

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 420**

51 Int. Cl.:

**A61J 1/10** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61J 1/20** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2007 E 07830562 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2080501**

54 Título: **Envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto**

30 Prioridad:

**27.10.2006 JP 2006293009**

**27.10.2006 JP 2006293010**

**27.10.2006 JP 2006293011**

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

**19.08.2015**

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;  
TATEISHI, ISAMU;  
MORI, HITOSHI y  
MORIMOTO, YASUSHI**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

**ES 2 543 420 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**

Envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un envase que contiene una solución de fármaco con un contenido reducido de oxígeno disuelto.

**10 Técnica anterior**

La nutrición de un paciente que tiene escasa ingesta oral típicamente se consigue por administración intravenosa de una solución en infusión que contiene un sacárido, aminoácidos, vitaminas, electrolitos, una emulsión de grasa, elementos metálicos micronutrientes y similares. Los aminoácidos y las vitaminas contenidas en la solución de infusión son susceptibles de oxidación. Adicionalmente, una resina de poliolefina, que se conoce bien como un material para el recipiente de infusión, es permeable al oxígeno. Por lo tanto, la solución de infusión experimenta la oxidación de los componentes susceptibles de oxidación, tales como los aminoácidos y las vitaminas, durante el almacenamiento de la misma.

Para almacenar de forma estable la solución de infusión que contiene los componentes susceptibles de oxidación, el Documento de Patente 1 propone un recipiente para la solución de infusión envasado, que incluye un recipiente médico primario permeable a gas que contiene una solución de infusión de una solución acuosa que contiene aminoácido, y un recipiente de envase secundario sustancialmente impermeable a oxígeno que contiene el recipiente médico primario que contiene la solución de infusión junto con un aceptor de oxígeno. Adicionalmente, el Documento de Patente 2 propone una película para un recipiente para fármaco, que incluye una película de plástico y una película de compuesto inorgánico formada sobre al menos una superficie de la película de plástico, y tiene una permeabilidad al oxígeno no mayor de  $1 \text{ cc/m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , una permeabilidad al vapor de agua no mayor de  $1 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , una transmitancia de luz no menor del 80 % y un valor b no mayor de 5.

Adicionalmente, el Documento de Patente 3 desvela un recipiente envasado que incluye: un recipiente para solución de infusión que sirve como barrera para gas de una resina que incluye una pared de recipiente flexible que tiene al menos un puerto de salida y que está compuesta de una película multicapa que incluye una capa interna, una capa intermedia de alcohol polivinílico y una capa externa, siendo la capa más interna una capa de poliolefina que tiene un espesor de 50 a 800  $\mu\text{m}$ , estando dispuesta la capa externa de manera que la permeabilidad al vapor de agua  $S_o$  de la misma ( $\text{g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de 40 °C a una humedad del 90 % HR) no sea menor que dos veces la permeabilidad al vapor de agua  $S_i$  de la capa interna ( $\text{g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de 40 °C y una humedad del 90 % HR); y un envase que contiene el recipiente para solución de infusión junto con un agente desecante. Con esta disposición, el vapor de agua se expulsa rápidamente de la capa externa del recipiente de infusión. Por lo tanto, los contenidos del vapor de agua de la capa externa y la capa de alcohol polivinílico contiguas entre sí pueden reducirse mediante el agente desecante proporcionado fuera del recipiente después de un proceso de esterilización en autoclave. Como resultado, la propiedad de barrera para gas de la capa de alcohol polivinílico se recupera casi completamente en 24 horas. Adicionalmente, el vapor de agua transmitido a través de la capa más interna desde el interior del recipiente para solución de infusión que alcanza la capa de alcohol polivinílico se expulsa rápidamente de la capa de alcohol polivinílico a través de la capa externa. Por lo tanto, no se deteriora la propiedad de barrera para gas de la capa de alcohol polivinílico.

Documento de Patente 1: JP-A-SH063 (1988)-275346

Documento de Patente 2: JP-A-HEI11 (1999)-285520

Documento de Patente 3: JP-A-HEI10 (1998)-80464

Documento de Patente 4: el documento US 6 398 771 B1 desvela un recipiente transparente flexible para el almacenamiento de agentes administrables por vía parenteral sensibles al oxígeno que comprende un recipiente primario interno encerrado en una envoltura externa sustancialmente impermeable al oxígeno con un absorbedor de oxígeno capaz de consumir esencialmente todo el oxígeno residual después de sellar la envoltura externa, y durante un periodo suficiente también para que el oxígeno penetre en dicha envoltura. El recipiente interno se fabrica de un material polimérico flexible que contiene polipropileno compatible con los agentes lipófilos capaces de formar sellos tanto permanentes como desprendibles, mientras que la envoltura se fabrica de un material polimérico multicapa flexible sustancialmente impermeable al agua que comprende una primera película polimérica sustancialmente impermeable al agua externa con capacidad de formación de barrera para el oxígeno, ensamblada con una segunda película polimérica interna con una capacidad de formación de barrera para el oxígeno complementaria.

**60 Divulgación de la invención****Problemas que debe resolver la invención**

65 Cuando el recipiente primario del recipiente para solución de infusión envasado es permeable al oxígeno como se desvela en el Documento de Patente 1, es imposible evitar la degradación oxidativa de la solución de infusión en el

recipiente primario cuando el recipiente primario se deja reposar después de romper el sello del recipiente secundario. Además, cuando se inyecta otro fármaco en el recipiente primario, la proliferación de bacterias que entran de forma inadvertida en el recipiente primario se promueve por el oxígeno que ha penetrado en el recipiente primario desde el exterior.

5 La película para el recipiente para fármaco desvelada en el Documento de Patente 2 tiene una excelente propiedad de barrera para el oxígeno. Por lo tanto, cuando el oxígeno está presente en un espacio de cabeza del recipiente o se disuelve una cantidad mayor de oxígeno en la solución de fármaco sellada en el recipiente, es imposible evitar la degradación oxidativa de la solución de fármaco y la proliferación de bacterias aerobias. Un proceso para reducir la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco antes de sellar el recipiente y un proceso para sustituir el oxígeno presente en el espacio de cabeza con un gas inerte tal como nitrógeno son problemáticos, conduciendo desventajosamente a mayores costes. Adicionalmente, la película para el recipiente para fármaco tiene una flexibilidad insuficiente. Por lo tanto, hay posibilidad de que ocurran picaduras en la película debido a un impacto aplicado a la película, por ejemplo durante el transporte del recipiente para fármaco.

15 En el caso del recipiente para solución de infusión desvelado en el Documento de Patente 3, como se ha descrito anteriormente, la cantidad de vapor de agua contenido en la capa de alcohol polivinílico se reduce por el agente desecante proporcionado fuera del recipiente, de manera que puede mantenerse la propiedad de barrera para gas de la capa de alcohol polivinílico. Sin embargo, no se considera el oxígeno restante en el recipiente para infusión después del proceso de esterilización en autoclave. Por lo tanto, es imposible evitar la degradación oxidativa de la solución de fármaco y la proliferación de las bacterias aerobias que puede ocurrir debido al oxígeno restante en el recipiente para la solución de infusión.

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar una solución de fármaco que tenga un contenido reducido de oxígeno disuelto, y que sea menos susceptible a la degradación oxidativa y altamente estable con el tiempo, y proporcionar un método de producción para la misma.

25 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un envase que contiene una solución de fármaco que sea capaz de mantener el contenido de oxígeno disuelto de una solución de fármaco a un nivel reducido y suprimir la degradación oxidativa de la solución de fármaco, y que sea altamente estable con el tiempo.

**Medios para resolver los problemas**

35 De acuerdo con la presente invención para conseguir los objetos mencionados anteriormente, se proporciona una solución de fármaco con un contenido de oxígeno disuelto o reducido, estando contenida y sellada la solución de fármaco en un recipiente para solución de fármaco formado de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después de un proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR, habiéndose sometido la solución de fármaco al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, teniendo la solución de fármaco una concentración de oxígeno disuelto no mayor de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

45 El recipiente para la solución de fármaco en el que está contenida y sellada la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto se forma del material de plástico que tiene una alta permeabilidad al oxígeno, es decir, una permeabilidad al oxígeno de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  o mayor (a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR) a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario baja, es decir, una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  o menor (a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR). Por lo tanto, un proceso para reducir la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco y la cantidad de oxígeno restante en el recipiente para solución de fármaco puede realizarse fuera del recipiente para solución de fármaco utilizando la mayor permeabilidad al oxígeno del material de plástico después de que el recipiente para solución de fármaco se someta al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente antes de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcance el nivel de estado estacionario. Utilizando el hecho de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico es muy baja después de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcance el nivel de estado estacionario, puede suprimirse un aumento en el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco. Adicionalmente, el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto puede mantenerse a un nivel muy bajo durante un largo periodo de tiempo, reduciendo el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco a no más de 2 ppm después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente o reduciendo preliminarmente el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco a no más de 2 ppm. Esto evita la degradación oxidativa de la solución de fármaco.

65 La solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto preferentemente se almacena en un entorno que tiene un medio de desoxidación después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con

agua caliente.

En este caso, el oxígeno disuelto en la solución de fármaco y el oxígeno restante en el recipiente para solución de fármaco pueden retirarse mediante el medio de desoxidación fuera del recipiente para solución de fármaco cuando el material de plástico del recipiente para solución de fármaco tiene una mayor permeabilidad al oxígeno después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente. Adicionalmente, es posible cambiar la permeabilidad al oxígeno del material de plástico del recipiente para solución de fármaco al nivel de estado estacionario mientras se evita la intrusión de oxígeno en el recipiente para solución de fármaco almacenando el recipiente para solución de fármaco en el entorno que tiene el medio de desoxidación.

La solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto preferentemente es una solución de fármaco susceptible a desoxidación y, más específicamente, incluye al menos una solución seleccionada del grupo que consiste en una solución que contiene aminoácido, una solución de sacárido que contiene vitamina y una solución que contiene vitamina liposoluble.

En la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, la solución que contiene aminoácido preferentemente contiene al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-metionina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-tirosina, L-arginina, L-histidina, L-alanina, L-prolina, L-serina, L-glicina, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico.

En la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, la solución de sacárido que contiene vitamina preferentemente contiene un sacárido, y una vitamina hidrosoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C, ácido fólico, niacina, biotina y un compuesto pantoténico.

En la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, la solución que contiene vitamina liposoluble preferentemente contiene al menos una vitamina liposoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

Un método de producción para una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto incluye las etapas de: cargar y sellar una solución de fármaco en un recipiente para solución de fármaco formado de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después de un proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y una humedad del 60 % HR, someter el recipiente para solución de fármaco a un proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente; y reducir la concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco a no más de 2 ppm almacenando el recipiente para solución de fármaco en un entorno que tiene un medio de desoxidación hasta que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario.

En el método de producción para la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, el recipiente para solución de fármaco en el que se carga y sella la solución de fármaco está compuesto del material de plástico que tiene una alta permeabilidad al oxígeno, es decir, una permeabilidad al oxígeno de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  o mayor (a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR) a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una baja permeabilidad al oxígeno en estado estacionario, es decir, una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  o menor (a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR). Por lo tanto, la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco y la cantidad de oxígeno que queda en el recipiente para solución de fármaco puede reducirse eficazmente fuera del recipiente para solución de fármaco almacenando el recipiente para solución de fármaco en el entorno que tiene un medio de desoxidación después de que el recipiente para solución de fármaco en el que la solución de fármaco se carga y sella se someta al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente antes de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcance el nivel de estado estacionario, es decir, cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico se mantiene más alta. Utilizando el hecho de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico es muy baja después de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcance el nivel de estado estacionario, puede suprimirse un aumento en el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco. De acuerdo con el método de producción para la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco cargada y sellada en el recipiente para solución de fármaco se reduce a un nivel muy bajo, es decir, 2 ppm o menor, y se mantiene al nivel muy bajo.

En el método de producción para la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, el entorno que tiene el medio de desoxidación preferentemente es un entorno cerrado en un envase externo provisto del medio de desoxidación y que tiene una propiedad de barrera para el oxígeno.

En este caso, el oxígeno disuelto en la solución de fármaco cargada y sellada en el recipiente para solución de fármaco y el oxígeno que queda en el recipiente para solución de fármaco pueden retirarse más eficazmente por el medio de desoxidación fuera del recipiente para solución de fármaco.

En el método de producción para la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, el medio de desoxidación preferentemente es un aceptor de oxígeno.

De acuerdo con la presente invención para conseguir los objetos mencionados anteriormente, un envase que contiene una solución de fármaco con un contenido reducido de oxígeno disuelto incluye un recipiente para solución de fármaco formado de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después de un proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR, y una solución de fármaco contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco. La solución de fármaco contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco se ha sometido al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y a un proceso de desoxidación para reducir la concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco a no más de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

En el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, el recipiente para solución de fármaco en el que está contenida y sellada la solución de fármaco se forma del material de plástico que tiene una alta permeabilidad al oxígeno, es decir, una permeabilidad al oxígeno de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  o mayor (a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR), a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una baja permeabilidad al oxígeno en estado estacionario, es decir, una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  o menor (a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR). Por lo tanto, un proceso para reducir la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco y la cantidad de oxígeno restante en el recipiente para solución de fármaco puede realizarse fuera del recipiente para solución de fármaco utilizando la mayor permeabilidad al oxígeno del material de plástico después de que el recipiente para solución de fármaco se someta al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente antes de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcance el nivel de estado estacionario. Utilizando el hecho de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico es muy baja después de que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcance el nivel de estado estacionario, puede suprimirse un aumento en el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco. Adicionalmente, el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco del envase que contiene una solución de fármaco puede mantenerse a un nivel muy bajo durante un largo periodo de tiempo reduciendo el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco del envase que contiene una solución de fármaco a no más de 2 ppm después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, o reduciendo preliminarmente el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco para que esté contenido en el recipiente para solución de fármaco a no más de 2 ppm. Esto evita la degradación oxidativa de la solución de fármaco.

El envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto inventivo preferentemente se almacena en un entorno que tiene un medio de desoxidación después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

En este caso, el oxígeno disuelto en la solución de fármaco y el oxígeno restante en el envase que contiene una solución de fármaco puede retirarse por el medio de desoxidación fuera del envase que contiene una solución de fármaco cuando el material de plástico del recipiente para solución de fármaco tiene una mayor permeabilidad al oxígeno después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente. Adicionalmente, es posible cambiar la permeabilidad al oxígeno del material de plástico del recipiente para solución de fármaco al nivel de estado estacionario mientras se evita la intrusión de oxígeno en el envase que contiene una solución de fármaco almacenando el envase que contiene una solución de fármaco en el entorno que tiene el medio de desoxidación.

En el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto de acuerdo con la presente invención, la solución de fármaco preferentemente es una solución de fármaco susceptible de oxidación y, más específicamente, incluye al menos una solución seleccionada del grupo que consiste en una solución que contiene aminoácido, una solución de sacárido que contiene vitamina y una solución que contiene vitamina liposoluble.

En el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto de acuerdo con la presente invención, el recipiente para solución de fármaco preferentemente incluye una pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por una división removible. Una solución que contiene aminoácidos está contenida en una de las porciones del recipiente, y una solución de sacárido está contenida en otra de las porciones del recipiente.

En el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto de acuerdo con la presente invención, el recipiente para solución de fármaco preferentemente incluye una pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por una división removible, y una de las porciones del recipiente es una pequeña bolsa proporcionada en otra de las porciones del recipiente.

En este caso, una solución que contiene vitamina liposoluble o una emulsión de grasa está contenida preferentemente en la pequeña bolsa. Como alternativa, la pequeña bolsa puede estar dividida en dos compartimentos. Una solución que contiene vitamina liposoluble está contenida en uno de los dos compartimentos, y una solución de fármaco de elemento metálico micronutriente está contenida en el otro compartimento.

En el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto de acuerdo con la presente invención, la solución que contiene aminoácido preferentemente contiene al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L-leucina, L-iso-leucina, L-valina, L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-metionina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-tirosina, L-arginina, L-histidina, L-alanina, L-prolina, L-serina, L-glicina, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico.

La solución de sacárido que contiene vitamina preferentemente contiene un sacárido, y al menos una vitamina hidrosoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C, ácido fólico, niacina, biotina y un compuesto pantoténico.

La solución que contiene vitamina liposoluble preferentemente contiene al menos una vitamina liposoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

La solución de fármaco de elemento metálico micronutriente preferentemente contiene al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cinc, cobre, selenio, molibdeno, cobalto y cromo.

En el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto de acuerdo con la presente invención, la pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por la división removible preferentemente incluye dos porciones de recipiente dispuestas en relación opuesta en lados opuestos de la división removible, y una pequeña bolsa dispuesta en una de las dos porciones del recipiente. La pequeña bolsa está dividida adicionalmente en dos compartimentos. Una solución que contiene aminoácido contiene al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L-leucina, L-iso-leucina, L-valina, L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-metionina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-tirosina, L-arginina, L-histidina, L-alanina, L-prolina, L-serina, L-glicina, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico está contenida en una de las porciones del recipiente y una solución de sacárido que contiene vitamina que contiene un sacárido y al menos una vitamina hidrosoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C, ácido fólico, niacina, biotina y un compuesto pantoténico está contenida en la otra porción del recipiente. Una solución que contiene vitamina liposoluble que contiene al menos una vitamina liposoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K está contenida en uno de los compartimentos de la pequeña bolsa, y una solución de fármaco de elemento metálico micronutriente que contiene al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cinc, cobre, selenio, molibdeno, cobalto y cromo está contenida en el otro compartimento de la pequeña bolsa.

En este caso, una mezcla de solución obtenida mezclando las soluciones contenidas en las dos porciones del recipiente y los dos compartimentos preferentemente contiene de 0,4 a 20,0 g/l de L-leucina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-iso-leucina, de 0,1 a 16,0 g/l de L-valina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-lisina, de 0,1 a 8,0 g/l de L-treonina, de 0,04 a 3,0 g/l de L-triptófano, de 0,1 a 8,0 g/l de L-metionina, de 0,01 a 2,0 g/l de L-cisteína, de 0,2 a 12,0 g/l de L-fenilalanina, de 0,01 a 2 g/l de L-tirosina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-arginina, de 0,1 a 8,0 g/l de L-histidina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-alanina, de 0,1 a 10,0 g/l de L-prolina, de 0,1 a 6,0 g/l de L-serina, de 0,1 a 12,0 g/l de L-glicina, de 0,01 a 4,0 g/l de ácido L-aspártico, de 0 a 6,0 g/l de ácido L-glutámico, de 20 a 800 g/l de glucosa, de 400 a 6500 IU/l de vitamina A, de 0,5 a 10,0 µg/l de colecalciferol como vitamina D, de 1,0 a 20,0 mg/l de acetato de tocoferol como vitamina E, de 0,2 a 4,0 mg/l de fitonadiona como vitamina K, de 0,4 a 30,0 mg/l de clorhidrato de tiamina como vitamina B<sub>1</sub>, de 0,5 a 6,0 mg/l de riboflavina como vitamina B<sub>2</sub>, de 0,5 a 8,0 mg/l de clorhidrato de piridoxina como vitamina B<sub>6</sub>, de 0,5 a 50,0 µg/l de cianocobalamina como vitamina B<sub>12</sub>, de 5,0 a 80,0 mg/l de nicotinamida como un compuesto nicotínico, de 1,5 a 35,0 mg/l de ácido pantoténico como un compuesto pantoténico, de 50 a 800 µg/l de ácido fólico, de 12 a 200 mg/l de ácido ascórbico como vitamina C, de 5 a 120 µg/l de biotina, de 10 a 160 mEq/l de iones sodio, de 1 a 40 mEq/l de iones magnesio, de 5 a 80 mEq/l de iones potasio, de 1 a 40 mEq/l de iones calcio, de 10 a 160 mEq/l de iones cloruro, de 0 a 5 mEq/l de iones yoduro y de 1 a 40 mmol/l de iones fosfato.

### Efectos de la invención

El contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto puede mantenerse a un nivel muy bajo. Por lo tanto, es posible suprimir la degradación oxidativa de la solución de fármaco y mantener la solución de fármaco altamente estable con el tiempo.

El método de producción para la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto permite una producción eficiente de la solución de fármaco que tiene un contenido de oxígeno disuelto que está reducido a un nivel muy bajo y que se mantiene a un nivel muy bajo durante un largo periodo de tiempo. Esto hace posible suprimir la degradación oxidativa de la solución de fármaco cargada y sellada en el recipiente para solución de fármaco durante un largo periodo de tiempo y mantener la solución de fármaco altamente estable con el tiempo.

En el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno y disuelto de acuerdo con la presente invención, el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco puede mantenerse a un nivel muy bajo. Por lo tanto, el envase que contiene una solución de fármaco es capaz de suprimir la degradación oxidativa de la solución de fármaco durante un largo periodo de tiempo, y es altamente estable con el tiempo.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista en sección esquemática que ilustra un material de plástico ejemplar que se empleará para la formación de un recipiente para solución de fármaco.

La Figura 2 es una vista en sección esquemática que ilustra otro material de plástico ejemplar que se empleará para la formación del recipiente para solución de fármaco.

La Figura 3 es una vista en sección esquemática que ilustra otro material de plástico ejemplar más que se empleará para la formación de un recipiente para solución de fármaco.

5 La Figura 4 es una vista frontal que ilustra un recipiente para solución de fármaco ejemplar.

La Figura 5 es una vista frontal que ilustra otro recipiente para solución de fármaco ejemplar.

### Descripción de los caracteres de referencia

10 10: recipiente para solución de fármaco, 12: porción de recipiente, 15: recipiente para solución de fármaco, 18: división removible (porción débilmente sellada), 19: primera porción del recipiente, 20: segunda porción del recipiente, 21: pequeña bolsa, 22: división removible (porción periférica débilmente sellada), 24: división removible (porción débilmente sellada), 25: compartimento, 26: compartimento.

### 15 Realizaciones de la invención

Una solución de fármaco con un contenido reducido de oxígeno disuelto se caracteriza por que la solución de fármaco está contenida y sellada en un recipiente para solución de fármaco formado de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después de un proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR, por que la solución de fármaco se ha sometido al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, y por que la solución de fármaco tiene una concentración de oxígeno disuelto no mayor de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

30 Cualquiera de los diversos tipos de soluciones de fármaco puede estar contenido y sellado como la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno y disuelto en el recipiente para solución de fármaco. Particularmente, se prefiere una solución de fármaco que contiene un fármaco fácilmente oxidable (fármaco susceptible de oxidación). El recipiente para solución de fármaco que contiene la solución de fármaco con contenido de oxígeno y disuelto reducido es capaz de evitar la intrusión de oxígeno en el interior desde el exterior. Por lo tanto, incluso si la solución de fármaco contiene el fármaco susceptible de oxidación, la solución de fármaco contenida en el recipiente para solución de fármaco puede almacenarse de forma estable con el tiempo.

35 El fármaco susceptible de oxidación puede ser cualquiera de los diversos tipos de componentes susceptibles de oxidación que contienen los fármacos. Los ejemplos de componentes susceptibles de oxidación incluyen aminoácidos y vitaminas.

40 Los ejemplos de los aminoácidos incluyen los denominados aminoácidos esenciales y otros aminoácidos y sales, ésteres y compuestos N-acilados de estos aminoácidos. Los ejemplos específicos de los aminoácidos incluyen L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-metionina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-tirosina, L-arginina, L-histidina, L-alanina, L-prolina, L-serina, L-glicina, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico. Estos aminoácidos pueden estar en forma de sales de ácido inorgánico tal como clorhidrato de L-arginina, clorhidrato de L-cisteína, clorhidrato de L-glutámico, clorhidrato de L-histidina y clorhidrato de L-lisina, sales de ácido orgánico tales como acetato de L-lisina y malato de L-lisina, ésteres tales como éster metílico de L-tirosina, éster metílico de L-metionina y éster etílico de L-metionina, compuestos N-sustituidos tales como N-acetil-L-cisteína, N-acetil-L-triptófano y N-acetil-L-prolina y dipéptidos tales como L-tirosil-L-tirosina, L-alanil-L-tirosina, L-arginil-L-tirosina y L-tirosil-L-arginina. Estos aminoácidos pueden estar contenidos ya sea en solitario o en combinación con la solución de fármaco.

50 La vitamina puede ser cualquiera de los diversos tipos de vitaminas. Los ejemplos específicos de las vitaminas incluyen vitaminas liposolubles tales como vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K y vitaminas hidrosolubles tales como vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C, ácido fólico, niacina (compuestos nicotínicos), biotina (vitamina H) y compuestos pantoténicos.

55 Los ejemplos de vitamina A incluyen retinol, retinal, ácido retinoico y ésteres de retinol (por ejemplo palmitato de retinol y acetato de retinol), entre los cuales se prefiere el palmitato de retinol. Los ejemplos de vitamina D incluyen vitamina D<sub>1</sub>, vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y vitamina D<sub>3</sub> (colocalciferol) formas activas (derivados de hidroxilo) de estos compuestos, entre los cuales se prefiere el colecalciferol. Los ejemplos de vitamina E incluyen  $\alpha$ -tocoferol, B-tocoferol,  $\gamma$ -tocoferol, d-tocoferol,  $\alpha$ -tocotrienol,  $\beta$ -tocotrienol,  $\gamma$ -tocotrienol y d-tocotrienol, y ésteres de estos compuestos (por ejemplo acetatos y succinatos de estos compuestos), entre los cuales se prefiere el acetato de tocoferol. Los ejemplos de vitamina K incluyen vitamina K<sub>1</sub> (filoquinona o fitonadiona (nombre genérico)), vitamina K<sub>2</sub> (menaquinona) y vitamina K<sub>3</sub> (menadiona) entre las cuales se prefiere la fitonadiona.

65 Los ejemplos de vitamina B<sub>1</sub> incluyen tiamina y derivados de tiamina (por ejemplo, clorhidrato de tiamina, prosultiamina y octotiamina), entre los que se prefiere clorhidrato de tiamina. Los ejemplos de vitamina B<sub>2</sub> incluyen

- riboflavina, fosfato de riboflavina (éster fosfórico de riboflavina) y su sal sódica, mononucleótidos de flavina y dinucleótido de adenina flavina, entre los cuales se prefiere el fosfato de riboflavina. Los ejemplos de vitamina B<sub>6</sub> incluyen piridoxal, piridoxina, piridoxamina y clorhidrato de piridoxina, entre los que se prefiere el clorhidrato de piridoxina. Un ejemplo de vitamina B<sub>12</sub> es cianocobalamina. Los ejemplos de vitamina C incluyen ácido ascórbico y ascorbato sódico, entre los que se prefiere ácido ascórbico. Los ejemplos de niacina incluyen ácido nicotínico y nicotinamida. Los ejemplos de los compuestos pantoténicos incluyen ácido pantoténico, una sal de calcio de ácido pantoténico y pantenol obtenido por reducción de ácido pantoténico, entre los que se prefiere pantenol. Los ejemplos de vitamina P incluyen flavonoides.
- Las vitaminas mencionadas anteriormente pueden estar contenidas ya sea en solitario o en combinación en la solución de fármaco. Las vitaminas hidrosolubles pueden usarse, ya sea en solitario o en combinación, mezcladas con una solución de fármaco que contiene aminoácido o una solución de fármaco que contiene sacárido. Los ejemplos específicos de la solución de fármaco que contiene un fármaco susceptible de oxidación incluyen una solución que contiene aminoácido, una solución de sacárido que contiene vitaminas (una solución de sacárido que contiene vitamina), y una solución que contiene vitamina liposoluble.
- La solución que contiene aminoácido puede ser una solución de fármaco que contiene los aminoácidos ejemplares mencionados anteriormente ya sea en solitario o en combinación. La solución que contiene aminoácido puede contener adicionalmente, por ejemplo, un electrolito y una vitamina hidrosoluble como componentes opcionales.
- Los ejemplos de la vitamina hidrosoluble que estará contenida en la solución que contiene aminoácido incluyen las vitaminas hidrosolubles ejemplares entre las que se prefieren nicotinamida y ácido fólico. Estas vitaminas hidrosolubles pueden estar contenidas ya sea en solitario o en combinación con la solución que contiene aminoácido. Estas vitaminas hidrosolubles pueden coexistir de forma estable con el aminoácido.
- Los ejemplos del electrolito que estará contenido en la solución que contiene aminoácido incluyen sales hidrosolubles que suministran iones tales como iones sodio (Na<sup>+</sup>), iones magnesio (Mg<sup>2+</sup>), iones potasio (K<sup>+</sup>), iones calcio (Ca<sup>2+</sup>), iones cloruro (Cl<sup>-</sup>), iones yoduro (I<sup>-</sup>), iones fosfato (más específicamente, iones fosfato de hidrógeno (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>), o iones fosfato de dihidrógeno (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>)) e iones glicerofosfato (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>PO<sub>3</sub><sup>2-</sup>). Estos electrolitos pueden coexistir de forma estable con el aminoácido.
- Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión sodio incluyen cloruro de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, glicerofosfato de sodio y sulfato de sodio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión magnesio incluyen sulfato de magnesio, cloruro de magnesio y acetato de magnesio, entre los cuales se prefiere el sulfato de magnesio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión potasio incluyen cloruro de potasio, yoduro de potasio, acetato de potasio, citrato de potasio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, glicerofosfato de potasio, sulfato de potasio y lactato de potasio, entre los que se prefiere el acetato de potasio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión calcio incluyen cloruro de calcio, gluconato de calcio, pantotenato de calcio, lactato de calcio y acetato de calcio, entre los que se prefiere cloruro de calcio.
- Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión cloruro incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio y cloruro de calcio, entre los que se prefiere el cloruro de calcio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión yoduro incluyen yoduro de sodio, yoduro de magnesio, yoduro de potasio y yoduro de calcio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión fosfato incluyen dihidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio, hidrogeno fosfato de magnesio, dihidrogenofosfato de magnesio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, hidrogenofosfato de calcio y dihidrogenofosfato de calcio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión glicerofosfato incluyen glicerofosfato de sodio, glicerofosfato de potasio y glicerofosfato de calcio.
- No se prefiere que la sal que contiene ión calcio hidrosoluble y la sal que contiene ión fosfato hidrosoluble coexistan como electrolitos en la solución que contiene aminoácido. Cuando los iones calcio e iones fosfato se administran simultáneamente, se prefiere que el recipiente multicámara que tiene dos o más porciones de recipiente se use como el recipiente para la solución de fármaco, y al menos uno de la sal que contiene ión calcio hidrosoluble y la sal que contiene ión fosfato hidrosoluble está contenido en una porción del recipiente en la que está ausente la solución que contiene aminoácido.
- La solución que contiene aminoácido puede contener adicionalmente, por ejemplo, un antioxidante y un agente de ajuste del pH. Un ejemplo del antioxidante es hidrogenosulfito sódico. Los ejemplos del agente para ajustar el pH incluyen ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico y ácido cítrico y álcalis tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico. Cualquiera de estos ácidos y álcalis, cada uno de los cuales sirve como un agente para el ajuste del pH, puede combinarse en forma de una sal hidrosoluble del mismo como la fuente de suministro del ión de electrolito en la solución que contiene aminoácido.
- El pH de la solución que contiene aminoácido se ajusta preferentemente de 2,5 a 10, más preferentemente de 5 a 8, por ejemplo usando apropiadamente el agente de ajuste del pH.

Cuando la solución que contiene aminoácido se almacena en forma de una mezcla con una solución de sacárido, la estabilidad de la mezcla es susceptible de deteriorarse con el tiempo. Por lo tanto, cuando la solución que contiene aminoácido y la solución de sacárido se administran simultáneamente, se prefiere el uso del recipiente multicámara que tiene dos o más porciones de recipiente, y la solución que contiene aminoácido y la solución de sacárido están contenidas por separado en el recipiente.

Un ejemplo de la solución de sacárido que contiene vitamina es una solución de fármaco que contiene un sacárido y una vitamina hidrosoluble.

El sacárido que va a estar contenido en la solución de sacárido que contiene vitamina no está particularmente limitado pero puede usarse cualquiera de los sacáridos usados convencionalmente para diversos tipos de soluciones de infusión. Los ejemplos de los sacáridos incluyen monosacáridos tales como glucosa, fructosa y galactosa, disacáridos tales como maltosa, lactosa y sacarosa, entre los que se prefiere glucosa. Estos sacáridos pueden usarse ya sea en solitario o en combinación.

Los ejemplos de la vitamina hidrosoluble que va a estar contenida en la solución de sacárido que contiene vitamina incluyen las vitaminas hidrosolubles ejemplares, que pueden estar contenidas ya sea en solitario o en combinación en la solución. Cada una de estas vitaminas hidrosolubles coexisten de forma estable con la solución de sacárido.

La solución de sacárido que contiene vitamina puede contener un electrolito como un componente opcional.

Los ejemplos del electrolito que estará contenido en la solución de sacárido que contiene vitamina incluyen sales hidrosolubles capaces de suministrar iones tales como iones sodio, iones magnesio, iones potasio, iones calcio, iones cloruro, iones yoduro, iones fosfato, iones glicerosfosfato. Estos electrolitos pueden estar contenidos ya sea en solitario o en combinación en la solución. Cada uno de estos electrolitos coexiste de forma estable con la solución de sacárido.

Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión sodio incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido, entre los que se prefieren cloruro de sodio y lactato de sodio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión magnesio incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de potasio incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido, entre los que se prefieren cloruro de potasio, yoduro de potasio y dihidrogenofosfato de potasio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión calcio incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido.

Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión cloruro incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido, entre los que se prefieren cloruro de sodio y cloruro de potasio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión yoduro incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido, entre los que se prefiere yoduro potásico. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión fosfato incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido, entre los que se prefiere dihidrogenofosfato de potasio. Los ejemplos de una sal hidrosoluble como una fuente de suministro de ión glicerosfosfato incluyen aquellos que están contenidos en la solución que contiene aminoácido.

La solución de sacárido que contiene vitamina puede contener adicionalmente, por ejemplo, un agente de ajuste del pH, un alcohol de sacárido y glicerina.

Los ejemplos de agente de ajuste del pH incluyen aquellos descritos anteriormente. Cada uno de cualquiera de estos ácidos y álcalis que sirve como agente de ajuste del pH pueden combinarse en forma de una sal hidrosoluble del mismo como la fuente de suministro de ión de electrolito en la solución de sacárido que contiene vitamina.

Los ejemplos de alcohol de sacárido incluyen sorbitol, xilitol, maltitol, paratinit, lactitol y eritritol.

El pH de la solución de sacárido que contiene vitamina se ajusta preferentemente a 2 a 6, más preferentemente de 2,5 a 5, por ejemplo usando apropiadamente el agente de ajuste del pH.

Aunque la solución de sacárido que contiene vitamina se emplea como la solución de fármaco que contiene el fármaco susceptible de oxidación a modo de ejemplo en la descripción anterior, no es esencial mezclar el sacárido con la vitamina. Por ejemplo, la solución de fármaco puede contener el sacárido en solitario o puede contener el sacárido y el electrolito.

La solución que contiene sacárido (solución de sacárido) es susceptible de resultar inestable con el tiempo si se almacena en forma de una mezcla con la solución que contiene aminoácido. Por lo tanto, cuando se administran simultáneamente el sacárido y la solución que contiene aminoácido, por ejemplo, se usa un recipiente multicámara que tiene dos o más porciones de recipiente como el recipiente para la solución de fármaco, y el sacárido y la solución que contiene aminoácido están contenidos por separado en el recipiente.

La solución que contiene vitamina liposoluble contiene las vitaminas liposolubles ejemplares mencionadas anteriormente ya sea en solitario o en combinación. La solución que contiene vitamina liposoluble puede contener vitamina B<sub>2</sub>.

La solución que contiene vitamina liposoluble puede contener un tensioactivo como un componente opcional para solubilizar la vitamina liposoluble en un medio acuoso. Cuando la vitamina liposoluble está contenida junto con el tensioactivo en el medio acuoso, una vitamina hidrosoluble puede estar contenida adicionalmente el medio acuoso según se requiera.

- 5 Los ejemplos del tensioactivo incluyen ésteres de sorbitano de ácidos grasos (más específicamente, polisorbato) que son tensioactivos no iónicos.

Los ejemplos de la vitamina hidrosoluble incluyen las vitaminas hidrosolubles ejemplares mencionadas anteriormente.

- 10 La vitamina liposoluble generalmente tiene una pobre dispersabilidad en la solución que contiene aminoácido y la solución de sacárido. Además, cuando la vitamina liposoluble está almacenada en forma de una mezcla con la solución que contiene aminoácido o la solución de sacárido, la mezcla es susceptible de resultar inestable con el tiempo. Por lo tanto, cuando la solución que contiene vitamina liposoluble y la solución que contiene aminoácido o la solución de sacárido se administran simultáneamente, por ejemplo, se usa un recipiente multicámara que incluye dos o más porciones de recipiente como el recipiente para solución de fármaco, y la solución que contiene vitamina está contenida por separado de la solución que contiene aminoácido o la solución de sacárido en el recipiente.

- 20 En una realización preferida de la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, la solución que contiene aminoácido, la solución de sacárido que contiene vitamina y la solución que contiene vitamina liposoluble están contenidas por separado en un recipiente multicámara que incluye al menos tres porciones de recipiente. En esta realización, las cantidades del aminoácido, el sacárido, la vitamina y el electrolito no están particularmente limitadas sino que preferentemente caen todas dentro de los siguientes intervalos basados en la cantidad de solución de fármaco global después de que los fármacos en las porciones de recipiente respectivas se mezclen juntas para administración intravenosa o similar. A continuación, cada una de las cantidades de los aminoácidos están representadas por un equivalente de aminoácido libre.

#### Aminoácidos

- 30 L-leucina: de 0,4 a 20,0 g/l, preferentemente de 0,8 a 10,0 g/l  
 L-isoleucina: de 0,2 a 14,0 g/l, preferentemente de 0,4 a 7,0 g/l  
 L-valina: de 0,1 a 16,0 g/l, preferentemente de 0,3 a 8,0 g/l  
 L-lisina: de 0,2 a 14,0 g/l, preferentemente de 0,5 a 7,0 g/l  
 L-treonina: de 0,1 a 8,0 g/l, preferentemente de 0,3 a 4,0 g/l  
 35 L-triptófano: de 0,04 a 3,0 g/l, preferentemente de 0,08 a 1,5 g/l  
 L-metionina: de 0,1 a 8,0 g/l, preferentemente de 0,2 a 4,0 g/l  
 L-cisteína: de 0,01 a 2,0 g/l, preferentemente de 0,03 a 1,0 g/l  
 L-fenilalanina: de 0,2 a 12,0 g/l, preferentemente de 0,4 a 6,0 g/l  
 L-tirosina: de 0,01 a 2 g/l, preferentemente de 0,02 a 1,0 g/l  
 40 L-arginina: de 0,2 a 14,0 g/l, preferentemente de 0,5 a 7,0 g/l  
 L-histidina: de 0,1 a 8,0 g/l, preferentemente de 0,3 a 4,0 g/l  
 L-alanina: de 0,2 a 14,0 g/l, preferentemente de 0,4 a 7,0 g/l  
 L-prolina: de 0,1 a 10,0 g/l, preferentemente de 0,2 a 5,0 g/l  
 L-serina: de 0,1 a 6,0 g/l, preferentemente de 0,2 a 3,0 g/l  
 L-glicina: de 0,1 a 12,0 g/l, preferentemente de 0,3 a 6,0 g/l  
 45 Ácido L-aspártico: de 0,01 a 4,0 g/l, preferentemente de 0,03 a 2,0 g/l  
 Ácido L-glutámico: de 0 a 6,0 g/l, preferentemente de 0,1 a 3,0 g/l

#### Sacárido

- 50 Glucosa: de 20 a 800 g/l, preferentemente de 50 a 400 g/l

#### Vitaminas

- 55 Vitamina A: de 400 a 6500 IU/l, preferentemente de 800 a 6500 IU/l, más preferentemente aproximadamente 800 a aproximadamente 4000 IU/l  
 Vitamina D: de 0,5 a 10,0 µg/l, preferentemente de 1,0 a 10,0 µg/l, más preferentemente de 1,0 a 6,0 µg/l en forma de colecalciferol  
 Vitamina E: de 1,0 a 20,0 mg/l, preferentemente de 2,5 a 20,0 mg/l, más preferentemente de 2,5 a 12,0 mg/l en forma de acetato de tocoferol  
 60 Vitamina K: de 0,2 a 4,0 mg/l, preferentemente de 0,5 a 4,0 mg/l, más preferentemente de 0,5 a 2,5 mg/l en forma de fitonadiona  
 Vitamina B<sub>1</sub>: de 0,4 a 30,0 mg/l, preferentemente de 0,8 a 30,0 mg/l, más preferentemente de 1,0 a 5,0 mg/l en forma de clorhidrato de tiamina  
 Vitamina B<sub>2</sub>: de 0,5 a 6,0 mg/l, preferentemente de 1,0 a 6,0 mg/l, más preferentemente de 1,0 a 4,0 mg/l en forma de riboflavina  
 65 Vitamina B<sub>6</sub>: de 0,5 a 8,0 mg/l, preferentemente de 1,0 a 8,0 mg/l, más preferentemente de 1,0 a 5,0 mg/l en forma

de clorhidrato de piridoxina

Vitamina B<sub>12</sub>: de 0,5 a 50,0 µg/l, preferentemente de 1,0 a 20,0 µg/l, más preferentemente de 1,0 a 10,0 µg/l, en forma de cianocobalamina

5 Compuesto nicotínico: de 5,0 a 80,0 mg/l, preferentemente de 10,0 a 80,0 mg/l, más preferentemente de 10,0 a 50,0 mg/l en forma de nicotinamida

Compuesto pantoténico: de 1,5 a 35,0 mg/l, preferentemente de 3,0 a 30,0 mg/l en forma de ácido pantoténico

Ácido fólico: de 50 a 800 µg/l, preferentemente de 100 a 800 µg/l, más preferentemente de 100 a 120 µg/l

Vitamina C: de 12 a 200 mg/l, preferentemente de 25 a 200 mg/l, más preferentemente de 25 a 120 mg/l en forma de ácido ascórbico

10 Biotina: de 5 a 120 µg/l, preferentemente de 15 a 120 µg/l, más preferentemente de 15 a 70 µg/l.

### Electrolitos

15 Iones sodio: de 10 a 160 mEq/l, preferentemente de 20 a 80 mEq/l

Iones magnesio: de 1 a 40 mEq/l, preferentemente de 2 a 20 mEq/l

Iones potasio: de 5 a 80 mEq/l, preferentemente de 10 a 40 mEq/l

Iones calcio: de 1 a 40 mEq/l, preferentemente de 2 a 20 mEq/l

Iones cloruro: de 10 a 160 mEq/l, preferentemente de 20 a 80 mEq/l

20 Iones yoduro: de 0 a 5 mEq/l, preferentemente de 0,2 a 5 mEq/l

Iones fosfato: de 1 a 40 mmol/l, preferentemente de 2 a 20 mmol/l

Una emulsión de grasa puede combinarse en la solución de fármacos según se requiera, y estar contenida junto con la solución en el recipiente para solución de fármaco.

25 La emulsión de grasa puede ser cualquiera de las diversas emulsiones de grasa conocidas. Estas emulsiones de grasa pueden estar contenidas ya sea en solitario o en combinación en la solución de fármaco.

Las grasas y aceites ejemplares para la emulsión de grasa incluyen aquellas empleadas convencionalmente para la emulsión de grasa. Los ejemplos específicos de las grasas y aceites incluyen aceites vegetales tales como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de albahaca japonesa, aceite de semilla de sésamo y aceite de pescado tal como aceite de hígado de bacalao. Estos

30 aceites pueden usarse ya sea en solitario o en combinación. Los ejemplos de un emulsionante de grasa que se usará para la preparación de la emulsión de grasa incluyen emulsionantes empleados convencionalmente para preparaciones farmacéuticas tales como una emulsión de grasa. Los ejemplos específicos del emulsionante incluyen fosfolípidos de huevo y fosfolípidos de semilla de soja. Estos emulsionantes pueden usarse en solitario o en

35 combinación.

El recipiente para solución de fármaco en el que está contenida y sellada la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto se forma de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de 200 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del

40 proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de 100 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR.

El recipiente para solución de fármaco preferentemente es un recipiente que es flexible o blando tal como para poder deformarse de acuerdo con la cantidad de solución de fármaco que estará contenida en su interior, con el volumen de su espacio de cabeza minimizado, pero esta disposición no es limitativa.

45 La permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para la solución de fármaco no es menor de 200 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm, preferentemente no menor de 500 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm, más preferentemente no menor de 700 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

Si la permeabilidad al oxígeno a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente es menor que el intervalo mencionada anteriormente, es difícil retirar el oxígeno disuelto en la solución de fármaco o el oxígeno presente en el espacio de cabeza del recipiente para solución de fármaco después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, disminuyendo de esta manera el efecto de supresión de la oxidación de la solución de fármaco. El límite superior de la permeabilidad al oxígeno después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente no está particularmente limitado, aunque generalmente es de aproximadamente 1000 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm en consideración de las propiedades del material de plástico que se va a usar para la producción del recipiente para solución de fármaco.

50 Si la permeabilidad al oxígeno a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente es menor que el intervalo mencionada anteriormente, es difícil retirar el oxígeno disuelto en la solución de fármaco o el oxígeno presente en el espacio de cabeza del recipiente para solución de fármaco después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, disminuyendo de esta manera el efecto de supresión de la oxidación de la solución de fármaco. El límite superior de la permeabilidad al oxígeno después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente no está particularmente limitado, aunque generalmente es de aproximadamente 1000 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm en consideración de las propiedades del material de plástico que se va a usar para la producción del recipiente para solución de fármaco.

55 Si la permeabilidad al oxígeno a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente es menor que el intervalo mencionada anteriormente, es difícil retirar el oxígeno disuelto en la solución de fármaco o el oxígeno presente en el espacio de cabeza del recipiente para solución de fármaco después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, disminuyendo de esta manera el efecto de supresión de la oxidación de la solución de fármaco. El límite superior de la permeabilidad al oxígeno después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente no está particularmente limitado, aunque generalmente es de aproximadamente 1000 cm<sup>3</sup>/m<sup>2</sup>·24 h·atm en consideración de las propiedades del material de plástico que se va a usar para la producción del recipiente para solución de fármaco.

60 Las condiciones para el proceso de esterilización con vapor son, por ejemplo, tales que la temperatura del proceso es de 100 a 121 °C, la atmósfera del proceso es una atmósfera saturada con vapor de agua, el periodo del proceso es de 10 a 60 minutos y la presión del proceso es una presión ordinaria o una presión de 4000 hPa o menor. Las condiciones para el proceso de esterilización en agua caliente son, por ejemplo tales que la presión del proceso es una presión ordinaria o una presión aumentada, la temperatura del agua caliente es de 100 a 120 °C y el periodo del

65 proceso es de 10 a 60 minutos.

La permeabilidad al oxígeno en estado estacionario del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco no es mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , preferentemente no mayor de  $70 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , más preferentemente no mayor de  $30 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , adicionalmente más preferentemente no mayor de  $10 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR.

5 Si la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR es mayor que el intervalo mencionado anteriormente, es imposible suprimir la penetración del oxígeno en el recipiente para solución de fármaco y, por lo tanto, la oxidación de la solución de fármaco cuando el recipiente para solución de fármaco se enfría después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

10 El límite inferior de la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario preferentemente es cero, aunque generalmente es de aproximadamente  $5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , preferentemente aproximadamente  $1 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , más preferentemente aproximadamente  $0,5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , en consideración de las propiedades del material de plástico que se va a usar para la producción del recipiente para solución de fármaco.

15 La permeabilidad al oxígeno en "estado estacionario" del material de plástico es tal que la permeabilidad al oxígeno cambia en un  $\pm 5 \%$  por hora, preferentemente en un  $\pm 3 \%$  por hora, según se mide en las condiciones predeterminadas (a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR) con el tiempo después de que el material de plástico se someta al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua (esta definición también es aplicable a la siguiente descripción).

20 La permeabilidad al oxígeno del material de plástico se mide como una velocidad de transmisión de gas oxígeno ( $\text{O}_2\text{GTR}$ ) de conformidad con el Método B (Método de Presión Constante) de "Método de Ensayo de Permeabilidad de Gas para Películas y Láminas de Plástico" especificado por JIS K7126-1987 (esta definición también es aplicable a la siguiente descripción). Los aparatos para medición de la permeabilidad al oxígeno ejemplares incluyen un aparato disponible con el nombre comercial OX-TRAN (marca comercial registrada) de MOCON, Inc., y un aparato

25 disponible con el nombre comercial OPT-5000 de LYSSY, Inc.

La permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco puede ajustarse a un nivel deseado seleccionado apropiadamente el tipo y el espesor del material de plástico. Cuando el material de plástico tiene una estructura multivalente, la permeabilidad al oxígeno puede ajustarse a un nivel deseado

30 seleccionando apropiadamente la estructura estratificada y el espesor de las capas respectivas.

Los ejemplos del material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno que cae dentro del intervalo mencionado anteriormente a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario que está dentro del intervalo mencionado anteriormente a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una

35 humedad del 60 % HR incluyen resinas de polioliol, entre las que se prefiere particularmente un copolímero de etileno-alcohol vinílico.

El copolímero de etileno-alcohol vinílico preferentemente tiene un contenido de etileno del 10 al 45 % en moles, más preferentemente del 25 al 35 % en moles. Si el contenido de etileno del copolímero de etileno-alcohol vinílico es menor que el intervalo mencionado anteriormente, hay una posibilidad de que la permeabilidad al oxígeno no se reduzca cuando el recipiente resultante se enfría después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, o que el recipiente resultante falle a la hora de tener suficiente resistencia al agua para soportar el proceso de esterilización con vapor y el proceso de esterilización con agua caliente. Por otro lado, si el contenido de etileno del copolímero de etileno-alcohol vinílico es mayor que el intervalo mencionado

40 anteriormente, hay una posibilidad de que la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario aumente, haciendo imposible suprimir la penetración de oxígeno en el recipiente para solución de fármaco. En este caso, el material de plástico es susceptible de blanquearse por el proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, reduciéndose drásticamente la transparencia del recipiente.

50 Para mejorar la resistencia al calor del recipiente para solución de fármaco, una resina de poliamida tal como nylon-6 y un antioxidante que contiene fósforo tal como tris(2,4-di-*t*-butilfenil)fosfito puede combinarse en la resina de polioliol. Pueden determinarse las cantidades de la resina de poliamida y el antioxidante que contiene fósforo que se van a combinar para que no influyan en la solución de fármaco que estará contenida en el recipiente para solución de fármaco.

55 Para conferir al recipiente para la solución de fármaco las propiedades básicas, el material de plástico para el recipiente para la solución de fármaco tiene una estructura multicapa que incluye una capa intermedia de la resina de polioliol, una capa de sellado (capa más interna) de una resina de poliolefina proporcionada sobre un lado interno de la capa intermedia del recipiente para solución de fármaco, y una capa protectora (capa más externa) proporcionada sobre un lado externo de la capa intermedia del recipiente para solución de fármaco.

60 La capa de sellado (capa más interna) tiene una superficie de unión por fusión que se unirá por fusión durante la producción del recipiente para solución de fármaco, y está dispuesta en un lado interno del recipiente para solución de fármaco que se pondrá en contacto directo con la solución de fármaco. Por lo tanto, un material de plástico para la capa de sellado (capa más interna) debe tener una capacidad de sellado por calor más apropiada (más

65 específicamente condiciones de sellado por calor tales como una temperatura de calentamiento, un periodo de

calentamiento y una presión y la resistencia al sellado y la estabilidad de por ejemplo una porción de sellado térmico con el tiempo) y asegurar la seguridad para la solución de fármaco.

Los ejemplos específicos del material de plástico para la capa de sellado (capa más interna) incluyen resinas de poliolefina.

Los ejemplos de las resinas de poliolefina incluyen polietilenos (homopolímeros de etileno), copolímeros de etileno/a-olefina, polipropilenos (homopolímeros de propileno), copolímeros aleatorios de propileno/a-olefina y copolímeros de bloques de propileno/a-olefina. Las a-olefinas ejemplares para los copolímeros de etileno/a-olefina incluyen a-olefinas C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> tales como propileno, 1-buteno, 1-penteno, 1-hexeno y 4-metil-1-penteno. Las a-olefinas ejemplares para los copolímeros aleatorios de propileno/a-olefina y los copolímeros de bloque de propileno/a-olefina incluyen etileno, a-olefinas C<sub>4</sub> a C<sub>5</sub> tales como 1-buteno, 1-penteno, 1-hexeno y 4-metil-1-penteno. Estas resinas de poliolefina pueden usarse ya sea en solitario o en combinación.

Entre las resinas de poliolefina ejemplares mencionadas anteriormente para la capa de sellado, se prefieren polietilenos, polipropileno y mezclas de cualquiera de estas resinas.

Para la producción de un recipiente para solución de fármaco similar a una bolsa (denominada bolsa multicámara) que incluye una pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí mediante una pared de división no sellable (porción de sellado no sellable), la capa de sellado preferentemente está compuesta de una mezcla de resina de un polietileno y un polipropileno para formación fácil de la porción de sellado no sellable.

La capa protectora (capa más externa) está dispuesta sobre un lado externo del recipiente para solución de fármaco. Por lo tanto, un material de resina para la capa protectora (capa más externa) se selecciona apropiadamente, por ejemplo, para evitar que la capa intermedia de la resina de poliol se vea influida directamente por la humedad durante el proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y que confiera al recipiente para solución de fármaco una resistencia deseada de acuerdo con la forma y el fin de uso del recipiente para solución de fármaco.

A la capa o capas protectoras (capa más externa) proporcionadas sobre el lado externo de la capa intermedia de la película multicapa del recipiente para solución de fármaco se le debería conferir cierta permeabilidad al vapor de agua para proporcionar los efectos de la presente invención mientras se evita que la capa intermedia de la resina de poliol se vea influida directamente por la humedad.

La capa o capas protectoras (capa más externa) proporcionadas en el lado externo de la capa intermedia de la película multicapa del recipiente para solución de fármaco preferentemente tiene una permeabilidad al vapor de agua de 1 a 50 g/m<sup>2</sup>·24 h, más preferentemente de 3 a 30 g/m<sup>2</sup>·24 h, adicionalmente más preferentemente de 3 a 10 g/m<sup>2</sup>·24 h, a una temperatura de 25 °C a una humedad del 90 % HR. La permeabilidad al vapor de agua se mide de conformidad con el Método A (Método de Detección de Humedad) del "Método de Ensayo de la Velocidad de Transmisión de Vapor de Agua para Películas y Láminas de Plástico (método Instrumental)" especificado por JIS K7129-1992.

Los ejemplos específicos de la resina para la capa protectora (capa más externa) incluyen resinas de poliolefina, resinas de poliamida y resinas de poliéster. Los ejemplos de resinas de poliolefina incluyen las poliolefinas ejemplares mencionadas anteriormente. Los ejemplos de las resinas de poliamida incluyen nylons tales como nylon-6, nylon-6,6 y nylon-6,10. Los ejemplos de las resinas de poliéster incluyen polietilentereftalatos y polibutilentereftalatos.

Cuando el material de plástico para el recipiente para solución de fármaco es la película multicapa, la película multicapa tiene una estructura estratificada que incluye al menos tres capas, más específicamente, la capa de sellado de la resina de poliolefina proporcionada como la capa más interna expuesta en una superficie interna del recipiente para solución de fármaco, la capa protectora proporcionada como la capa más externa expuesta en una superficie externa del recipiente para solución de fármaco, y la capa intermedia de la resina de poliol proporcionada entre la capa de sellado y la capa protectora como se ha descrito anteriormente.

La película multicapa preferentemente incluye además una capa menos absorbente de agua de una resina menos absorbente de agua proporcionada en el lado interno (el lado de la capa de sellado) de la capa intermedia del recipiente para solución de fármaco. En este caso, es improbable que la capa intermedia de la resina de poliol se vea influida por el agua en la solución de fármaco.

Los ejemplos de la resina menos absorbente de agua incluyen policicloolefinas.

Las policicloolefinas tienen cada una una absorbabilidad de agua muy baja, más específicamente, una absorbabilidad de agua de 0,01 % o menos. Por lo tanto, las policicloolefinas son ventajosas para reducir la influencia del agua ejercida sobre la capa intermedia de la resina de poliol. La absorbabilidad de agua se mide de conformidad con el Método B (Absorción de Agua después de la Inmersión en Agua en Ebullición) de "Plásticos-Determinación de Absorción de Agua" especificada por JIS K7209-2000.

Los ejemplos específicos de policicloolefinas incluyen copolímeros de etileno y compuestos de dicitlopentadieno (y sus productos hidrogenados), copolímeros de etileno y compuestos de norborneno (y sus productos hidrogenados), polímeros de apertura de anillo de compuestos de ciclopentadieno (y sus productos hidrogenados), y polímeros de

apertura de anillo de dos o más tipos de compuestos de ciclopentadieno (y sus productos hidrogenados), entre los que están los productos hidrogenados de los copolímeros de etileno y los compuestos de norborneno y los productos hidrogenados de los (co)polímeros de apertura de anillo de uno o más tipos de derivados de ciclopentadieno. Estas policicloolefinas pueden usarse ya sea en solitario o en combinación.

5 La película multicapa puede incluir además una capa de elastómero que contiene un elastómero para conferir al recipiente para solución de fármaco flexibilidad, transparencia y resistencia al impacto.

10 Los ejemplos del elastómero incluyen elastómeros de poliolefina tales como elastómeros de polietileno y elastómeros de polipropileno y elastómeros de estireno tales como copolímeros de bloques de estireno-etileno/butileno-estireno (SEBS), copolímeros de bloques de estireno-butadieno-estireno (SBS), copolímeros de bloques de estireno-isopreno-estireno (SIS), SEBS modificado con ácido maleico, copolímeros de bloques de estireno-etileno/propileno-estireno (SEPS), copolímeros de bloques de estireno-etileno/butileno (SEB) y copolímeros de bloques de estireno-etileno/propileno (SEP), entre los que se prefieren los elastómeros de polietileno.

15 El material de plástico para el recipiente para solución de fármaco se forma en una película, por ejemplo por un método de extrusión tal como el método de troquel T o un método de inflado, pero el método de formación de película no está limitado a este método. El recipiente para solución de fármaco se produce a partir de la película formada de esta manera y, por lo tanto es altamente flexible y blando.

20 Las siguientes películas multicapa (I) a (III) son ejemplos preferidos de la película multicapa para el recipiente para solución de fármaco.

25 (I) Una película multicapa que tiene una estructura de siete capas que incluye una capa de sellado 1 de una mezcla de resina de un polietileno y un polipropileno, una capa 2 de un polietileno, una capa menos absorbente de agua 3 de una policicloolefina, una capa intermedia 4 de un copolímero de etileno-alcohol vinílico y una capa protectora 5 de un polietileno que se proporcionan en este orden desde un lado interno (capa más interna) I hasta un lado externo (capa más externa) O del recipiente para solución de fármaco, y dos capas adhesivas 6, 7 de una resina de adhesivo proporcionada entre la capa menos absorbente de agua 3 y la capa intermedia 4 y entre la capa intermedia 4 y la capa protectora 5 (véase la Figura 1).

30 (II) Una película multicapa que tiene una estructura de seis capas que incluye una capa de sellado 1 de una mezcla de resina de un polietileno y un polipropileno, una capa 2 de un polietileno, una capa intermedia 4 de un copolímero etileno-alcohol vinílico y una capa protectora 5 de un polietileno, que se proporcionan en este orden desde un lado interno (capa más interna) I hasta un lado externo (capa más externa) O del recipiente para solución de fármaco, y dos capas adhesivas 8, 7 de una resina adhesiva proporcionada entre la capa de polietileno 2 y la capa intermedia 4 y entre la capa intermedia 4 y la capa protectora 5 (véase la Fig. 2).

35 (III) Una película multicapa que tiene una estructura de cuatro capas que incluye una capa 2 de un polietileno, una capa menos absorbente 3 de una policicloolefina, una capa intermedia 4 de un copolímero de etileno-alcohol vinílico y una capa protectora 5 de un polietileno, que se proporcionan en este orden desde un lado interno (capa más interna) I hasta un lado externo (capa más externa) O del recipiente para solución de fármaco (véase la Fig. 3).

40 En las películas multicapa (I) y (II) el enlace entre la capa menos absorbente de agua 3 y la capa intermedia 4 y el enlace entre la capa intermedia 4 y la capa protectora 5 se consigue mediante la provisión de las dos capas adhesivas 6 y 7, respectivamente. Como alternativa, el enlace entre las capas puede conseguirse aplicando un agente adhesivo entre las capas sin la provisión de las capas adhesivas.

45 En la película multicapa (III), el enlace entre la capa menos absorbente de agua 3 y la capa intermedia 4 y el enlace entre la capa intermedia 4 y la capa protectora 5 se consigue aplicando un agente adhesivo entre estas capas. Como en el caso de las películas multicapa (I) y (II), el enlace entre las capas puede conseguirse mediante la provisión de las capas adhesivas. En la película multicapa (III), la capa de polietileno 2 es una capa más interna, que sirve como una capa de sello.

50 Los ejemplos de la resina adhesiva para las capas adhesivas incluyen poliolefinas adhesivas. Los ejemplos específicos de la resina adhesiva incluyen polioles adhesivos disponibles con el nombre comercial de la serie ADMER (marca comercial registrada) de Mitsui Chemicals, Inc.

55 Los ejemplos de agente adhesivo incluyen resinas de poliuretano. Los ejemplos específicos del agente adhesivo incluyen resinas de poliuretano disponibles con los nombres comerciales de la serie TAKERACK (marca comercial registrada) y la serie TAKENATE (marca comercial registrada) de Mitsui Chemicals Polyurethane, Inc.

60 El espesor de las capas respectivas de las películas multicapa no está particularmente limitado sino que puede ajustarse de manera que la permeabilidad al oxígeno de toda el recipiente para solución de fármaco después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario de todo el recipiente para solución de fármaco caigan dentro de los intervalos mencionados anteriormente.

65 Cuando el recipiente para solución de fármaco es un recipiente de tipo bolsa que se describirá posteriormente, se prefiere que la capa intermedia tenga un espesor de 3 a 20  $\mu\text{m}$  y la película multicapa tiene un espesor global de aproximadamente 180 a aproximadamente 300  $\mu\text{m}$ , pero esta disposición no es limitativa.

El recipiente para solución de fármaco puede ser, por ejemplo, del tipo denominado bolsa que es plano y altamente flexible y blando o del tipo denominado botella que es flexible y tiene una resistencia suficiente para mantener la forma del recipiente. En particular, se prefiere el recipiente para solución de fármaco de tipo bolsa.

5 El método de producción del recipiente para solución de fármaco no está particularmente limitado pero puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con la forma del recipiente para solución de fármaco.

10 Por ejemplo, el recipiente para solución de fármaco de tipo bolsa puede ser un recipiente para solución de fármaco que incluye una única porción de recipiente para contener una solución de fármaco, o un recipiente denominado multicámara que incluye una pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por una porción débilmente sellada.

Los recipientes para solución de fármaco de tipo bolsa se muestran como ejemplos preferidos del recipiente para solución de fármaco en las Figuras 4 y 5.

15 Haciendo referencia a la Fig. 4, un recipiente para solución de fármaco de tipo bolsa 10 incluye una porción periférica fuertemente sellada 11 que está formada mediante el sellado térmico de las porciones de borde periféricas de dos películas de plástico (una película delantera y una película trasera) apiladas una encima de otra, y una porción de recipiente 12 definida por la porción periférica fuertemente sellada 11 para contacto con una solución de fármaco. Se proporciona un miembro de tubo 13 que permite la comunicación entre la porción de recipiente 12 y el exterior del recipiente para solución de fármaco 10 entre la película delantera y la película trasera en una parte de la porción periférica fuertemente sellada 11.

20 Haciendo referencia la Fig. 5, un recipiente para solución de fármaco multicámara 15 de tipo bolsa incluye una porción periférica fuertemente sellada 16 que se forma sellando térmicamente fuertemente las porciones de borde periféricas de dos películas de plástico (una película delantera y una película trasera) apiladas una sobre otra, y una porción de recipiente definida por la porción periférica fuertemente sellada 16 para contener una solución de fármaco. La porción periférica fuertemente sellada 16 incluye un par de porciones laterales fuertemente selladas 17 que están separadas entre sí en una dirección transversal perpendicular a las longitudes de las dos películas de plástico, y una porción débilmente sellada 18 que se extiende en la dirección transversal entre las porciones laterales fuertemente selladas 17. La porción de recipiente se divide en una primera porción de recipiente 19 dispuesta en un lado inferior, según se ve desde el lado delantero, y una segunda porción de recipiente 20 dispuesta en un lado superior, según se ve desde el lado delantero, por la porción débilmente sellada 18.

25 Se proporciona una pequeña bolsa 21 que tiene una forma delantera generalmente rectangular para entrar en contacto con una solución de fármaco en la segunda porción de recipiente 20. La pequeña bolsa 21 incluye una porción periférica débilmente sellada 22 que está formada mediante porciones de borde periférico débilmente selladas térmicamente de dos películas de plástico (una película delantera y una película trasera) apiladas una sobre la otra, y una porción de recipiente definida por la porción periférica débilmente sellada 22 para contener una solución de fármaco. La porción de recipiente está dividida en dos compartimentos 25, 26 que están definidos cada uno por la porción periférica débilmente sellada 22 y la porción débilmente sellada 24 que se extiende entre una par de bordes más largos 23 de la porción periférica débilmente sellada 22. La película delantera y la película trasera de la pequeña bolsa 21 están fijadas respectivamente a la película delantera y la película trasera del recipiente multicapa 15.

35 La porción débilmente sellada 18 proporcionada entre la primera porción de recipiente 19 y la segunda porción de recipiente 20 se rompe su sello por presión de cualquiera de las dos porciones de recipiente 19, 20 para provocar que las soluciones de fármaco contenidas en las porciones de recipiente 19, 20 apliquen una presión líquida a la porción débilmente sellada 18. La porción periférica débilmente sellada 22 de la pequeña bolsa 21 también se rompe su sello cuando se hace que las dos porciones del recipiente 19, 20 se comuniquen entre sí mediante la rotura del sello de la porción débilmente sellada 18. De esta manera, las soluciones de fármaco contenidas por separado en la primera porción de recipiente 19, la segunda porción de recipiente 20 y los dos compartimentos 25, 26 de la pequeña bolsa 21 se mezclan juntas.

40 Las películas de plástico mencionadas anteriormente o las películas multicapa para la producción del recipiente para solución de fármaco se emplean como las dos películas de plástico para el recipiente para solución de fármaco mostrado en la Fig. 4 y las dos películas de plástico para el recipiente multicámara 15 mostrado en la Fig. 5. Las dos películas de plástico para la formación de la pequeña bolsa 21 del recipiente multicapa 15 mostrado en la Fig. 5 se forman preferentemente de plástico permeable al oxígeno, pero esta disposición no es limitativa. Cuando la pequeña bolsa 21 se forma de plástico permeable al oxígeno, el oxígeno puede migrar fácilmente entre la pequeña bolsa 21 y la segunda porción del recipiente 20. Por lo tanto, la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco contenida en la pequeña bolsa 21 puede reducirse de la misma manera que para el oxígeno disuelto en las soluciones de fármaco contenidas en las dos porciones de recipiente 19, 20.

45 Los ejemplos de plástico permeable al oxígeno incluyen poliolefinas tales como polietilenos y polipropilenos y policicloolefinas, que son seguras y se usan de forma común como materiales para recipientes médicos.

50 Se conoce bien un recipiente para solución de fármaco que incluye una pequeña bolsa proporcionada en una de las porciones de recipiente, como el recipiente multicámara 15 mostrado en la Figura 5. Los ejemplos específicos de tal

recipiente para solución de fármaco incluyen un recipiente multicámara médico desvelado en la Publicación Internacional WO2003/092574 y un recipiente multicámara médico desvelado en el documento JP-T-2005-523772.

5 En el recipiente de solución para fármaco que tiene la pequeña bolsa proporcionada en una porción del recipiente, como el recipiente multicámara mostrado en la Figura 5, la solución que contiene vitamina liposoluble está contenida preferentemente en la pequeña bolsa 21, pero esta disposición no es limitativa. Cuando la pequeña bolsa está dividida en dos compartimentos, se prefiere que la solución que contiene vitamina liposoluble esté contenida en un compartimento 25 y la solución que contiene el elemento metálico micronutriente esté contenida en el otro compartimento 26, pero esta disposición no es limitativa.

10 Como se ha descrito anteriormente, la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto se caracteriza por que la solución de fármaco se carga y se sella en el recipiente para solución de fármaco y después se somete al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y por que la concentración de oxígeno disuelto de la misma no es mayor de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

15 Más específicamente, un método ejemplar para el proceso de esterilización con vapor es un método de esterilización con vapor a alta presión (autoclave). Los métodos ejemplares para el proceso de esterilización con agua caliente incluyen un método de esterilización por inmersión en agua caliente y un método de esterilización por rociado de agua caliente.

20 El recipiente para solución de fármaco (envase que contiene solución de fármaco) que contiene la solución de fármaco se calienta durante un periodo predeterminado durante el proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente. Por lo tanto, la permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco puede aumentar. Más específicamente, la permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco se ajusta a un nivel no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  según se mide a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

25 Las condiciones para el proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente que se va a realizar en el recipiente para solución de fármaco se determinan apropiadamente de acuerdo con el tipo y la cantidad de solución de fármaco que va a estar contenida en el recipiente para solución de fármaco y el material y el espesor del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco.

30 Por lo tanto, las condiciones para el proceso de esterilización con vapor no están particularmente limitadas sino que pueden determinarse como se ha descrito anteriormente, por ejemplo, las condiciones para el proceso de esterilización con vapor son preferentemente tales que la temperatura del proceso es de 100 a 121 °C, el periodo del proceso es de 10 a 60 minutos y una presión del proceso es de 2000 a 3500 hPa. Las condiciones para el proceso de esterilización con agua caliente pueden determinarse como se ha descrito anteriormente. En el proceso de esterilización con agua caliente, el agua caliente se inyecta como un chorro o se pulveriza sobre el recipiente para solución de fármaco.

35 El proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente se realizan preferentemente en una atmósfera de gas inerte. En este caso, el gas presente en el espacio de cabeza del recipiente para solución de fármaco puede reemplazarse con un gas inerte en cierta extensión durante el proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, de manera que la cantidad de oxígeno en el recipiente para solución de fármaco o la cantidad de oxígeno que se va a retirar del espacio de cabeza durante el proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente pueden reducirse preliminarmente.

40 El gas inerte no está particularmente limitado, pero los ejemplos del gas inerte incluyen nitrógeno y argón, que son menos susceptibles de (preferentemente no) causar descomposición o degradación oxidativa de la solución de fármaco.

45 Después de que el recipiente para solución de fármaco (envase que contiene solución de fármaco) que contiene la solución de fármaco se someta al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, el recipiente para solución de fármaco que contiene la solución de fármaco se almacena en un entorno que tiene un medio de desoxidación hasta que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco alcanza el nivel de estado estacionario. De esta manera, la concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco puede ajustarse a no más de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco alcanza el nivel de estado estacionario.

50 La concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco no es mayor de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

55 Después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, un periodo requerido para la permeabilidad al oxígeno del material de plástico para que el recipiente para solución de fármaco alcance el nivel estacionario típicamente es de 7 días, preferentemente 10 días, más preferentemente 14 días. Para reducir la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco contenida en el recipiente para solución de

fármaco y la cantidad de oxígeno presente en el espacio de cabeza del recipiente para solución de fármaco, se prefiere que el recipiente para solución de fármaco se almacene en el entorno que tiene el medio de desoxidación durante el periodo mencionado anteriormente después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

5 El medio de desoxidación reacciona con el oxígeno o absorbe el oxígeno para reducir el contenido de oxígeno en el entorno hermético. Un ejemplo específico del medio de desoxidación es un aceptor de oxígeno.

10 Puede usarse cualquiera de los diversos aceptores de oxígeno conocidos, pero los ejemplos específicos del aceptor de oxígeno incluyen aceptores de oxígeno que contienen un compuesto de hierro tal como hidróxido de hierro, óxido de hierro o carburo de hierro como un componente activo, y aceptores de oxígeno que contienen un fenol de menor peso molecular y un carbono activo como componentes activos. Los ejemplos de un aceptor de oxígeno disponible en el mercado incluyen AGELESS (marca comercial registrada) disponible en Mitsubishi Gas Chemical Company Inc., MODURAN (nombre comercial) disponible en Nippon Kayaku Co., Ltd., SEQUL (marca comercial registrada) disponible en Nippon Soda Co., Ltd., TAMOTSU (marca comercial registrada) disponible en Oji Kako Co., Ltd., 15 BITARON (nombre comercial) disponible Toagosei Co., Ltd., SANSOCUT (nombre comercial) disponible en FINETECH Inc., y OXYGUARD (nombre comercial) disponible en Toyo Seikan Kaisha, Ltd.

20 Un proceso para reducir el contenido de oxígeno disuelto de la solución de fármaco por el medio de desoxidación se realiza preferentemente en un entorno hermético definido por un envase externo que tiene una propiedad de barrera para el oxígeno.

Puede usarse una película laminada de aluminio o similar como el envase externo que tiene la propiedad de barrera para el oxígeno.

25 Un método de producción para la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto incluye: una etapa de carga de solución de fármaco para cargar y sellar una solución de fármaco en un recipiente para solución de fármaco formado de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR; una etapa de esterilización de someter el recipiente para solución de fármaco al proceso de esterilización con vapor o el 30 proceso de esterilización con agua caliente después de la etapa de carga con solución de vapor; y una etapa de reducción del contenido de oxígeno disuelto que consiste en reducir la concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco a no más de 2 ppm almacenando el recipiente para solución de fármaco en un entorno que tiene un medio de desoxidación hasta que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después de la etapa de esterilización.

35 El recipiente para solución de fármaco es el mismo que el recipiente para solución de fármaco en el que la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto está contenida y sellada. Más específicamente, el recipiente para solución de fármaco se proporciona en la misma forma y por el mismo método de producción descrito anteriormente. Adicionalmente, las propiedades (particularmente la permeabilidad al oxígeno después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario), los materiales y la estructura laminar del material de plástico o la película multicapa para el recipiente para solución de fármaco son los mismos que los descritos anteriormente. Puesto que el recipiente para solución de fármaco tiene una permeabilidad al oxígeno muy alta durante un periodo predeterminado después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, la cantidad de oxígeno disuelto en la 40 solución de fármaco y la cantidad de oxígeno restante en el recipiente para solución de fármaco pueden reducirse fuera del recipiente para solución de fármaco. Adicionalmente, la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario es muy baja, por lo que la intrusión de oxígeno desde el exterior puede suprimirse significativamente. Por lo tanto, el recipiente para solución de fármaco puede contener de forma estable y almacenar, por ejemplo, un fármaco susceptible de oxidación con el tiempo.

50 Pueden cargarse y sellarse diversas soluciones de fármaco en el recipiente para solución de fármaco. Particularmente, la solución de fármaco preferentemente contiene el fármaco susceptible de oxidación. Los ejemplos de la solución de fármaco que se va a cargar y sellar en el recipiente para solución de fármaco incluyen aquellos de la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto mencionados anteriormente que va a estar 55 contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco. Los ejemplos específicos del fármaco susceptible de oxidación (aminoácidos, vitaminas y similares) y los ingredientes y las formulaciones de una solución que contiene aminoácido, una solución de sacárido que contiene vitamina, una solución que contiene vitamina liposoluble y similares son los mismos que los descritos anteriormente.

60 El método de cargar la solución de fármaco en el recipiente para solución de fármaco en la etapa de carga de solución de fármaco no está particularmente limitado. La solución de fármaco puede cargarse en el recipiente para solución de fármaco por un método ordinario.

65 En la etapa de esterilización, el recipiente para solución de fármaco se somete al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente después de la etapa de carga con solución de fármaco. Más específicamente, un método ejemplar para el proceso de esterilización con vapor es un método de esterilización (autoclave) con vapor a alta presión. Adicionalmente, los métodos ejemplares para el proceso de esterilización con

agua caliente incluyen un método de esterilización por inmersión en agua caliente y un método de esterilización por rociado de agua caliente.

5 Las condiciones para el proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente que se va a realizar en el recipiente para solución de fármaco y un gas inerte que se va a usar para el proceso de esterilización son los mismos que los descritos anteriormente.

10 En la etapa de reducción del contenido de oxígeno disuelto, la concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco se reduce a un nivel no mayor de 2 ppm por enfriamiento del recipiente para solución de fármaco en un entorno hermético que tiene un medio de desoxidación, hasta que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario. En la etapa de reducción del contenido de oxígeno disuelto, el recipiente para solución de fármaco que contiene la solución de fármaco se almacena en el entorno que tiene el medio de desoxidación hasta que la permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, con lo que la concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco se ajusta a 2 ppm o menor cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico para el recipiente para solución de fármaco alcanza el nivel de estado estacionario.

20 El método para almacenamiento después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, el medio de desoxidación y el método para la reducción del contenido de oxígeno disuelto con el medio de desoxidación son los mismos que los descritos anteriormente.

25 La solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto y el método de producción para la solución de fármaco pueden reducir la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco contenida en el recipiente para solución de fármaco y la cantidad de oxígeno presente en el espacio de cabeza del recipiente para solución de fármaco, suprimiendo de esta manera la degradación oxidativa de la solución de fármaco. Por lo tanto, la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto y el método de producción para la solución de fármaco son ventajosos para estabilizar la solución de fármaco susceptible de oxidación, tal como la solución que contiene aminoácido, la solución de sacarido que contiene vitamina, la solución que contiene vitamina liposoluble o la emulsión de grasa durante un largo periodo de tiempo.

30 En un envase que contiene solución de fármaco inventivo con un contenido de reducido de oxígeno disuelto, el recipiente para solución de fármaco para contener la solución de fármaco se forma de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR.

40 El recipiente para solución de fármaco mencionado anteriormente es el mismo que el recipiente para solución de fármaco para contener y sellar la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto. Más específicamente, el recipiente para solución de fármaco se proporciona en la misma forma y por el mismo método de producción que se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, las propiedades (particularmente la permeabilidad al oxígeno después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente y la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario), los materiales y la estructura estratificada del material de plástico o la película multicapa para el recipiente para solución de fármaco son los mismos que los descritos anteriormente. Puesto que el recipiente para solución de fármaco tiene una permeabilidad al oxígeno muy alta durante un periodo predeterminado después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco y la cantidad de oxígeno que queda en el recipiente para solución de fármaco pueden reducirse fuera del recipiente para solución de fármaco. Adicionalmente, la permeabilidad al oxígeno en estado estacionario es muy baja, por lo que intrusión de oxígeno desde el exterior puede suprimirse significativamente. Por lo tanto, el recipiente para solución de fármaco puede contener y almacenar de forma estable, por ejemplo, un fármaco susceptible de oxidación con el tiempo.

50 Pueden estar contenidas y selladas diversas soluciones de fármaco en el envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto. En particular, la solución de fármaco preferentemente contiene el fármaco susceptible de oxidación. Los ejemplos de solución de fármaco que puede estar contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco incluyen aquellos de la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto mencionada anteriormente que estará contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco. Los ejemplos específicos del fármaco susceptible de oxidación (aminoácidos, vitaminas y similares) y los ingredientes de las formulaciones de la solución que contiene aminoácido, la solución de sacarido que contiene vitamina, la solución que contiene vitamina liposoluble y similares son los mismos que los descritos anteriormente.

60 En el envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, el recipiente para solución de fármaco y la solución de fármaco que estará contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco se emplean en la misma combinación que la del recipiente para solución de fármaco y la solución de fármaco que estará contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco de la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto mencionada anteriormente.

65 En el envase que contiene solución de fármaco, la solución de fármaco puede contener además una emulsión de

grasa según se requiera, y la emulsión de grasa puede estar contenida junto con la solución de fármaco susceptible de oxidación en el recipiente para solución (por ejemplo, la emulsión de grasa y la solución de fármaco susceptible de oxidación pueden estar contenidas por separado en diferentes porciones del recipiente).

5 Se emplea cualquiera de las emulsiones de grasa conocidas como la emulsión de grasa. Las emulsiones de grasa pueden usarse ya sea en solitario o en combinación.

Las grasas y aceites ejemplares para la emulsión de grasa incluyen aquellos empleados convencionalmente para la emulsión de grasa. Los ejemplos específicos de las grasas y aceites incluyen aceites vegetales tales como aceite de semilla de soja, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de maíz, aceite de palma, aceite de albahaca japonesa y aceite de semilla de sésamo, y aceite de pescado, tal como aceite de hígado de bacalao. Estos aceites pueden usarse en solitario o en combinación. Los emulsionantes ejemplares para la emulsión de grasa incluyen aquellos empleados convencionalmente para preparaciones farmacéuticas tales como una emulsión de grasa. Los ejemplos específicos de emulsionantes incluyen fosfolípidos de huevo y fosfolípidos de semilla de soja. Estos emulsionantes pueden usarse en solitario o en combinación.

15 En una realización preferida del envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto inventiva, el recipiente para solución de fármaco incluye una pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por una división removible. Una solución que contiene aminoácido está contenida en una de las porciones del recipiente, y una solución de sacárido está contenida en otra de las porciones del recipiente.

20 El recipiente para solución de fármaco que incluye la pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por la división removible puede ser, por ejemplo, un recipiente de tipo bolsa como se ha descrito anteriormente.

Los ejemplos de la solución que contiene aminoácido que está contenida en una porción del recipiente incluyen las soluciones que contienen aminoácido ejemplares mencionadas anteriormente, y los ejemplos de la solución de sacárido que está contenida en otra porción del recipiente incluyen las soluciones de sacárido que contienen vitamina ejemplares mencionadas anteriormente, y las soluciones de sacárido obtenidas excluyendo vitaminas de las soluciones de sacárido que contienen vitamina.

25 En otra realización preferida del envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto inventiva, el recipiente para solución de fármaco incluye una pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por una división removible y una de las porciones del recipiente es una pequeña bolsa proporcionada en otra de las porciones del recipiente. Adicionalmente, la pequeña bolsa está dividida en dos compartimentos. Una solución que contiene vitamina liposoluble está contenida en uno de los dos compartimentos, y una solución de fármaco de elemento metálico micronutriente está contenida en el otro compartimento.

35 Cuando una porción del recipiente es la pequeña bolsa proporcionada en la otra porción del recipiente, la pequeña bolsa puede estar dispuesta de la manera mencionada anteriormente (véase la Figura 5), pero esta disposición no es limitativa.

Los ejemplos de la solución que contiene vitamina liposoluble que va a estar contenida en la pequeña bolsa incluyen las soluciones que contienen vitamina liposoluble ejemplar mencionadas anteriormente.

40 Los ejemplos de la solución de fármaco de elemento metálico micronutriente que va a estar contenida en la pequeña bolsa incluyen soluciones de fármaco que contienen un componente de elemento metálico micronutriente que incluye al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cinc, cobre, selenio, molibdeno, cobalto y cromo.

45 El componente de elemento metálico micronutriente incluye elementos metálicos que alivian diversos síntomas deficitarios que ocurren cuando un paciente humano se trata mediante una terapia de infusión altamente calórica. Estos elementos metálicos micronutrientes pueden usarse ya sea en solitario o en combinación dependiendo del estado del paciente que se va a tratar. Las cantidades de los elementos metálicos micronutrientes que se van a añadir no están particularmente limitadas, siempre y cuando las dosis (cantidades necesarias) de los elementos metálicos micronutrientes por día estén dentro de los intervalos ordinarios. Se añaden cada uno de cobre, manganeso y cinc preferentemente en forma de una solución acuosa de los mismos a la solución de fármaco, y el hierro se añade preferentemente en forma de un coloide del mismo a la solución de fármaco. El manganeso y el cinc pueden mezclarse con una solución de aminoácido o una solución de sacárido para su uso.

55 Los elementos metálicos micronutrientes tales como hierro y cobre por sí mismos no son susceptibles de oxidación, pero actúan como catalizadores que promueven la oxidación de otros componentes. Es decir, si una solución que contiene elemento metálico micronutriente se almacena en forma de una mezcla con una solución que contiene aminoácido o una solución que contiene vitamina, se acelerará la oxidación y degradación de un aminoácido y una vitamina. Por lo tanto, cuando la solución que contiene un elemento metálico micronutriente se administra junto con la solución que contiene aminoácido o la solución que contiene vitamina, la solución que contiene elemento metálico micronutriente está contenida preferentemente por separado de la solución que contiene aminoácido o la solución que contiene vitamina, por ejemplo en un recipiente multicámara que incluye dos o más porciones de recipiente para estabilidad de almacenamiento de la solución de fármaco.

65 El pH de la solución que contiene el elemento metálico micronutriente preferentemente se ajusta a aproximadamente 4 a 8, más preferentemente a aproximadamente 4,5 a 6, típicamente usando un agente de ajuste del pH (por

ejemplo un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico o ácido cítrico o un álcali tal como hidróxido sódico).

En otra realización preferida adicional del envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto inventiva, una solución que contiene aminoácido, una solución de sacarido que contiene vitamina y una solución que contiene vitamina liposoluble están contenidas por separado en un recipiente multicámara que incluye tres o más porciones de recipiente. En este caso, las cantidades de aminoácidos, sacaridos, vitaminas y electrolitos son las mismas que las descritas para la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto.

Para el envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, la solución de fármaco se carga y sella en el recipiente para solución de fármaco y después se somete al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, y tiene una concentración de oxígeno disuelto no mayor de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

El recipiente para solución de fármaco (envase que contiene la solución de fármaco) en el que la solución de fármaco está contenida y sellada se somete al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, con lo que el recipiente para solución de fármaco se calienta durante un periodo predeterminado. Por lo tanto, puede aumentarse la permeabilidad al oxígeno del material de plástico del recipiente para solución de fármaco. Más específicamente, la permeabilidad al oxígeno del material de plástico del recipiente para solución de fármaco se ajusta a un nivel no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ , según se mide a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.

El proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente se realizan en el recipiente para solución de fármaco en las mismas condiciones y por el mismo método con el uso del mismo gas inerte que se ha descrito anteriormente. Adicionalmente, el método para almacenamiento después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, el medio de desoxidación y el método para la reducción del contenido de oxígeno disuelto con el medio de desoxidación son los mismos que los descritos anteriormente.

En el envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto, la cantidad de oxígeno disuelto en la solución de fármaco contenida en el recipiente para solución de fármaco y la cantidad de oxígeno presente en el espacio de cabeza del recipiente para solución de fármaco pueden reducirse, con lo que puede suprimirse la degradación oxidativa de la solución de fármaco contenida en el recipiente para solución de fármaco. Por lo tanto, el envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto es ventajoso para contener y almacenar las soluciones de fármaco susceptibles de oxidación tales como la solución que contiene aminoácidos, la solución de sacarido que contiene vitamina, la solución que contiene vitamina liposoluble y la emulsión de grasa, ya sea en solitario o en combinación.

### Ejemplos

La presente invención se describirá en lo sucesivo en este documento mediante ejemplos inventivos y ejemplos comparativos.

#### Preparación de soluciones de fármaco

##### 45 Formulación 1 (preparación de una solución que contiene aminoácido)

Los siguientes aminoácidos, los siguientes electrolitos y el siguiente antioxidante se disolvieron en agua destilada por inyección y el pH de la solución resultante se ajustó a 6,8 con ácido succínico, seguido de sustitución con nitrógeno (burbujeo). Adicionalmente, se añadieron las siguientes vitaminas hidrosolubles a la solución, que a su vez se sometió a filtración aséptica. De esta manera, se preparó una solución que contenía aminoácido.

Los componentes contenidos en la solución que contenía aminoácido son los siguientes. Los valores entre paréntesis indican las cantidades de los componentes contenidos en 300 ml de la solución que contiene aminoácido. Aminoácidos: L-leucina (4,2 g), L-isoleucina (2,40 g), L-valina (2,40 g), acetato de L-lisina (4,44 g que es equivalente a 3,15 g de L-lisina), L-treonina (1,71 g), L-triptófano (0,60 g), L-metionina (1,17 g), N-acetil-L-cisteína (0,40 g que es equivalente a 0,30 g de L-cisteína), L-fenilalanina (2,10 g), L-tirosina (0-15 g), L-arginina (3,15 g), L-histidina (1,50 g), L-alanina (2,40 g), L-prolina (1,50 g), L-serina (0,90 g)/L-glicina (1,77 g), ácido L-aspártico (0,30 g) y ácido L-glutámico (0,30 g)

Electrolitos: cloruro de calcio (0,37 g que es equivalente a 5,03 mEq de  $\text{Ca}^{2+}$ ), sulfato de magnesio (0,62 g que es equivalente a 5,03 mEq de  $\text{Mg}^{2+}$ ) y acetato de potasio (1,08 g que es equivalente a 11,0 mEq de  $\text{K}^+$ )

Vitaminas hidrosolubles: nicotinamida (20 mg) y ácido fólico (0,2 mg)

Antioxidante: hidrogenosulfito de sodio (15 mg)

Formulación 2 (preparación de una solución de sacárido)

Se disolvieron el siguiente sacárido y los siguientes electrolitos en agua destilada por inyección, y el pH de la solución resultante se ajustó a 4,0 con ácido acético, seguido de sustitución con nitrógeno (burbujeo).  
5 Adicionalmente, se añadieron las siguientes vitaminas hidrosolubles a la solución, que a su vez se sometió a filtración aséptica. De esta manera, se preparó una solución de sacárido.

Los componentes contenidos en la solución de sacárido son los siguientes. Los valores entre paréntesis indican las cantidades de los componentes contenidos en 696 ml de la solución de sacárido.

Sacárido: glucosa (175 g)

10 Electrolitos: cloruro de sodio (2,05 g que es equivalente a 35,0 mEq de Na<sup>+</sup>), lactato de sodio (1,65 g que es equivalente a 14,7 mEq de Na<sup>+</sup>), cloruro de potasio (0,746 g que es equivalente a 10,0 mEq/l de K<sup>+</sup>), yoduro de potasio (0,083 g que es equivalente a 0,50 mEq de K<sup>+</sup>) y dihidrogenofosfato de potasio (0,821 g que es equivalente a 6,03 mEq de K<sup>+</sup>)

15 Vitaminas hidrosolubles: clorhidrato de tiamina (1,95 mg), clorhidrato de piridoxina (2,45 mg), cianocobalamina (2,5 µg) y pantenol (7,0 mg)

Formulación 3 (preparación de una solución que contiene vitamina)

20 Las siguientes vitaminas liposolubles y Polisorbato 80 y Polisorbato 20 (cada uno de los cuales contenía un éster de sorbitano y ácido graso y un tensioactivo no iónico) se combinaron juntas y se disolvieron en agua destilada por inyección y después se combinaron ácido ascórbico y biotina en la solución resultante. El pH de la solución se ajustó de 6 a 6,5 con ácido cítrico y con hidróxido sódico. Posteriormente, se añadió fosfato de riboflavina de sodio a la solución, que a su vez se sometió a filtración aséptica. De esta manera, se preparó una solución que contenía vitamina.

25 Los componentes contenidos en la solución que contenía vitamina son los siguientes. Los valores entre paréntesis indican las cantidades de los componentes contenidos en 4 ml de la solución que contiene vitamina. Vitaminas liposolubles: aceite de vitamina A (1650 IU (unidad vitamina A), colecalciferol (0,0025 mg), acetato de tocoferol (5,0 mg) y fitonadiona (1,0 mg)

30 Vitaminas hidrosolubles: fosfato de riboflavina de sodio (2,3 mg), ácido ascórbico (50 mg) y biotina (0,030 mg)

Tensioactivo no iónico: Polisorbato 80 (20 mg) y Polisorbato 20 (4 mg)

Formulación 4 (preparación de una solución que contiene elemento metálico micronutriente)

35 Un agente coloidizante (sulfato de condroitina de sodio), cloruro de hierro (III) hexahidrato e hidróxido de sodio se combinaron en agua destilada por inyección. De esta manera, se preparó una solución coloidal de hierro. Adicionalmente, las soluciones preparadas respectivamente disolviendo cantidades predeterminadas de sulfato de cobre pentahidrato, cloruro de manganeso y sulfato de cinc en agua destilada por inyección se combinaron en la solución coloidal de hierro, y después el pH de la solución resultante se ajustó de 5,5 a 6 con hidróxido de sodio. La solución se filtró por un método ordinario. De esta manera, se preparó una solución que contenía elemento metálico micronutriente.

45 Los componentes contenidos en la solución que contenía elemento metálico micronutriente y las cantidades de los componentes contenidos en 4 ml de la solución que contenía elemento metálico micronutriente son los siguientes:

cloruro de hierro (III) hexahidrato: 4,730 mg

cloruro de manganeso tetrahidrato: 0,09895 mg

sulfato de cinc heptahidrato: 8,625 mg

sulfato de Cobre pentahidrato: 0,624 mg

50 Formación del recipiente para solución de fármaco

Los ingredientes de los materiales de plástico para la formación de los recipientes para solución de fármaco son los siguientes:

55 PE-1: un copolímero de etileno/1-buteno que tiene una densidad de 0,940 g/cm<sup>3</sup>, una permeabilidad al vapor de agua de 7 g/m<sup>2</sup>-24 h (25 °C 90 % HR, 20 µm) y disponible con el nombre comercial de ULTZEX (marca comercial registrada) 4020B de Prime Polymer Co., Ltd.

60 PE-2: una mezcla del 45 % en peso de un copolímero de etileno/1-buteno (que tiene una densidad de 0,920 g/cm<sup>3</sup> y disponible con el nombre comercial de ULTZEX (marca comercial registrada) 2010 de Prime Polymer Co., Ltd., 50 % en peso de un copolímero de etileno/1-buteno (que tiene una densidad de 0,885 g/cm<sup>3</sup> y disponible con el nombre comercial de TOUGHMER (marca comercial registrada) A0585X de Prime polymer Co., Ltd. y 5 % en peso de un homopolímero de polietileno (que tiene una densidad de 0,965 g/cm<sup>3</sup> y disponible con el nombre comercial HIGHZEX (marca comercial registrada) 651508 de Prime Polymer Co., Ltd.

EVOH-1: un alcohol etilen vinílico que tiene un contenido de etileno del 27 % en moles y disponible con el nombre comercial de EVAL (marca comercial registrada) L101 de Kuraray Co., Ltd.

65 EVOH-2: un alcohol etilen vinílico que tiene un contenido de etileno del 44 % moles y disponible con el nombre comercial de EVAL (marca comercial registrada) E105 de Kuraray Co., Ltd.

COP: un producto hidrogenado de un polímero de apertura de anillo de norborneno que tiene una absorbabilidad en agua de menos del 0,01 % y disponible con el nombre comercial de ZEONOA (marca comercial registrada) de Nippon Zeon Co., Ltd.

PP: un polipropileno que tiene una densidad de 0,900 g/cm<sup>3</sup> y disponible con el nombre comercial B355 de Prime Polymer Co., Ltd.

NY: nylon-6 disponible con el nombre comercial de AMIRAN (marca comercial registrada) CM1017 de Toray Industries, Inc.

PE-PP: una mezcla de 85 % en peso de PE-1 y 15 % en peso de un homopolímero de polipropileno (que tiene una densidad de 0,910 g/cm<sup>3</sup> y disponible con el nombre comercial de J103WA de Prime Polymer Co., Ltd.

PE adherente: una poliolefina adhesiva (polietileno modificado con un ácido carboxílico insaturado) que tiene una densidad de 0,905 g/cm<sup>3</sup> y una permeabilidad al vapor de agua de 10 g/m<sup>2</sup>.24 h (25 °C, 90 % HR, 20 µm) y disponible con el nombre comercial de ADMER (marca comercial registrada) de Prime Polymer Co., Ltd.

PBT: un polibutilen tereftalato que tiene una permeabilidad al vapor de agua de 23 g/m<sup>2</sup>.24 h (25 °C, 90 % HR, 10 µm) y disponible en Mitsubishi Engineering Plastics Corp.

### Ejemplo 1

#### (1) Preparación de la pequeña bolsa

Se preparó una película de plástico de 50 µm de espesor que incluía una capa intermedia de COP (que tenía un espesor de 10 µm), una capa interna de PE-1 (que tenía un espesor de 20 µm) proporcionada sobre uno de los lados opuestos de la capa intermedia con respecto a la dirección del espesor, y una capa externa de PE-PP (que tenía un espesor de 20 µm) proporcionada sobre el otro lado de la capa intermedia por un método de coextrusión. La película de plástico resultante que tenía una estructura de tres capas se cortó en piezas generalmente rectangulares.

A su vez, como se muestra en la Fig. 5, dos de tales piezas de película de plástico generalmente rectangulares de la estructura de tres capas se apilaron una sobre la otra con sus capas internas opuestas entre sí y sus porciones de borde periférico se sellaron térmicamente, con lo que se formó la porción periférica débilmente sellada 22. De esta manera, se produjo una pequeña bolsa plana y flexible 21. Después, la pequeña bolsa 21 se formó con una porción débilmente sellada 24 que se extendía paralela a un par de bordes más cortos de la porción periférica débilmente sellada 22 entre porciones longitudinalmente medias de los bordes más largos 23 para de esta manera dividirse en dos compartimentos 25, 26.

Cada uno de los bordes más largos 23 de la porción periférica débilmente sellada 22 de la pequeña bolsa 21 tenía una porción no sellada en comunicación con el compartimento 25, 26. La porción no sellada sirve como un puerto de carga a través del cual se carga la solución de fármaco en el compartimento 25, 26.

Después, se cargaron 4 ml de la solución que contenía vitamina de la Formulación 3 en un compartimento 25 a través del puerto de carga en comunicación con el compartimento 25 y después este puerto de carga se selló térmicamente en una atmósfera de nitrógeno. Adicionalmente, 4 ml de la solución que contiene el elemento metálico micronutriente de la Formulación 4 se cargó en el otro compartimento 26 a través del puerto de carga en comunicación con el compartimento 26, y después este puerto de carga se selló térmicamente en atmósfera de nitrógeno.

#### (2) Producción del recipiente para solución de fármaco y envase que contiene la solución de fármaco

Se preparó una película de plástico (véase la Figura 1) que tenía una estructura de siete capas incluyendo las capas mostradas en la columna de "Muestra 1" en la Tabla 1, por un método de coextrusión.

A su vez, como se muestra en la Figura 5, se recortaron dos piezas de película de plástico generalmente rectangulares de la película de plástico de la estructura de siete capas y se apilaron una sobre otra con sus capas más internas opuestas entre sí, y después sus porciones de borde periférico se sellaron térmicamente para formar una porción periférica fuertemente sellada 16. Adicionalmente, se formó una porción débilmente sellada 18 como una extensión entre las porciones longitudinalmente medias de un par de porciones laterales longitudinales fuertemente selladas 17 de la porción periférica fuertemente sellada 16. De esta manera, una porción del recipiente definida por la porción periférica fuertemente sellada 16 se dividió en una primera porción de recipiente 19 y una segunda porción de recipiente 20.

Debe observarse que la pequeña bolsa 21 producida de la manera mencionada anteriormente (1) se insertó en una segunda región de formación de porción de recipiente antes de la formación de la porción periférica fuertemente sellada 16, y una porción de la superficie externa de la pequeña bolsa 21 adyacente a un borde más largo 23 y una porción de superficie interna de la segunda porción de recipiente 20 adyacente a la porción débilmente sellada 18 se sellaron térmicamente para fijarse entre sí.

Se proporcionaron miembros de tubo 13 para eyección e inyección de las soluciones de fármaco en la porción periférica fuertemente sellada 16 tal como para comunicarse respectivamente con la primera porción de recipiente 19 y la segunda porción de recipiente 20, y tenían porciones no selladas para comunicación con la primera porción de recipiente 19 y la segunda porción de recipiente 20. Las porciones no selladas se definieron como puertos de

carga para cargar las soluciones de fármaco en la primera porción de recipiente 19 y la segunda porción de recipiente 20, respectivamente.

5 A su vez, se cargaron 300 ml de la solución que contenía aminoácido de la Formulación 1 en la primera porción de recipiente 19 y se cargaron 696 ml de la solución de sacárido de la Formulación 2 en la segunda porción de recipiente 20 en una atmósfera de nitrógeno, y después las porciones no selladas se sellaron térmicamente. De esta manera, se obtuvo un envase que contenía una solución de fármaco que tenía una cantidad de solución de fármaco total de 1004 ml. El envase que contenía la solución de fármaco tenía un espacio de cabeza que tenía un volumen de aproximadamente 30 ml, y el gas en el espacio de cabeza se reemplazó con nitrógeno (aproximadamente 50 %),  
10 de manera que el espacio de cabeza tenía una concentración de oxígeno del 10 %.

### (3) Proceso de esterilización con vapor y proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto

15 El envase que contenía solución de fármaco obtenido de la manera mencionada anteriormente (2) se puso en un recipiente de esterilización, y se calentó en una atmósfera de nitrógeno saturada con vapor de agua (a una temperatura de 110 °C a una presión de 2700 hPa) durante 30 minutos, con lo que se realizó un proceso de esterilización con vapor a alta presión. La concentración de oxígeno de la atmósfera de nitrógeno se reguló a no mayor del 2 %.

20 Después, el envase que contenía la solución de fármaco sometido al proceso de esterilización con vapor se almacenó junto con un aceptor de oxígeno (disponible con el nombre comercial AGELESS (marca comercial registrada) de Mitsubishi Gas Chemical Company Inc. en una bolsa externa durante 20 días.

25 La bolsa externa está compuesta de una película multicapa de una estructura de tres capas que incluía una capa interna de un polietileno como una capa intermedia de un alcohol polivinílico y una capa externa de un polipropileno estirado. La bolsa tenía una permeabilidad al oxígeno no mayor de  $0,1 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de 25 °C a una humedad del 60 % HR, y una permeabilidad al vapor de agua de  $0,5 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  a una temperatura de 25 °C a una humedad del 90 % HR. La bolsa externa tenía un volumen de espacio interno de aproximadamente 300 a aproximadamente 500 ml, y tenía una concentración de oxígeno interna ajustada a no mayor del 2 % por sustitución de nitrógeno. La bolsa de solución de fármaco estaba acomodada y sellada en la bolsa externa una hora después de  
30 proceso de esterilización con vapor a alta presión.

### Ejemplo 2

35 Se preparó una película de plástico (véase la Figura 2) de una estructura de seis capas que incluía las capas mostradas en la columna de "Muestra 2" en la Tabla 1, por un método de coextrusión.

A su vez, se produjo un envase que contenía solución de fármaco sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1-(2), excepto que se usaron dos de tales películas de plástico de la estructura de seis capas. Después, el proceso de esterilización con vapor y el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto se realizaron de la misma manera que en Ejemplo 1-(3).  
40

### Ejemplo 3

45 Se preparó una película de plástico (véase la Figura 1) de una estructura de siete capas que incluía las capas mostradas en la columna de "Muestra 3" en la Tabla 1 por un método de coextrusión. Una estructura estratificada que incluía una capa protectora 5 y una capa adhesiva 7 de la película multicapa tenía una permeabilidad al vapor de agua de  $4,1 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  (a 25 °C y 90 % HR).

50 A su vez, un envase que contenía una solución de fármaco se produjo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1-(2), excepto que se usaron dos de tales películas de plástico de la estructura de siete capas. Después, el proceso de esterilización con vapor y el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto se realizaron de la misma manera que en Ejemplo 1-(3).

### Ejemplo 4

55 Se preparó una película de plástico (véase la Figura 1) de una estructura de siete capas incluyendo las capas mostradas en la columna de "Muestra 4" en la Tabla 2 por un método de coextrusión. Una estructura estratificada que incluía una capa protectora 5 y una capa adhesiva 7 de la película multicapa tenía una permeabilidad al vapor de agua de  $7,0 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  (a 25 °C y 90 % HR).

60 A su vez, un envase que contenía una solución de fármaco se produjo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1-(2), excepto que se usaron dos de tales películas de plástico de la estructura de siete capas. Adicionalmente, el proceso de esterilización con vapor y el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto se realizaron sustancialmente de la misma manera que en Ejemplo 1-(3), excepto que se usó una bolsa externa producida a partir de una película multicapa de una estructura de tres capas que incluía una capa intermedia de un copolímero de etileno/alcohol vinílico y una capa interna y una capa externa de un polietileno y que tenía una  
65

permeabilidad al oxígeno de  $0,5 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR, y una permeabilidad al oxígeno de  $3 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 90 % HR.

Ejemplo 5

Se preparó una película de plástico (véase la Figura 2) de una estructura de seis capas que incluía las capas mostradas en la columna de "Muestra 5" en la Tabla 2 por un método de coextrusión. Una estructura estratificada que incluía una capa protectora 5 y una capa adhesiva 7 de la película multicapa tenía una permeabilidad al vapor de agua de  $5,1 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  (a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y 90 % HR).

A su vez, un envase que contenía una solución de fármaco se produjo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1-(2), excepto que se usaron dos de tales películas de plástico de la estructura de seis capas. Después, el proceso de esterilización con vapor y el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto se realizaron de la misma manera que en Ejemplo 1-(3).

Ejemplo 6

Se preparó una película de plástico (véase la Figura 1) de una estructura de siete capas que incluía las capas mostradas en la columna de "Muestra 6" en la Tabla 2 por un método de coextrusión. Una estructura estratificada que incluía una capa protectora 5 y una capa adhesiva 7 de la película multicapa tenía una permeabilidad al vapor de agua de  $3,2 \text{ g}/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  (a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  y 90 % HR).

A su vez, un envase que contenía una solución de fármaco se produjo sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1-(2), excepto que se usaron dos de tales películas de plástico de la estructura de siete capas. Adicionalmente, el proceso de esterilización con vapor y el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto se realizaron de la misma manera que en Ejemplo 1-(3).

Ejemplo comparativo 1

Se preparó una película de plástico (véase la Figura 1) de una estructura de siete capas que incluía las capas mostradas en la columna de "Muestra Comparativa 1" en la Tabla 3 por un método de coextrusión.

A su vez, se produjo un envase que contenía una solución de fármaco sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1-(2), excepto que se usaron dos de tales películas de plástico de la estructura de siete capas. Adicionalmente, el proceso de esterilización con vapor y el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto se realizaron de la misma manera que en Ejemplo 1-(3).

Ejemplo comparativo 2

Se preparó una película de plástico de una estructura de cinco capas que incluía las capas mostradas en la columna de "Muestra Comparativa 2" en la Tabla 3 y que no tenía una capa adhesiva por un método de coextrusión.

A su vez, se produjo un envase que contenía una solución de fármaco sustancialmente de la misma manera que en el Ejemplo 1-(2), excepto que se usaron dos de tales películas de plástico de la estructura de cinco capas. Adicionalmente, el proceso de esterilización con vapor y el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto se realizaron de la misma manera que en Ejemplo 1-(3).

Ensayo de evaluación para el proceso de reducción del contenido de oxígeno disuelto

La superficie de cada uno de los envases que contiene solución de fármaco sometido al proceso de esterilización con vapor a alta presión se deshumidificó con aire caliente a aproximadamente  $40 \text{ }^\circ\text{C}$  durante un minuto. Adicionalmente, se dejó que el envase que contenía solución de fármaco reposara en un entorno a temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR, y después la concentración de oxígeno de la solución de fármaco en el envase que contiene la solución de fármaco se midió mediante un medidor de concentración de oxígeno no destructivo (disponible con el nombre comercial Fibox 3 de PreSens GmbH). La medición de la concentración de oxígeno se realizó después de un transcurso de seis horas desde el proceso de esterilización con vapor, y cada día después del proceso de esterilización con vapor. Para la medición de la permeabilidad al oxígeno, se usó un aparato disponible con el nombre comercial de OX-TRAN (marca comercial registrada) de MOCON, Inc.

Como resultado, las concentraciones de oxígeno de las soluciones de fármaco contenidas en los envases que contenían solución de fármaco de los ejemplos y ejemplos comparativos se redujeron a no más de 2 ppm después de un transcurso de aproximadamente siete días desde la acomodación y sellado del envase que contenía solución de fármaco en la bolsa externa.

En las Tablas 1 a 3 se muestran los resultados de la medición de la permeabilidad al oxígeno de cada una de las películas multicapa usadas en los Ejemplos y Ejemplos Comparativos.

Tabla 1

	Muestra		
	1	2	3
<b>Capas de la película multicapa</b>			
(Lado externo O)			
Capa protectora 5	PE-1 (20 µm)	PE-1 (20 µm)	PE-1 (20 µm)
Capa adhesiva 7	PE Adherente (20 µm)	PE Adherente (20 µm)	PE Adherente (20 µm)
Capa intermedia 4	EVOH-1 (5 µm)	EVOH-2 (5 µm)	EVOH-1 (15 µm)
Capa adhesiva 6	PE Adherente (20 µm)	PE Adherente (20 µm)	PE Adherente (20 µm)
Capa menos absorbente de agua 3	COP (10 µm)	-	COP (10 µm)
Capa de polietileno 2	PE-2 (145 µm)	PE-2 (155 µm)	PE-2 (130 µm)
Capa de sellado 1	PE-PP (30 µm)	PE-PP (30 µm)	PE-PP (30 µm)
(Lado externo I)			
Permeabilidad al vapor de agua (Capa protectora 5 + Capa adhesiva 7)	4,1	4,1	4,1
Espesor global de la película multicapa	250 µm	250 µm	250 µm
Permeabilidad al oxígeno			
Estado estacionario	5	20	1
6 horas después del proceso de esterilización	800	800	500

Tabla 2

	Muestra		
	4	5	6
Capas de la película multicapa (Lado externo O)			
Capa protectora 5	PBT-1 (10 µm)	PE-1 (16 µm)	PE-1 (30 µm)
Capa adhesiva 7	PE Adherente (20 µm)	PE Adherente (16 µm)	PE Adherente (20 µm)
Capa intermedia 4	EVOH-1 (5 µm)	EVOH-1 (4 µm)	EVOH-1 (5 µm)
Capa adhesiva 6	PE Adherente (20 µm)	PE Adherente (16 µm)	PE Adherente (20 µm)
Capa menos absorbente de agua 3	COP (10 µm)	-	COP (10 µm)
Capa de polietileno 2	PE-2 (155 µm)	PE-2 (12.4 µm)	PE-2 (175 µm)
Capa de sellado 1 (Lado externo I)	PE-PP (30 µm)	PE-PP (24 µm)	PE-PP (40 µm)
Permeabilidad al vapor de agua (Capa protectora 5 + Capa adhesiva 7)	7,0	5,1	3,2
Espesor global de la película multicapa	250 µm	250 µm	250 µm
Permeabilidad al oxígeno			
Estado estacionario	5	25	5
6 horas después del proceso de esterilización	200	1000	500

Tabla 3

	Muestra Comparativa	
	1	2
Capas de la película multicapa (Lado externo O)		
Capa protectora 5	PE-1 (20 µm)	PE-1 (20 µm)
Capa adhesiva 7	PE Adherente (20 µm)	-
Capa intermedia 4	NY (5 µm)	PE-2 (10.0 µm)
Capa adhesiva 6	PE Adherente (20 µm)	-
Capa menos absorbente de agua 3	COP (10 µm)	PP (10 µm)
Capa de polietileno 2	PE-2 (145 µm)	PE-2 (10.0 µm)
Capa de sellado 1 (Lado externo I)	PE-PP (30 µm)	PE-PP (30 µm)
Permeabilidad al vapor de agua (Capa protectora 5 + Capa adhesiva 7)	4.1	-
Espesor global de la película multicapa	250 µm	260 µm
Permeabilidad al oxígeno		
Estado estacionario	270	900
6 horas después del proceso de esterilización	-	-

En cada celda de "Capas de la Película Multicapa" en las Tablas 1 a 3, el tipo de material de plástico para cada capa se muestra en una línea superior, y el espesor de la capa se muestra en forma entre paréntesis en una línea inferior. Adicionalmente, la unidad de permeabilidad al vapor de agua es  $\text{g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$  y la unidad de permeabilidad al oxígeno es  $\text{cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h} \cdot \text{atm}$ .

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito a modo de realización ejemplar de la misma, estas realizaciones son meramente ilustrativas aunque no restrictivas. Debe entenderse que las modificaciones de la presente invención evidentes para los expertos en la materia se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

#### **Aplicabilidad industrial**

- 10 La solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto y el método de producción de la misma son ventajosos para almacenar de forma estable la solución que contiene aminoácido, la solución de sacárido que contiene vitamina, la solución que contiene vitamina liposoluble, la emulsión de grasa y similares durante un largo periodo de tiempo. El envase que contiene la solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto de acuerdo con la presente invención es ventajoso para contener y almacenar la solución de fármaco susceptible de oxidación tal como la solución que contiene aminoácido, la solución de sacárido que contiene vitamina, la solución que contiene vitamina liposoluble, la solución que contiene vitamina y la emulsión de grasa, ya sea en solitario o en combinación.
- 15

## REIVINDICACIONES

1. Un envase que contiene solución de fármaco con un contenido reducido de oxígeno disuelto, que comprende un recipiente para solución de fármaco (15) formado de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después de un proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR; y una solución de fármaco contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco (15); en el que la solución de fármaco contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco (15) se ha sometido al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, y a un proceso de desoxidación para reducir una concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco a no más de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente; y en el que el recipiente para solución de fármaco (15) incluye una pluralidad de porciones de recipiente (19), (20) y (21) aisladas entre sí por una división removible (18) o (22), en el que una solución que contiene aminoácido está contenida en una de las porciones del recipiente (19) o (20), y una solución de sacárido está contenida en otra de las porciones del recipiente (19) o (20).
2. Un envase que contiene solución de fármaco con un contenido reducido de oxígeno disuelto, que comprende: un recipiente para solución de fármaco (15) formado de un material de plástico que tiene una permeabilidad al oxígeno no menor de  $200 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR a las 12 horas después de un proceso de esterilización con vapor o un proceso de esterilización con agua caliente y que tiene una permeabilidad al oxígeno en estado estacionario no mayor de  $100 \text{ cm}^3/\text{m}^2 \cdot 24 \text{ h-atm}$  a una temperatura de  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  a una humedad del 60 % HR; y una solución de fármaco contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco (15); en el que la solución de fármaco contenida y sellada en el recipiente para solución de fármaco (15) se ha sometido al proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente, y a un proceso de desoxidación para reducir una concentración de oxígeno disuelto de la solución de fármaco a no más de 2 ppm cuando la permeabilidad al oxígeno del material de plástico alcanza el nivel de estado estacionario después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente; y en el que el recipiente para solución de fármaco (15) incluye una pluralidad de porciones de recipiente (19), (20) y (21) aisladas entre sí por una división removible (18) o (22), en el que una de las porciones de recipiente es una pequeña bolsa (21) proporcionada en otra de las porciones de recipiente (20).
3. Un envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que se almacena en un entorno que tiene un medio de desoxidación después del proceso de esterilización con vapor o el proceso de esterilización con agua caliente.
4. Un envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la solución de fármaco comprende una solución de fármaco susceptible de oxidación.
5. Un envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 4, en la que la solución de fármaco comprende al menos una solución seleccionada del grupo que consiste en una solución que contiene aminoácido, una solución de sacárido que contiene vitamina y una solución que contiene vitamina liposoluble.
6. Un envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 2, en el que una solución que contiene vitamina liposoluble o una emulsión de grasa está contenida en la pequeña bolsa (21).
7. Un envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 2, en el que la pequeña bolsa (21) está dividida en dos compartimentos (25) y (26), en el que una solución que contiene vitamina liposoluble está contenida en uno de los dos compartimentos (25) o (26), y una solución de fármaco de elemento metálico micronutriente está contenida en el otro compartimento (25) o (26).
8. Un envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 5, en el que la solución que contiene aminoácido contiene al menos un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-metionina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-tirosina, L-arginina, L-histidina, L-alanina, L-prolina, L-serina, L-glicina, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico.
9. Un envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 5, en el que la solución de sacárido que contiene vitamina contiene un sacárido, y al menos una

vitamina hidrosoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C, ácido fólico, niacina, biotina y un compuesto pantoténico.

5 10. Un envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 5, en el que la solución que contiene vitamina liposoluble preferentemente contiene al menos una vitamina liposoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.

10 11. Un envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 7, en el que la solución de fármaco de elemento metálico micronutriente contiene al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cinc, cobre, selenio, molibdeno, cobalto y cromo.

15 12. Un envase que contiene una solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la reivindicación 1, en el que la pluralidad de porciones de recipiente aisladas entre sí por la división removible incluye dos porciones de recipiente (19) y (20) dispuestas en relación opuesta en lados opuestos de la división removible, y una pequeña bolsa (21) dispuesta en una de las dos porciones de recipiente (20),  
 en el que la pequeña bolsa (21) está dividida adicionalmente en dos compartimentos (25) y (26),  
 en el que una solución que contiene aminoácido que contiene al menos un aminoácido seleccionado del grupo que  
 20 consiste en L-leucina, L-isoleucina, L-valina, L-lisina, L-treonina, L-triptófano, L-metionina, L-cisteína, L-fenilalanina, L-tirosina, L-arginina, L-histidina, L-alanina, L-prolina, L-serina, L-glicina, ácido L-aspártico y ácido L-glutámico está contenida en una porción del recipiente (19) o (20),  
 en el que una solución de sacárido que contiene vitamina que contiene un sacárido y al menos una vitamina  
 hidrosoluble seleccionada del grupo que consiste en vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina C,  
 25 ácido fólico, niacina, biotina y un compuesto pantoténico está contenida en la otra porción del recipiente (19) o (20),  
 en el que una solución que contiene vitamina liposoluble que contiene al menos una vitamina liposoluble  
 seleccionada del grupo que consiste en vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K está contenida en uno de los  
 compartimentos (25) o (26) de la pequeña bolsa (21),  
 en el que una solución de fármaco de elemento metálico micronutriente que contiene al menos un elemento  
 30 seleccionado del grupo que consiste en hierro, manganeso, cinc, cobre, selenio, molibdeno, cobalto y cromo está  
 contenida en el otro compartimento (25) o (26) de la pequeña bolsa (21).

13. Un envase que contiene solución de fármaco con contenido reducido de oxígeno disuelto como se expone en la  
 reivindicación 12,  
 35 en el que una mezcla de solución obtenida mezclando las soluciones contenidas en las dos porciones de recipiente  
 (19) y (20) y los dos compartimentos (25) y (26) contiene de 0,4 a 20,0 g/l de L-leucina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-  
 isoleucina, de 0,1 a 16,0 g/l de L-valina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-lisina, de 0,1 a 8,0 g/l de L-treonina, de 0,04 a 3,0 g/l  
 de L-triptófano, de 0,1 a 8,0 g/l de L-metionina, de 0,01 a 2,0 g/l de L-cisteína, de 0,2 a 12,0 g/l de L-fenilalanina, de  
 0,01 a 2 g/l de L-tirosina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-arginina, de 0,1 a 8,0 g/l de L-histidina, de 0,2 a 14,0 g/l de L-alanina,  
 40 de 0,1 a 10,0 g/l de L-prolina, de 0,1 a 6,0 g/l de L-serina, de 0,1 a 12,0 g/l de L-glicina, de 0,01 a 4,0 g/l de ácido L-  
 aspártico, de 0 a 6,0 g/l de ácido L-glutámico, de 20 a 800 g/l de glucosa, de 400 a 6500 IU/l de vitamina A, de 0,5 a  
 10,0 µg/l de colecalciferol como vitamina D, de 1,0 a 20,0 mg/l de acetato de tocoferol como vitamina E, de 0,2 a  
 4,0 mg/l de fitonadiona como vitamina K, de 0,4 a 30,0 mg/l de clorhidrato de tiamina como vitamina B<sub>1</sub>, de 0,5 a  
 6,0 mg/l de riboflavina como vitamina B<sub>2</sub>, de 0,5 a 8,0 mg/l de clorhidrato de piridoxina como vitamina B<sub>6</sub>, de 0,5 a  
 50,0 µg/l de cianocobalamina como vitamina B<sub>12</sub>, de 5,0 a 80,0 mg/l de nicotinamida como un compuesto nicotínico,  
 45 de 1,5 a 35,0 mg/l de ácido pantoténico como un compuesto pantoténico, de 50 a 800 µg/l de ácido fólico, de 12 a  
 200 mg/l de ácido ascórbico como vitamina C, de 5 a 120 µg/l de biotina, de 10 a 160 mEq/l de iones sodio, de 1 a  
 40 mEq/l de iones magnesio, de 5 a 80 mEq/l de iones potasio, de 1 a 40 mEq/l de iones calcio, de 10 a 160 mEq/l  
 de iones cloruro, de 0 a 5 mEq/l de iones yoduro y de 1 a 40 mmol/l de iones fosfato.

1/3

FIG. 1

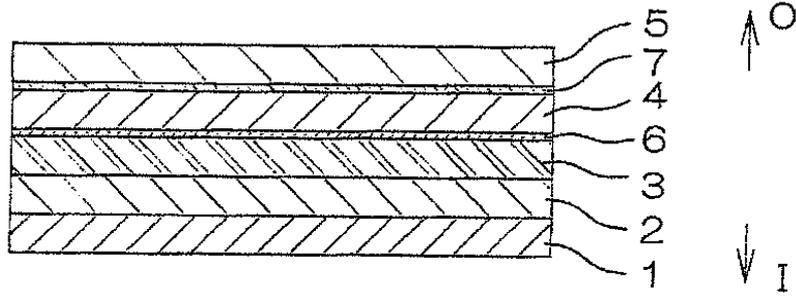


FIG. 2

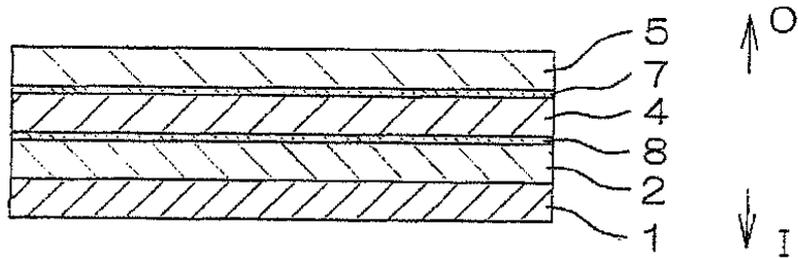
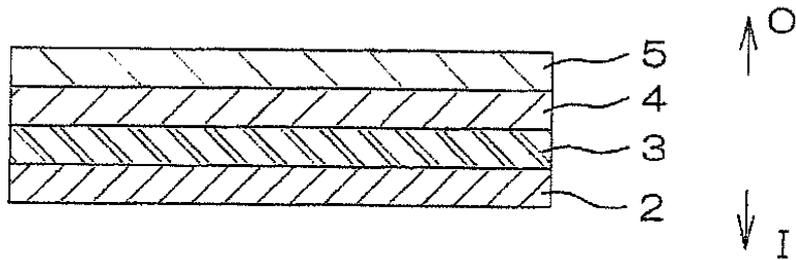
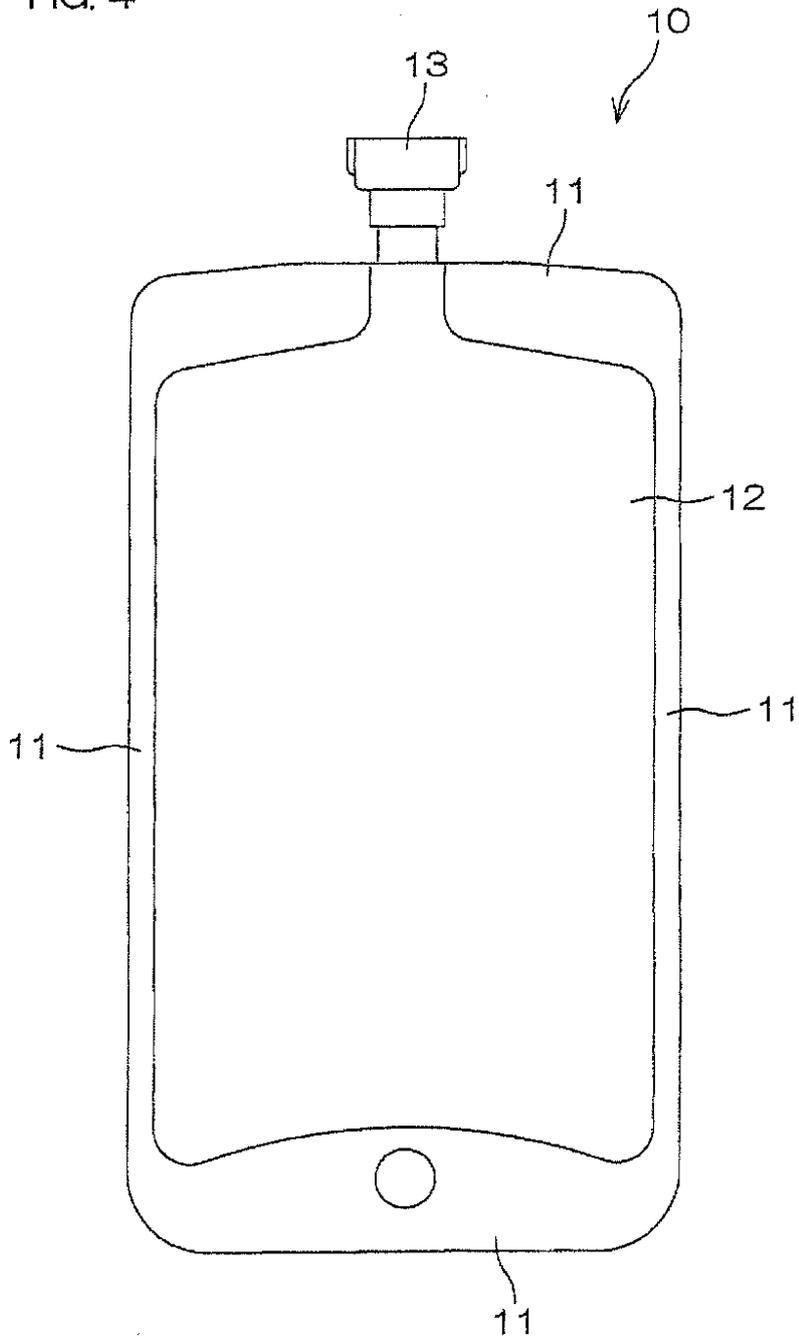


FIG. 3



2/3

FIG. 4



3/3

FIG. 5

