1,58 g de L-arginina, 0,75 g de L-histidina, 1,20 g de L-alanina, 0,75 g de L-prolina, 0,45 g de L-serina, 0,89 g de glicina, 0,15 g de ácido L-aspártico, 0,15 g de ácido L-glutámico, 0,46 g de fosfato dipotásico y 0,03 g de hidrogenosulfito sódico en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 150 ml, para obtener así una solución de aminoácidos (que se denomina solución P). A continuación, se disolvieron 37,50 g de glucosa, 0,40 g de cloruro sódico, 1,15 g de lactato sódico al 70 %, 0,56 g de gluconato de calcio, 0,31 g de sulfato de magnesio, 0,0007 g de sulfato de cinc, 0,015 g de hidrogenosulfito sódico, y 0,41 g de fosfato dipotásico en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 350 ml, para obtener así una solución de glucosa (que se denomina solución Q). Se añadió ácido acético a la solución P y la solución Q resultantes para ajustar el pH a 6,9 y 5,0, respectivamente. Después de filtrar respectivamente la solución P y la solución Q por el método convencional, se llenaron respectivamente 150 ml de la solución P y 350 ml de la solución Q en la cámara A para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 4 en la Fig. 1) y la cámara B para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 5 en la Fig. 1) en un recipiente de plástico permeable a gases (Fig. 1), en el que la pared de separación de las cámaras se puede abrir cuando se utiliza, y las soluciones de la cámara A y la cámara B se pueden mezclar asépticamente, y a continuación ambas cámaras se cierran. El recipiente relleno con la solución P y la solución Q se esterilizó térmicamente por el método convencional, seguido del envasado secundario con una película de barrera para gases, obteniendo así una preparación de la combinación aséptica.

Ejemplo Comparativo 2

Se disolvieron 2,10 g de L-leucina, 1,20 g de L-isoleucina, 1,20 g de L-valina, 1,97 g de clorhidrato de L-lisina, 0,86 g de L-treonina, 0,30 g de L-triptófano, 0,59 g de L-metionina, 1,05 g de L-fenilalanina, 0,15 g de L-cisteína, 0,08 g de L-tirosina, 1,58 g de L-arginina, 0,75 g de L-histidina, 1,20 g de L-alanina, 0,75 g de L-prolina, 0,45 g de L-serina, 0,89 g de glicina, 0,15 g de ácido L-aspártico, 0,15 g de ácido L-glutámico, 0,46 g de fosfato dipotásico y 0,03 g de hidrogenosulfito sódico en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 150 ml, para obtener así una solución de aminoácidos (que se denomina solución P). A continuación, se disolvieron 37,50 g de glucosa, 0,40 g de cloruro sódico, 1,15 g de lactato sódico al 70 %, 0,56 g de gluconato de calcio, 0,31 g de sulfato de magnesio, 0,0007 g de sulfato de cinc, y 0,015 g de hidrogenosulfito sódico, en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 350 ml, para obtener así una solución de glucosa (que se denomina solución Q). Se añadió ácido acético a la solución P y la solución Q resultantes para ajustar el pH a 6,9 y 5,0, respectivamente. Después de filtrar respectivamente la solución P y la solución Q por el método convencional, se llenaron respectivamente 150 ml de la solución P y 350 ml de la solución Q en la cámara A para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 4 en la Fig. 1) y la cámara B para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 5 en la Fig. 1) en un recipiente de plástico permeable a gases (Fig. 1), en el que la pared de separación de las cámaras se puede abrir cuando se utiliza, y las soluciones de la cámara A y la cámara B se pueden mezclar asépticamente, y a continuación ambas cámaras se cierran. El recipiente relleno con la solución P y la solución Q se esterilizó térmicamente por el método convencional, seguido del envasado secundario con una película de barrera para gases, obteniendo así una preparación de la combinación aséptica.

Con respecto a las preparaciones de la combinación aséptica preparadas en el Ejemplo 2 y el Ejemplo Comparativo 2, una semana después de la preparación, la solución P y la solución Q de cada cámara se mezclaron. Se midió cada una de la solución P y la solución Q del Ejemplo 2 antes de la mezcla, la solución P y la solución Q del Ejemplo Comparativo 2 antes de la mezcla, una solución mixta de la solución P y la solución Q del Ejemplo 2, y una solución mixta de la solución P y la solución Q del Ejemplo Comparativo 2 para la concentración de potasio, y cada formulación y los resultados de la concentración de potasio se muestran en las Tablas 2 a 4. La concentración de potasio se mide basándose en la Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición, ensayos generales: cromatografía líquida.

Tabla 2

Formulación (150 ml)		Ejemplo 2		Ejemplo Comparativo 2	
Solución P	Principios medicinales	L-leucina	2,10 g	L-leucina	2,10 g
		L-isoleucina	1,20 g	L-isoleucina	1,20 g
		L-valina	1,20 g	L-valina	1,20 g
		Clorhidrato de L-lisina	1,97 g	Clorhidrato de L-lisina	1,97 g
		L-treonina	0,86 g	L-treonina	0,86 g
		L-triptófano	0,30 g	L-triptófano	0,30 g
		L-metionina	0,59 g	L-metionina	0,59 g
		L-fenilalanina	1,05 g	L-fenilalanina	1,05 g
		L-cisteína	0,15 g	L-cisteína	0,15 g
		L-tirosina	0,08 g	L-tirosina	0,08 g
		L-arginina	1,58 g	L-arginina	1,58 g
		L-histidina	0,75 g	L-histidina	0,75 g
		L-alanina	1,20 g	L-alanina	1,20 g
		L-prolina	0,75 g	L-prolina	0,75 g
		L-serina	0,45 g	L-serina	0,45 g
		Glicina	0,89 g	Glicina	0,89 g
		Ácido L-aspártico	0,15 g	Ácido L-aspártico	0,15 g
		Ácido L-glutámico	0,15 g	Ácido L-glutámico	0,15 g
	"El mismo principio medicinal"	Fosfato dipotásico	0,46 g	Fosfato dipotásico	0,87 g
	Estabilizador	Hidrogenosulfito sódico	0,03 g	Hidrogenosulfito sódico	0,03 g
	Agente de ajuste del pH	Ácido acético	cs	Ácido acético	cs
	Concentración de potasio	35 mEq/l		67 mEq/l	

Tabla 3

Formulación (350 ml)		Ejemplo 2		Ejemplo Comparativo 2	
Solución Q	Principio medicinal	Glucosa	37,50 g	Glucosa	37,50 g
		Cloruro sódico	0,40 g	Cloruro sódico	0,40 g
		Lactato sódico al 70 %	1,15 g	Lactato sódico al 70 %	1,15 g
		Gluconato de calcio	0,56 g	Gluconato de calcio	0,56 g
		Sulfato de magnesio	0,31 g	Sulfato de magnesio	0,31 g
		Sulfato de cinc	0,0007 g	Sulfato de cinc	0,0007 g
	"El mismo principio medicinal"	Fosfato dipotásico	0,41 g		
	Estabilizador	Hidrogenosulfito sódico	0,015 g	Hidrogenosulfito sódico	0,015 g
	Agente de ajuste del pH	Ácido acético	cs	Ácido acético	cs
	Concentración de potasio	13 mEq/l		0 mEq/l	

Tabla 4

Formulación (500 ml)		Ejemplo 2		Ejemplo Comparativo 2	
Mezcla de solución P y solución Q	Principio medicinal	L-leucina	2,10 g	L-leucina	2,10 g
		L-isoleucina	1,20 g	L-isoleucina	1,20 g
		L-valina	1,20 g	L-valina	1,20 g
		Clorhidrato de L-lisina	1,97 g	Clorhidrato de L-lisina	1,97 g
		L-treonina	0,86 g	L-treonina	0,86 g
		L-triptófano	0,30 g	L-triptófano	0,30 g
		L-metionina	0,59 g	L-metionina	0,59 g
		L-fenilalanina	1,05 g	L-fenilalanina	1,05 g
		L-cisteína	0,15 g	L-cisteína	0,15 g
		L-tirosina	0,08 g	L-tirosina	0,08 g
		L-arginina	1,58 g	L-arginina	1,58 g

		L-histidina	0,75 g	L-histidina	0,75 g
		L-alanina	1,20 g	L-alanina	1,20 g
		L-prolina	0,75 g	L-prolina	0,75 g
		L-serina	0,45 g	L-serina	0,45 g
		Glicina	0,89 g	Glicina	0,89 g
		Ácido L-aspártico	0,15 g	Ácido L-aspártico	0,15 g
		Ácido L-glutámico	0,15 g	Ácido L-glutámico	0,15 g
		Glucosa	37,50 g	Glucosa	37,50 g
		Cloruro sódico	0,40 g	Cloruro sódico	0,40 g
		Lactato sódico al 70 %	1,15 g	Lactato sódico al 70 %	1,15 g
		Gluconato de calcio	0,56 g	Gluconato de calcio	0,56 g
		Sulfato de magnesio	0,31 g	Sulfato de magnesio	0,31 g
		Sulfato de cinc	0,0007 g	Sulfato de cinc	0,0007 g
		Fosfato dipotásico	0,87 g	Fosfato dipotásico	0,87 g
	Estabilizador	Hidrogenosulfito sódico	0,045 g	Hidrogenosulfito sódico	0,045 g
	Agente de ajuste del pH	Ácido acético	cs	Ácido acético	cs
	Concentración de potasio	13 mEq/l		13 mEq/l	

Ejemplo 3

Se disolvieron 2,27 g de cloruro sódico, 0,075 g de cloruro de potasio y 2,97 g de bicarbonato sódico en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 500 ml, para obtener así una solución (que se denomina solución X). A continuación, se disolvieron 3,90 g de cloruro sódico, 0,075 g de cloruro de potasio, 0,02599 g de cloruro de calcio, 0,1027 g de cloruro de magnesio, 0,0414 g de acetato sódico anhidro, 0,1800 g de ácido acético glacial y 1,01 g de glucosa en agua destilada para inyección hasta un volumen total de 510 ml, para obtener así una solución (que se denomina solución Y). Después de filtrar respectivamente la solución X y la solución Y por el método convencional, se llenaron respectivamente 500 ml de la solución X y 510 ml de la solución Y en la cámara A para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 4 en la Fig. 1) y la cámara B para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales (número 5 en la Fig. 1) en un recipiente de plástico permeable a gases (Fig. 1), en el que la pared de separación de las cámaras se puede abrir cuando se utiliza, y las soluciones de la cámara A y la cámara B se pueden mezclar asépticamente, y a continuación ambas cámaras se cierran. El recipiente relleno con la solución X y la solución Y se esterilizó térmicamente por el método convencional, seguido del envasado secundario (número 2 en la Fig. 1) con una película de barrera para gases, obteniendo así una preparación de la combinación aséptica.

Con respecto a las preparaciones de la combinación aséptica preparadas en el Ejemplo 3, una semana después de la preparación, la solución X y la solución Y en la cámara A (número 4 en la Fig. 1) para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales y la cámara B (número 5 en la Fig. 1) para el almacenamiento de la solución que contiene los principios medicinales se mezclaron respectivamente en cada recipiente. Se midió cada una de la solución X y la solución Y del Ejemplo 3 antes de la mezcla, y una solución mixta de la solución X y la solución Y del Ejemplo 3 para la relación de presiones osmóticas, y los resultados se muestran en las tablas 5 a 7. La relación de presiones osmóticas se midió basándose en la Farmacopea Japonesa, decimocuarta edición, ensayos generales: medición de la presión osmótica.

Tabla 5

Ejemplo 3		
Solución X	Formulación (500 ml)	Cloruro sódico 2,27 g Cloruro de potasio 0,075 g Bicarbonato sódico 2,97 g
Principios medicinales	Composición Ca^{2+} Mg^{2+} HCO_3^- Acetato Glucosa	 - - 70,7 mEq/l - -
"Los mismos principios medicinales"	Na^+ K^+ Cl^-	148,4 mEq/l 2,0 mEq/l 79,7 mEq/l
	Relación de presiones osmóticas *	1,1

Tabla 6

Ejemplo 3			
Solución Y Principios medicinales	Formulación (510 ml)	Cloruro sódico Cloruro de potasio Cloruro de calcio Cloruro de magnesio Acetato sódico anhidro Ácido acético glacial Glucosa	3,90 g 0,075 g 0,02599 g 0,1027 g 0,0414 g 0,1800 g 1,01 g
	Composición Ca^{2+} Mg^{2+} HCO_3^- Acetato Glucosa	 6,9 mEq/l 2,0 mEq/l - 6,9 mEq/l 2,0 g/l	
"El mismo principio medicinal"	Na^+ K^+ Cl^-	130,18 mEq/l 2,0 mEq/l 141,7 mEq/l	
	Relación de presiones osmóticas *	1,0	
(Nota) *: relación de presiones osmóticas con respecto a una solución salina fisiológica			

Tabla 7

Ejemplo 3			
Mezcla de solución X y solución Y	Formulación (1010 ml)	Cloruro sódico Cloruro de potasio Bicarbonato sódico Cloruro de calcio Cloruro de magnesio Acetato sódico anhidro Ácido acético glacial Glucosa	6,17 g 0,15 g 2,97 g 0,2599 g 0,1027 g 0,0414 g 0,18 g 1,01 g
	Composición Na^+ K^+ Ca^{2+} Mg^{2+} Cl^- HCO_3^- Acetato Glucosa	 140,0 mEq/l 2,0 mEq/l 3,5 mEq/l 1,0 mEq/l 111,0 mEq/l 35,0 mEq/l 3,5 mEq/l 1,0 g/l	
	Relación de presiones osmóticas *	1,0	
(Nota) *: relación de presiones osmóticas con respecto a una solución salina fisiológica			

Ejemplo 4

Se preparó un agente de perfusión/lavado ocular basándose en los métodos siguientes.

Los componentes de la composición de la solución A (componentes de la composición: 2,3207 g de cloruro sódico, 0,3 g de acetato sódico, 0,5002 g de citrato sódico, 0,077 g de cloruro de calcio, 0,1001 g de cloruro de magnesio y 1,0514 g de bicarbonato sódico) se disolvieron en agua para inyección. El pH de la solución se ajustó con ácido clorhídrico a 7,8. El volumen total se ajustó a 350 ml para obtener una solución A. La relación de presiones osmóticas de la solución A fue de 1,0.

Los componentes de la composición de la solución B (componentes de la composición: 0,4601 g de glucosa, 0,9946 g de cloruro sódico, 0,3 g de acetato sódico, 0,077 g de cloruro de calcio, 0,1896 g de cloruro de potasio y 1,092 g de oxoglutatión) se disolvieron en agua para inyección. El pH de la solución se ajustó con ácido clorhídrico e hidróxido sódico a 4,5. El volumen total de la solución se ajustó a 150 ml para obtener una solución B. La relación de presiones osmóticas de la solución B fue de 1,0. Se filtraron 350 ml de la solución A según el método convencional, y se rellenaron en una cámara inferior (número 4 en la Fig. 1) de un recipiente con forma de bolsa blanda fabricada de película de polietileno que tiene dos cámaras superior e inferior (véase la Fig. 1), al tiempo que se filtraban 150 ml de la solución B según el método convencional, y se rellenaron en una cámara superior (número 5 en la Fig. 1). A continuación, ambas cámaras se cerraron. El recipiente se esterilizó térmicamente por el método convencional, seguido del envasado secundario (número 2 en la Fig. 1) con una película de barrera para gases, obteniendo así un agente de perfusión/lavado ocular, en el que la pared de separación de las cámaras se puede comunicar, que

permite la mezcla asépticamente de los principios medicinales.

Aplicabilidad industrial

En la administración de una preparación de la combinación aséptica en la que los principios medicinales se separan y se conservan en una pluralidad de cámaras y dichos principios medicinales que se han separado y conservado en cada cámara se pueden mezclar al comunicar cada cámara justo antes de la administración al paciente, se puede proporcionar la preparación de la combinación aséptica que puede inhibir efectos adversos sobre un cuerpo vivo provocado por un error médico como consecuencia de olvidar la comunicación entre las cámaras. Por tanto, la preparación de la combinación aséptica se puede utilizar como infusiones en las que se mezclan dos o más tipos de soluciones, diversos líquidos de diálisis, soluciones de perfusión/lavado intraocular, soluciones de perfusión coronaria, soluciones protectoras de miocardio, soluciones de lavado peritoneal, soluciones para la conservación de órganos, etc.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de una combinación aséptica para su mezcla en el momento de su utilización, que comprende el mismo principio medicinal separado y alojado en dos o más cámaras, en donde el mismo principio medicinal es una sal de potasio seleccionada del grupo que consiste en cloruro de potasio, acetato de potasio, citrato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato dipotásico, glicerofosfato de potasio, sulfato de potasio y lactato de potasio,
en la que la concentración de ión potasio en cada solución que contiene principios medicinales separados y alojados en una pluralidad de cámaras se ajusta a aproximadamente 2 mEq/l a 40 mEq/l,
en donde una pluralidad de cámaras están dispuestos en un recipiente, o dispuestas por separado en dos o más recipientes,
en donde la pluralidad de cámaras comprenden un aminoácido y un azúcar, el aminoácido y el azúcar están separados y alojados en una pluralidad de cámaras diferentes, respectivamente.

2. La preparación de la combinación aséptica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la relación de presiones osmóticas de cada solución de los principios medicinales separados y alojados en una pluralidad de cámaras se ajusta en el intervalo de 0,5 a 8.

3. La preparación de la combinación aséptica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde el recipiente es un recipiente de plástico en el que la pared de separación de una pluralidad de cámaras se puede comunicar en el momento de su utilización, y por tanto los principios medicinales se pueden mezclar asépticamente.
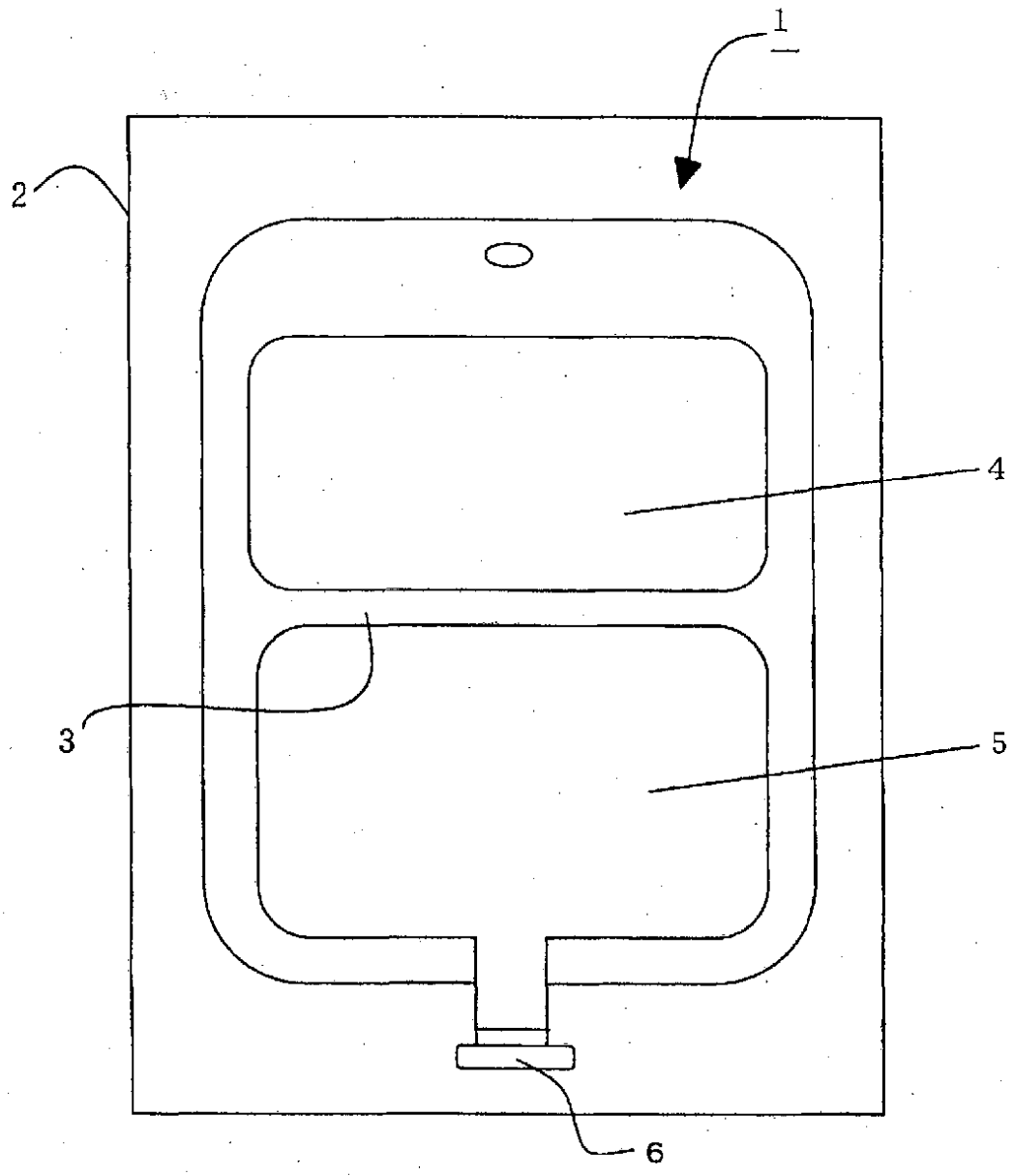
Fig. 1