

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 883**

51 Int. Cl.:

G01N 31/22 (2006.01)

G01N 21/77 (2006.01)

G01N 21/78 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2009** **E 09163218 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016** **EP 2264448**

54 Título: **Uso de una composición como indicador de oxígeno para formas de administración parenterales y entéricas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.03.2017

73 Titular/es:

B. BRAUN MELSUNGEN AG (100.0%)
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, DE

72 Inventor/es:

KRÜGER, DR. VOLKER

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 603 883 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

Uso de una composición como indicador de oxígeno para formas de administración parenterales y entéricas

La presente invención se refiere al uso de una composición como indicador de oxígeno, en el cual la presencia o ausencia de oxígeno se hace visible mediante un cambio de color. El uso de acuerdo con la invención se define en la reivindicación 1.

En el ramo de la medicina muchos envases externos de vidrio se han sustituido por envases externos de plástico. Las envases externos de plástico son más ligeros y frecuentemente también más económicos. En el ramo de la terapia parenteral y entérica, frecuentemente es necesario que los contenidos estén separados del aire ambiental, ante todo del oxígeno. Los materiales sintéticos son más o menos permeables al aire y por consiguiente al oxígeno. Mediante el contacto con oxígeno, los productos médicos se pueden descomponer y perder su eficacia, o eventualmente pueden presentarse productos de degradación no deseados.

Por consiguiente, existe la necesidad de controlar que no penetre oxígeno al producto sensible al aire. Esta comprobación se debería poder efectuar de manera rápida y sencilla, de preferencia sin medios auxiliares.

En el estado de la técnica se conocen indicadores que cambian su color en contacto con oxígeno. Frecuentemente se trata de metales o compuestos metálicos, especialmente compuestos de hierro (II). De esta manera, en los documentos EP 0 922 219 B1 y US 6.093.572 A se describe una composición coloreada de un compuesto de pirogalol, una sal de hierro (II) y un ácido orgánico. El compuesto de pirogalol es un tanino que se produce de manera natural o sintética o semisintética. En presencia de oxígeno, la composición inicialmente amarilla se colorea de negro. El cambio de color se debe a una oxidación de hierro II a hierro III, que reacciona después con el sistema aromático del tanino.

Asimismo, los documentos US 6.627.443 B1 y US 6.399.387 B1 describen una composición de color que se compone de un compuesto de hierro (II) y un compuesto de pirogalol. El cambio de color del indicador de oxígeno descrito en este caso, puede anularse a través de una reducción de los iones de hierro.

El documento WO 2007/059900 A1 se refiere a un secuestrante/indicador de oxígeno que contiene al menos un absorbedor de oxígeno de un metal o un compuesto metálico que mediante el oxígeno se puede transformar a un estado de oxidación superior. Adicionalmente, contiene además un agente formador de complejo o un indicador redox para el absorbedor, así como un electrolito. El efecto indicador tiene lugar mediante un cambio de las propiedades físicas del absorbedor de oxígeno, que es desencadenado a través del agente formador de complejo y/o la interacción con el indicador redox.

El documento JP 56132560 describe una composición identificadora de oxígeno. Esta composición es fácil de manejar y tiene un cambio de color notable como reacción ante la presencia o ausencia de oxígeno. Una sustancia de este tipo contiene un compuesto con un núcleo de oxazina, un compuesto de hierro, silicatos de magnesio y agua o alcohol. En presencia de oxígeno, la mezcla se tiñe de rojo violáceo, en ausencia de oxígeno, de blanco. El cambio de tono de color es reversible.

Además de los iones metálicos, también se usan colorantes redox como indicadores de oxígeno. Se conocen varios colorantes que, en su forma reducida, la forma leuco o dihidroxi, tienen otro color que en su forma oxidada. Se diferencia entre indicadores bicolores como ferroína (cambio de color azul - rojo) e indicadores de un solo color como rojo neutro (incoloro - rojo). El cambio de color es reversible en todos los casos.

Por tanto, el documento US 2007/0031976 A1 se ocupa de un indicador de oxígeno que indica la presencia de oxígeno en un envase que contiene una composición médica. El indicador se compone de una composición, en la que los componentes individuales se clasificaron como seguros en el uso con productos médicos. Actúa como colorante redox el carmín de índigo, el cual con un valor de pH de 9,0 a 9,75 se mezcla con celulosa, un agente reductor y agua.

El documento JP 56065072 describe un compuesto indicador de oxígeno. Como colorante redox sirve un compuesto con una estructura básica de oxazina. El compuesto incluye además glucosa, al menos un compuesto que se selecciona a partir de un hidróxido, un silicato de un metal alcalino o alcalinotérreo e hidróxido de aluminio. El cambio de color entre la forma oxidada y reducida es reversible.

El documento EP 0524021 B1 describe un indicador de oxígeno que contiene al menos un compuesto orgánico con tres o más átomos de carbono, así como al menos un grupo amino primario y al menos un grupo hidroxilo y al menos un colorante seleccionado del grupo de colorante de tiazina, colorantes de índigo y mezclas de los mismos. Adicionalmente, se incluye además al menos un ácido orgánico o inorgánico. Esta memoria descriptiva de patente se ocupa de un indicador de oxígeno que indica la presencia o ausencia de oxígeno en una fase gaseosa que debe proteger alimentos, piezas electrónicas, productos eléctricos, piezas electrónicas, piezas metálicas o productos con partes metálicas.

La solicitud de patente alemana DE 2812870A1 revela un indicador de oxígeno para la vigilancia de envases exen-

tos de oxígeno, por ejemplo, de productos alimenticios, a base de azul de metileno, glucosa e hidróxido de sodio.

El indicador de oxígeno del documento EP 1312918 A2 contiene filosilicatos, sustancias catiónicas tensioactivas, un colorante orgánico, un agente reductor y opcionalmente un compuesto básico. La composición permite mediante un cambio de color reversible, el control de la presencia o ausencia de oxígeno o la concentración de oxígeno.

5 El documento US 6.676.901 B1 se refiere a un indicador de oxígeno que contiene un agente indicador de oxígeno que incluye un sustrato y una composición indicadora de oxígeno que se fija sobre la superficie del sustrato. Este documento incluye además un pequeño paquete que liga oxígeno y tiene una función indicadora de oxígeno, sobre el cual se puede pegar el indicador de oxígeno. El documento se refiere además a un procedimiento y un dispositivo para fijar el indicador de oxígeno a un objeto.

10 Por lo tanto, un objeto de la presente invención es poner a disposición un indicador de oxígeno resistente a la luz y al calor, en el cual se puede identificar con la vista un cambio de color. El cambio de color debería ocurrir rápidamente, pero sin embargo no al cabo de pocos segundos. Si el indicador se emplea en un envase, entonces también se debería poder identificar durante algunos minutos después de abrir el envase, si el indicador había estado en contacto o no con oxígeno antes de la apertura. Además, el indicador se debe diseñar de manera que el producto sensible al oxígeno permanezca visible. En particular, se pretende un colorante redox como indicador de oxígeno, el cual en estado reducido sea incoloro, en la forma oxidada tenga un color intenso, de manera que la presencia de oxígeno se pueda identificar claramente a simple vista.

15 Sorprendentemente, el objeto mencionado anteriormente queda resuelto mediante una mezcla de resorufina y/o azul de toluidina como colorante redox orgánico, uno o varios polioles, en particular glicerol y agua, incorporados en una o varias sustancias auxiliares. Mediante el uso del poliol se liga agua en el indicador de oxígeno. En una realización preferida, el indicador de oxígeno definido de esta manera contiene además un tampón orgánico o inorgánico, en particular un tampón fosfato y/o citrato.

Se prefiere trabajar con una solución tamponada molar, de manera que da lugar a una concentración de 0,001 a 2 mol, en particular 0,01 a 1 mol con respecto al indicador de oxígeno.

25 Si el indicador de oxígeno contiene resorufina como colorante redox orgánico, entonces el valor de pH se ajusta en un intervalo de 6 a 10, preferiblemente 7 a 9, de manera particularmente preferida 7,5 a 8,5. Si se encuentra presente azul de toluidina como colorante redox, entonces el valor de pH se ajusta en un intervalo de 2 a 6, preferiblemente 3 a 5, de manera particularmente preferida 3,5 a 4,5.

30 De acuerdo con la invención, el indicador de oxígeno se incorpora preferiblemente en una sustancia auxiliar. Como sustancias auxiliares posibles se usan metilcelulosa, gelatina y/o HES. Tienen un efecto ligeramente reductor, de manera que el colorante redox se puede usar en su forma oxidada y solo se puede reducir como indicador de oxígeno antes del uso.

35 Los almidones de hidroxietilo (HES) se pueden usar con diferentes tamaños de molécula. Un indicador de oxígeno de acuerdo con la invención se puede producir con HES 130, pero también con HES 200 y/o HES 450. El número describe la masa molar del correspondiente almidón de hidroxietilo en kilodaltons.

40 Adicionalmente, es posible que un indicador de oxígeno de acuerdo con la invención se aplique sobre un material de soporte, en particular un intercambiador de iones, papel o lámina. En una realización preferida, se usa un intercambiador de aniones o cationes a base de polímero o de un derivado de hidrato de carbono polimérico. Un intercambiador de iones de este tipo primero se lava con un tampón, a continuación se aplica el indicador de oxígeno. El uso de un intercambiador de iones como material de soporte permite el ajuste del valor de pH a través del propio intercambiador de iones, por lo que ya no es necesaria una adición de tampón adicional.

45 Un indicador de oxígeno de acuerdo con la invención puede estar presente en forma de un comprimido, una cápsula o como gel. Estos a su vez se pueden presentar en un envase externo independiente, preferiblemente una bolsa o blíster. A través del grosor del material del que está compuesto el envase externo, es posible controlar la permeabilidad del oxígeno y adaptarla de acuerdo al uso.

Fundamentalmente, existen tres variantes distintas para incorporar el colorante:

1. El colorante se reduce a compuesto leuco o dihidroxi y se procesa adicionalmente bajo gas inerte.

2. El indicador se estabiliza y se incorpora en la forma reducida con grupos protectores. La activación ocurre en el producto final antes, durante o después de un tratamiento térmico del producto final mediante escisión del grupo protector.

3. La sustancia indicadora se incorpora en la forma oxidada. La activación ocurre en el producto final antes, durante o después de un tratamiento térmico del producto final mediante reducción.

Si el colorante redox se presenta en la forma reducida, entonces todas las etapas adicionales del procedimiento se deberán efectuar bajo gas inerte en una atmósfera exenta de oxígeno. Para la reducción del colorante son adecua-

dos agentes reductores con un potencial de reducción más elevado que el del propio colorante correspondiente, en particular glucosa, disulfito de sodio, zinc, cloruro de manganeso (II), N-acetilcisteína y/o ácido ascórbico. Los agentes reductores se separan antes del uso del colorante reducido como indicador de oxígeno.

5 Para estabilizar la forma reducida del colorante redox es posible introducir grupos protectores. Estos se escinden con un tratamiento térmico. De preferencia se trata a este respecto, de un grupo bencilo.

Si el colorante redox se introduce en su forma oxidada, entonces el procesamiento ulterior se puede llevar a cabo en condiciones normales. Una reducción del colorante tiene lugar entonces durante un tratamiento térmico, por ejemplo, una esterilización.

10 Mediante la aplicación de los materiales de soporte o la incorporación en sustancias auxiliares, es posible inmovilizar el colorante. Es posible la aplicación del indicador de oxígeno como una inscripción sobre la lámina o el papel. Esta inscripción es difícil o imposible de ver en ausencia de oxígeno. Sin embargo, si el indicador llegara a ponerse en contacto con oxígeno, la inscripción se vuelve visible. Con ello se evita una confusión de los colores.

15 El indicador de oxígeno terminado puede constar, de acuerdo con la invención, de bolsitas llenas de material, por ejemplo en forma de almohadilla. Una variante adicional es el llenado un blíster o una lámina estampada o de embutido profundo, en donde el indicador de oxígeno puede desarrollar su color con la oxidación. La permeabilidad al oxígeno del envase externo se puede adaptar a las necesidades. Mediante el grosor de una lámina utilizada, es posible influir en la permeabilidad al oxígeno.

20 En una realización adicional, el indicador de oxígeno se usa en forma de comprimidos o cápsulas. La envoltura de la cápsula es preferiblemente transparente. Preferiblemente se trata de una cápsula rellena de gel en la que el indicador de oxígeno se introdujo en gelatina o HES.

Un indicador de oxígeno de acuerdo con la invención se puede usar para supervisar formas de administración parenterales y entéricas, en particular en el espacio entre una bolsa para alimentación parenteral y entérica y un envase externo.

25 En el caso de uso de resorufina como colorante redox, en un indicador de oxígeno de acuerdo con la invención, tiene lugar un cambio de color de incoloro a rojo violáceo. En el caso de oxidación del azul de toluidina, el indicador de oxígeno originalmente incoloro se tiñe de azul. Mediante el cambio de la concentración de las sustancias auxiliares, en particular la gelatina y/o los almidones de hidroxietilo, puede variar el tono de color. En el caso del azul de toluidina, tiene lugar debido a la oxidación, por ejemplo un cambio de color hacia el verde o lila a altas concentraciones de gelatina. En la forma reducida, un indicador de oxígeno de este tipo es ligeramente amarillo. El color de ambas formas se puede diferenciar muy bien entre sí a simple vista.

30 De acuerdo con la invención, un indicador de oxígeno de acuerdo con la invención se puede insertar en el espacio entre una bolsa para alimentación parenteral y entérica y un envase externo. Adicionalmente en este espacio se puede emplear además un absorbedor de oxígeno. Este puede ligar el oxígeno libre existente de forma eventual y con ello prolongar tanto la durabilidad de la forma de administración parenteral y entérica como también la eficacia del indicador de oxígeno.

En los siguientes ejemplos se explicará el indicador de acuerdo con la invención, pero sin describirlo en forma exclusiva.

Ejemplos de realización

40 A partir de los colorantes redox se prepararon las siguientes soluciones: soluciones con azul de metileno representan ejemplos de referencia.

Se disolvió resorufina en una concentración del 1% en agua destilada. La solución se diluyó con agua destilada cuando fue necesario. Las concentraciones correspondientes se indican en los ejemplos respectivos.

Se disolvió azul de metileno en una concentración del 1% en agua destilada.

Se disolvió azul de toluidina en una concentración del 1% en agua destilada.

45 Estos se usaron en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

Intercambiador de iones Amberlite® CG-50 I

50 En cada caso se lavaron con WFI (agua para inyección, por sus siglas en inglés) tres puntas de espátula del intercambiador de iones CG-50 I, y la solución sobrenadante se decantó. A continuación, el intercambiador de iones se mezcló y se agitó en cada caso con solución de azul de metileno al 1%, solución de azul de toluidina al 1% o solución de resorufina al 0,001%. La mezcla se dejó reposar durante algún tiempo y se agitó de vez en cuando. Des-

pués, cada mezcla se filtró con la ayuda de un embudo Büchner en el que se colocó papel filtro. El intercambiador de iones todavía húmedo se trasvasó a continuación a tubos de ensayo de vidrio y se cerraron.

De cada mezcla indicadora de intercambiador de iones se cargó una punta de espátula en una bolsa externa y se selló con una bolsa de absorbedor. Después de un periodo de 14 días, todos los indicadores de oxígeno seguían estando decolorados.

Ejemplo 2:

Se suspendieron 10 g de un intercambiador de iones Dowex® 1-X8 tres veces con WFI y a continuación se filtraron por aspiración en un filtro de succión. Se apilaron 50 g de una solución de resorufina al 0,001% con un valor de pH de 8 sobre el intercambiador de iones. La mezcla se agitó varias veces y a continuación se filtró por succión. Después el intercambiador de iones se suspendió otras tres veces con WFI y se filtró por succión.

El intercambiador de iones cargado con resorufina se trasvasó a un frasco de ensayo.

Ejemplo 3

En una preparación adicional, se agitaron 10 g de gelatina con 40 g de WFI y 5 ml de una solución tamponada molar de fosfato de potasio (pH 8,0) y se dejó reposar 20 minutos para que se hinchara. A continuación, se agregaron 60 g de glicerol, se mezclaron y se calentaron al baño de agua a 65°C. Se añadieron 2 g del intercambiador de iones Dowex® 1-X8 cargado con resorufina, y se agitaron. La solución se trasvasó a una botella de infusión de 250 ml y se esterilizó durante 15 minutos a 121°C.

El intercambiador de iones permaneció mezclado con la gelatina incluso después de la esterilización.

Ejemplo 4:

Un intercambiador de iones DEAE Sephadex® se hinchó con WFI y se mezcló con una solución de resorufina al 0,001%. La mezcla se filtró por succión sobre una frita y la mezcla se lavó con tampón fosfato con un valor de pH 8. La mezcla se lavó varias veces más con solución de resorufina para aumentar la concentración de resorufina. El residuo de coloreado de rosa intenso se trasvasó a tubos de ensayo y se cerraron. De la mezcla se sellaron 6 muestras en pequeñas bolsas de lámina Excel y cada bolsa se colocó en una botella de infusión de vidrio de 250 ml, junto con una bolsa de absorbedor Mitsubishi. Las botellas se esterilizaron durante 15 minutos a 121°C. Después de la esterilización el color se conservó. Mediante el absorbedor de oxígeno se decolora la mezcla.

Después de un periodo de tres meses, se abrieron tres botellas de infusión en las que estaba contenida en cada caso una bolsa Excel con la mezcla de DEAE Sephadex®-resorufina. La bolsa Excel se abrió ligeramente, la mezcla se coloreó inmediatamente de violeta.

Se abrió además otra botella de infusión dentro de la cual, durante el mismo periodo de tiempo, se encontraba una esfera de intercambiador de iones DEAE Sephadex® cargada con resorufina y tampón a un pH de 8. Además, la mezcla todavía contenía aproximadamente 40% de glicerol. La esfera se coloreó de rosa intenso al cabo de 5 minutos, después del contacto con oxígeno.

Ejemplo 5:

Tabla 1

	Gelatina	WFI	Tampón citrato pH 4	Glicerol	Indicador
Preparación 5.1	20 g	180 g	10 g	10 g	100 µl de solución MB al 1%
Preparación 5.2	20 g	180 g	10 g	10 g	50 µl de solución TB al 1%
Preparación 5.3	40 g	180 g	10 g	10 g	100 µl de solución MB al 1%

Solución MB = solución de azul de metileno

Solución TB = solución de azul de toluidina

La gelatina se mezcló con WFI y tampón citrato y se dejó reposar 20 minutos para que se hinchara. Después, se añadió glicerol y se calentó todo a aproximadamente 65°C en un baño de agua. A continuación, se añadió y mezcló el indicador y se retiró del baño de agua para que se enfriara. Todavía antes de la gelificación, las soluciones se trasvasaron a respectivamente dos botellas de infusión de 100 ml, se colocó un tapón y se presionó. En cada caso, se esterilizó una botella durante 10 minutos a 121°C, la otra botella se dejó reposar a temperatura ambiente.

De cada preparación se introdujeron pedazos con tamaño de guisante en respectivamente tres botellas de infusión de 100 ml, se equiparon con un absorbedor de oxígeno y las botellas se taparon con un tapón de goma.

Ejemplo 6:

Tabla 2

	Gelatina	WFI	Tampón 1 M	Glicerol	Indicador
Preparación 6.1	20 g	100 g	20 ml (pH 8)	60 g	0,24 g de solución de resorufina al 1%
Preparación 6.2	20 g	100 g	20 ml (pH 4)	60 g	0,595 g de solución MB al 1%
Preparación 6.3	20 g	100 g	20 ml (pH 4)	60 g	0,51 g de solución TB al 1%

5

Solución MB = solución de azul de metileno

Solución TB = solución de azul de toluidina

10 Gelatina, WFI y solución tampón se dejaron reposar 20 minutos en un mortero para que se hincharan. Después de esto, se añadió glicerol y la mezcla se calentó a 65°C en un baño de agua. Después de disolverse la gelatina, se añadió gota a gota el indicador hasta que se obtuvo la intensidad deseada de la coloración. Los recipientes con el indicador se pesaron antes y después, la diferencia fue el consumo de solución indicadora.

15 En cada caso, se cargó 1 ml de cada preparación en 6 bolsas Excel y se sellaron. Cada bolsa se introdujo en una botella de infusión de 100 ml con un absorbedor de oxígeno, se gasificó con argón y se cerró. En cada caso, se esterilizaron 3 botellas de una preparación durante 15 minutos a 121°C, las otras 3 botellas se almacenaron a temperatura ambiente.

Ejemplo 7:

Tabla 3

	HES 200	WFI	Tampón 1 M	Glicerol	Indicador
Preparación 7.1	75 g	15 g	15 ml (pH 8)	45 g	0,128 g de solución de resorufina al 1%
Preparación 7.2	75 g	15 g	15 ml (pH 4)	45 g	0,38 g de solución MB al 1%
Preparación 7.3	75 g	15 g	15 ml (pH 4)	45 g	0,34 g de solución TB al 1%

Solución MB = solución de azul de metileno

20 Solución TB = solución de azul de toluidina

25 Se mezcló HES 200 con solución tamponada, WFI y glicerol. A continuación, cada preparación se calentó en un baño de agua a aproximadamente 80°C y se agitó. Después de que se formara una masa homogénea, se añadió gota a gota el indicador hasta que se obtuvo la coloración deseada. Los recipientes con indicador se pesaron antes y después, la diferencia fue el consumo de cada indicador. De cada preparación se cargó una cuchara de espátula en 6 bolsas Excel y se sellaron. Cada bolsa se introdujo en una botella de infusión de 100 ml con un absorbedor de oxígeno, se gasificó con argón y se cerró. En cada caso, se esterilizaron 3 botellas de una preparación durante 15 minutos a 121°C, las otras 3 botellas se almacenaron a la temperatura ambiente.

Ejemplo 8:

Tabla 4

HES 200	350 g
Lisina HCl	3 g
WFI	70 g
Glicerol	210 g

- 5 El almidón se mezcló con clorhidrato de lisina, WFI y glicerol y se calentó en un baño de agua a aproximadamente 80°C y se agitó hasta que se formó una masa homogénea. La temperatura se mantuvo constante durante aproximadamente 2 horas, después se enfrió a la temperatura ambiente y se dejó reposar durante la noche.

La mezcla se distribuyó en frío en tres vasos de precipitados y se añadió la solución indicadora.

Tabla 5

	Mezcla HES-lisina	Indicador
Preparación 8.1	113,543 g	64 mg de solución de resorufina al 1%
Preparación 8.2	110,462 g	169 mg de solución MB al 1%
Preparación 8.3	109,817 g	151 mg de solución TB al 1%

- 10 Solución MB = solución de azul de metileno

Solución TB = solución de azul de toluidina

Los 3 vasos de precipitados se calentaron en baño de agua a aproximadamente 80°C y las mezclas se licuaron. Después de esto, se añadió el indicador hasta la coloración deseada.

- 15 De cada preparación se cargó en cada caso una cuchara de espátula en 6 bolsas Excel y se sellaron. Cada bolsa se introdujo en una botella de infusión de 100 ml con un absorbedor de oxígeno, se gasificó con argón y se cerró. En cada caso, se calentaron 3 botellas de una preparación durante 15 minutos a 121°C (esterilizaron), las otras 3 botellas se almacenaron a temperatura ambiente.

Ejemplo 9:

- 20 De cada preparación de los ejemplos 6, 7 y 8, se retiró de la botella una bolsa de cada preparación indicadora de la variante tratada térmicamente. Las bolsas de las preparaciones de gelatina se tiñeron después de aproximadamente 30 minutos. La bolsa con las preparaciones HES se tiñeron solo después de varias horas.

Ejemplo 10:

- 25 Para someter a ensayo una posible reutilización del indicador de oxígeno de acuerdo con la invención, de cada preparación indicadora de las preparaciones de los ejemplos 6, 7 y 8 se calentaron (esterilizaron) nuevamente durante 15 minutos a 121°C una botella ya tratada térmicamente y una botella que todavía no se había tratado térmicamente.

También se abrieron el día anterior las botellas tratadas térmicamente, se sacaron las bolsas, se colocaron sobre una superficie blanca y se anotaron los cambios de todas las muestras a intervalos predeterminados.

Los resultados pueden deducirse de la siguiente Tabla 6.

Tabla 6

	Tiempo (horas)					
Preparación	Inmediato	0,5	1	2	7	24
Preparación 6.1; 1 Tratamiento térmico	amarillo claro	violeta	violeta generalizado	violeta más intenso	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional
Preparación 6.1; 2 Tratamientos térmicos	amarillo claro	exterior violeta, interior amarillo	violeta generalizado	violeta más intenso	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional
Preparación 6.2; 1 Tratamiento térmico	amarillo claro-verde claro	interior amarillo, exterior verde claro	azul generalizado	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional
Preparación 6.2; 2 Tratamientos térmicos	amarillo claro-verde claro	interior amarillo, exterior verde claro	azul generalizado	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional
Preparación 6.3; 1 Tratamiento térmico	amarillo claro	interior amarillo, exterior verde claro	azul generalizado	azul más oscuro que en la preparación 6.2	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional
Preparación 6.3; 2 Tratamientos térmicos	amarillo claro	interior amarillo, exterior verde claro	azul generalizado	azul más oscuro que en la preparación 6.2	ningún cambio adicional	ningún cambio adicional
Preparación 7.1; 1 Tratamiento térmico	amarillo	exterior naranja-rojo	en conjunto algo más oscuro	exterior más rojo	interior amarillo, exterior rojo	interior naranja, exterior rojo más intenso
Preparación 7.1; 2 Tratamientos térmicos	amarillo-naranja	exterior naranja-rojo	en conjunto algo más oscuro	exterior más rojo	interior amarillo, exterior rojo	interior naranja, exterior rojo más intenso
Preparación 7.2; 1 Tratamiento térmico	verde muy claro	verde muy claro	interior amarillo claro, exterior azul claro	azul claro casi generalizado	azul generalizado	ningún cambio adicional
Preparación 7.2; 2 Tratamientos	verde muy claro	verde muy claro	interior amarillo claro, exterior azul claro	azul claro casi generalizado	azul generalizado	ningún cambio adicional

	Tiempo (horas)					
Preparación	Inmediato	0,5	1	2	7	24
tos térmicos						
Preparación 7.3; 1 Tratamiento térmico	amarillo muy claro	amarillo muy claro	amarillo claro	interior amarillo claro, exterior verde azulado	interior algo amarillo, por lo demás azul claro	azul generalizado
Preparación 7.3; 2 Tratamientos térmicos	amarillo muy claro	amarillo muy claro	amarillo claro	interior amarillo claro, exterior verde azulado	azul claro	azul generalizado
Preparación 8.1; 1 Tratamiento térmico	amarillo-naranja	naranja oscuro	exterior rojo	exterior rojo	interior naranja oscuro, exterior rojo	interior naranja oscuro, exterior rojo
Preparación 8.1; 2 Tratamientos térmicos	amarillo-naranja	naranja oscuro	exterior rojo	exterior rojo	interior naranja oscuro, exterior rojo	interior naranja oscuro, exterior rojo
Preparación 8.2; 1 Tratamiento térmico	amarillo claro	amarillo claro	exterior verde	exterior verde	verde claro	verde-azul claro
Preparación 8.2; 2 Tratamientos térmicos	amarillo claro	amarillo claro	exterior algo verde	exterior algo verde	verde claro	verde claro
Preparación 8.3; 1 Tratamiento térmico	amarillo claro	amarillo claro	exterior algo verdoso	exterior algo verdoso	verde claro	verde-azul claro
Preparación 8.3; 2 Tratamientos térmicos	amarillo claro	amarillo claro	exterior algo verdoso	exterior algo verde	verde claro	verde claro

También después de una segunda esterilización, todos los indicadores de oxígeno analizado se colorean después de un contacto con oxígeno, tras un corto periodo de tiempo. Por consiguiente, es posible un reciclado de los indicadores de oxígeno de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Uso de resorufina y/o azul de toluidina como colorante redox orgánico, uno o varios polioles, en particular glicerol, y agua, incorporados como agentes auxiliares en gelatina y/o almidón de hidroxietilo y/o metilcelulosa como un indicador de oxígeno.
- 5 2. Uso según la reivindicación 1, que comprende además un tampón orgánico o inorgánico.
3. Uso según la reivindicación 2, caracterizado porque el tampón es un tampón fosfato y/o citrato.
4. Uso según la reivindicación 2 o 3, caracterizado porque el tampón es un tampón fosfato y/o citrato y está contenido en una concentración de 0,001 a 2 mol, en particular de 0,01 a 1 mol con respecto al indicador de oxígeno.
- 10 5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el valor del pH se encuentra en un intervalo de 6 a 10, en particular de 7 a 9, en particular de 7,5 a 8,5, en caso de presencia de resorufina.
6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el valor del pH se encuentra en un intervalo de 2 a 6, en particular de 3 a 5, en particular de 3,5 a 4,5, en caso de presencia de azul de toluidina.
- 15 7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque comprende un material de soporte, en particular un intercambiador de iones, papel o una lámina.
8. Uso según la reivindicación 7, caracterizado porque el intercambiador de iones comprende un intercambiador de aniones o cationes a base de polímero o un derivado de hidrato de carbono polímero.
9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en forma de un comprimido, cápsula o como gel y/o introducido en un envase externo separado, preferiblemente una bolsa o un blíster.
- 20 10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el colorante redox está contenido en la forma reducida.
11. Uso según la reivindicación 10, caracterizado porque el colorante redox se trata con un agente reductor que tiene un potencial reductor mayor que el propio colorante, en particular glucosa, disulfito de sodio, zinc, $MnCl_2$, N-acetilcisteína y/o ácido ascórbico.
- 25 12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque la forma reducida del colorante redox presenta grupos protectores que se eliminan durante un tratamiento térmico.
13. Uso según la reivindicación 12, caracterizado porque el grupo protector incluye un grupo benzoílo.
14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el colorante redox está contenido en su forma oxidada y se somete a una reducción durante un tratamiento térmico.
- 30 15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para supervisar formas de administración parenterales y entéricas.
16. Uso según la reivindicación 15 en el espacio entre una bolsa para alimentación parenteral y entérica y una bolsa externa.
17. Uso según la reivindicación 15 o 16, en forma de comprimidos, cápsulas o aplicado sobre una lámina o
- 35 papel o en una bolsa o blíster.