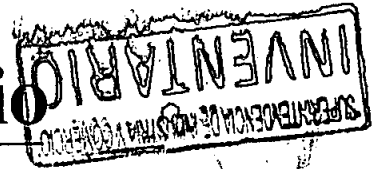




Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

08-21889

EXPEDIENTE No.

TÍTULO

INDICADOR DE OXIGENO PARA USO EN PRODUCTOS MEDICOS

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

SOLICITANTE

BAXTER INTERNATIONAL INC, y BAXTER HEALTHCARE S.A.

DOMICILIO

DEERFIELD, ILLINOIS, U.S.A. y ZUICH, SUIZA, Respectivamente

APODERADO

emilio ferrero
c.c. 438,019 de Usaquén

BOGOTÁ, D. C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021889- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 17:29:42 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 189**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT****ENTRADA EN FASE NACIONAL**

02 Mayo 2008

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **BAXTER INTERNATIONAL INC.
y BAXTER HEALTHCARE S.A.**
sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América y Suiza
respectivamente.Dirección: One Baxter Parkway,
Deerfield,
Illinois 60015,
Estados Unidos de América

Y

Hertistrasse 2,
Wallisellen,
8304 Zurich,
SuizaDomicilio: Deerfield,
Illinois,
Estados Unidos de América

Y

Zurich,
Suiza

Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **EMILIO FERRERO**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. **Jean-Luc TROUILLY**
133 Rue Pierre Flamand,
1420 Braine l'alleud,
Bélgica3. **Denis BONNOT**
10 rue de l'etriviere,
78120 Rambouillet,
Francia2. **Freddy DESBROSSES**
8 rue Haut de sambre,
6530 Thuin,
Bélgica4. **Christian MELIN**
94 rue de paris,
78470 Saint Remy les chevreuse,
Francia

5

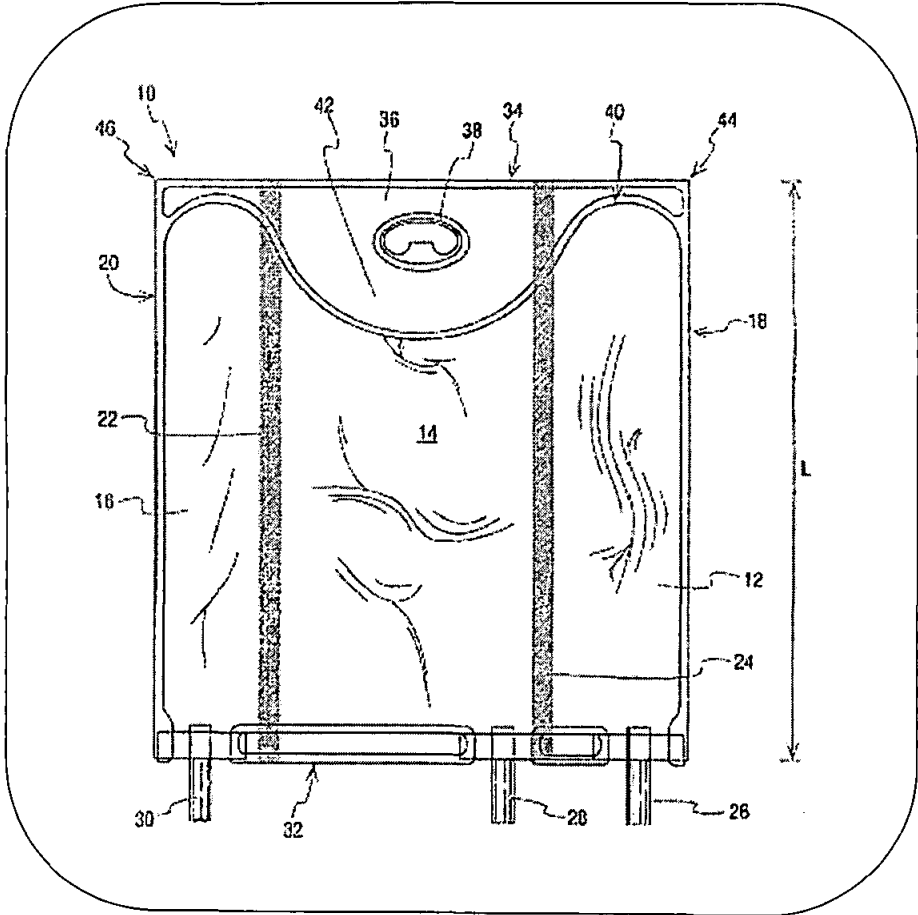
PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US2006/030051Publicación Internacional No. WO 2007/016611 A3Fecha: 2 de agosto de 2006Fecha: 8 de febrero de 2007

2

6	Título (54) INDICADOR DE OXIGENO PARA USO EN PRODUCTOS MEDICOS		
7	Clasificación Internacional (51) <u>A61J 001/000</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u>	(32) Fecha <u>2 de agosto de 2005</u>
			(31) Número de Solicitud <u>60/704,555</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>08-11,2963</u> Fecha: <u>11 de febrero de 2008</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 501.000.oo. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☒ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS		

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: *Emilio Ferrero*
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2007/016611 A3

Descripción:

Páginas 48 en el idioma original

Páginas 80 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s) 22

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

05273
08613

Germana P. - 11/04
31/04

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado(s)
BAXTER INTERNATIONAL INC.

domiciliado(s) en
Deerfield, Illinois, E.E.U.U.

por el presente conferimos poder a
GERMAN CAVELIER tpa. 832
GONZALO PERDOMO tpa. 831
EMILIO FERRERO tpa. 31929
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ tpa. 23555
Domiciliados en la Carrera 4a. No. 72-35,
Bogotá, Colombia

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial, a cuyo efecto autorizamos a los dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas y de servicio; el depósito de nombres comerciales y enseñas; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y juicios que promovamos o se nos promuevan; y c) para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, desistir, cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Dado y firmado hoy junio 16 de 1993
en Deerfield, Illinois 60015 E.E.U.U.

I (we), the undersigned BAXTER INTERNATIONAL INC.

of Deerfield, United States of America.

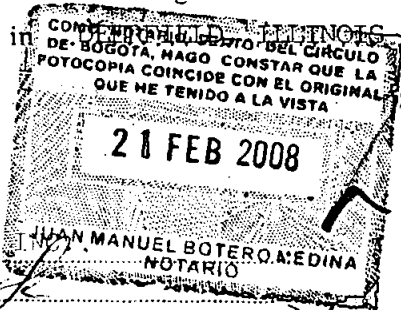
hereby grant to Messrs. Cavelier,

GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO,
EMILIO FERRERO, LUZ CLEMENCIA DE
PAEZ.

Professional Cards Numbers: 832, 831, 31929,
and 23555 respectively. Domiciled at
Carrera 4a. No. 72-35, Bogotá, Colombia

and to obtain the protection of my (our) industrial property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, models and designs; the registration of trademarks, collective and service marks; the deposit of commercial names and ensigns; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us); and that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys-in-fact in or out of Court.

Given and signed this JUNE 16, 1993
in DEERFIELD, ILLINOIS, 60015, USA.



BAXTER INTERNATIONAL

A. GERARD SIECK, ASSISTANT SECRETARY

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1994



LINDA IANUZI HESS
LAKE COUNTY CLERK
18 NORTH COUNTY STREET
WAUKEGAN, ILLINOIS 60085

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1991

General Services 708/360-3610 • Elections 708/360-6628 • Tax Extension & Redemption 708/360-6657

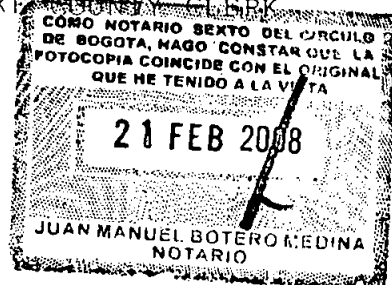
STATE OF ILLINOIS)) SS
COUNTY OF L A K E)

CERTIFICATE OF AUTHORITY

I, Linda Ianuzzi Hess, County Clerk of Lake County in the State of Illinois, which office is an office of record having a seal, certify that Mary H. Cross by whom the foregoing or annexed document was notarized, was, on the 26 day of June, 1990, appointed a Notary Public in and for the County of Lake, State of Illinois and that as such, full faith and credit is and ought to be given to this Notary's official attestations. In testimony whereof I have affixed my signature and the seal of this office this 17 day of June, 1993.

Certification not valid unless the seal
of Lake County, Illinois is affixed.

LINDA IANUZI HESS
LAKE COUNTY CLERK





Consulado General de Colombia

122 SOUTH MICHIGAN AVENUE, SUITE 1441
CHICAGO, ILLINOIS 60603

TEL (312) 341-0658 FAX (312) 341-1980

No. 1610, 93

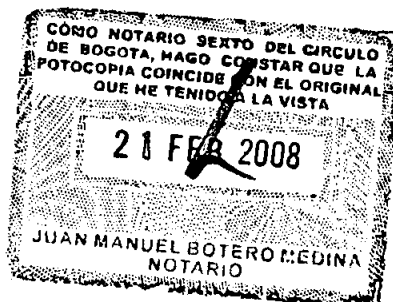
Chicago, JUN 29 1993

El suscrito Cónsul General de Colombia, CERTIFICA que el señor Finde Tamuzi Hess quien autoriza el presente documento, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, las funciones de Secretaria de Bondad y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales, de acuerdo con el registro que se lleva en este consulado.

El Cónsul no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
US\$ 6.00 (Seis dólares)
US\$ 15.00 (Quince dólares)
PAGADO DERECHOS CONSULARES
FONDO ROTATORIO

Maria Teresa Gonzalez
MARIA TERESA GONZALEZ
Encargada de Funciones Consulares



Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1994

NO. 481652

Martínez González

05 JUN 1999



BERNARDA R. DE MARTÍNEZ
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 FEB 2008

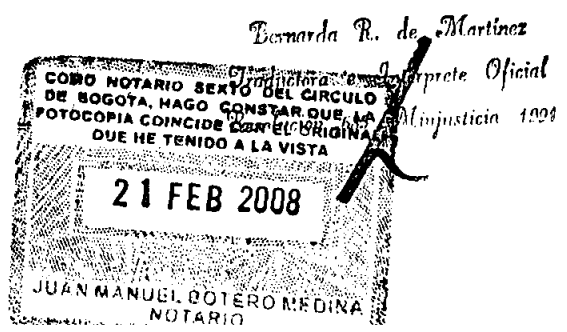
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Estados Unidos de América
Condado de Lake
Estado de Illinois ss:
May 16 de junio de 1993
compareció A. Gerard Sieck a quien
conozco, quien, debidamente juramentado, declaro
que él es SubSecretario
de BAXTER INTERNATIONAL INC.
la compañía, nombrada en el documento que ante-
ceda, una corporación organizada conforme a las
leyes del Estado de Delaware
domiciliado en la ciudad de Deerfield
Estado de Illinois, E.E.U.U. Y
legalmente constituido para un periodo de dura-
ción que aún no ha terminado, que el declarante
está autorizado por dicha compañía para conferir
este poder y que el sello estampado por él al pie de
el poder, en nombre y en representación de la ex-
presada compañía, es el sello social de ella.
El suscrito Notario ha visto los estatutos de incor-
poración firmados en Deerfield
Estado de Illinois con fecha
oct. 19/31 y certifica que de conformidad con
la legislación de dicho Estado la anterior declara-
ción juramentada es prueba suficiente de que los
hechos sobre que ella versa son ciertos o verdade-
ros, de lo cual da fe.
Notary Public (Notario Público)

United States of America
State of ILLINOIS ss:
County of LAKE
On this 16th day of June, 1993
personally came A. GERARD SIECK
known to me, who being by me duly sworn did de-
pose and say that he is the ASSISTANT SECRETARY
of BAXTER INTERNATIONAL INC.
the Company named within, a Corporation orga-
nized under the laws of the State of DELAWARE
domiciled at the City of DEERFIELD
State of ILLINOIS
of USA and legally constituted for a period of te-
nure not yet expired, that the deponent is authori-
zed by said Company to confer this Power of
Attorney, and that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said Cor-
poration is the Corporate seal thereof.
The undersigned Notary Public has seen the Ar-
ticles of Incorporation of said Corporation executed
at DEERFIELD State of ILLINOIS
under date of OCT. 19, 1931 and hereby certifies
that under the laws of said State the foregoing ack-
nowledgment is a sufficient proof that the facts
therein contained are true, which she attests.
Mary H. Cross
MARY H. CROSS, NOTARY PUBLIC



9

TRADUCCION OFICIAL No. 8.90.93 de un documento escrito en inglés el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor al mismo tiempo que la presente. Esta traducción ha sido preparada por Bernarda R. de Martínez, Traductora Oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia mediante Resolución No. 683 de 1991.

(Se traducen sellos y legalizaciones que aparecen a continuación de un Poder escrito en inglés y español otorgado por la sociedad **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, a favor de los Doctores **GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO Y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**).

Dado y firmado hoy 16 de junio de 1993, en Deerfield, Illinois, Estados Unidos de América, por el señor **A. GERARD SIECK, ASSISTANT SECRETARY**

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD) en inglés y español referente a la existencia y representación de la sociedad **BAXTER INTERNATIONAL INC.**, expedido en la Ciudad de Deerfield, Estado de Illinois, Estados Unidos de América, el 19 de octubre de 1993.

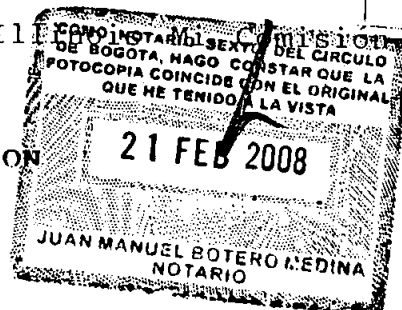
(Firmado), **Mary H. Cross, Notario Público**

(Sello Notarial en tinta que dice): "SELLO OFICIAL"

Cross, Notario Público, Estado de Illinois, Expira 6/26/94

CERTIFICACION

LINDA IANUZI HESS



ESCRIBANO DEL CONDADO LAKE

18 NORTH COUNTY STREET

WAUKEGAN, ILLINOIS 60085

Servicios Generales 708/360-3610 * Elecciones 708/360-6628 *

Prórrogas y Redenciones de Impuestos 708/360-6657

ESTADO DE ILLINOIS)

) SS

CONDADO DE LAKE)

CERIFICADO DE AUTORIDAD

Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross quien ha notariado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990, Notario Público nombrado en y para el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 de 1993.

(Firmado): LINDA IANUZI HESS

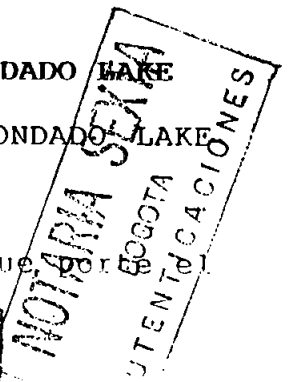
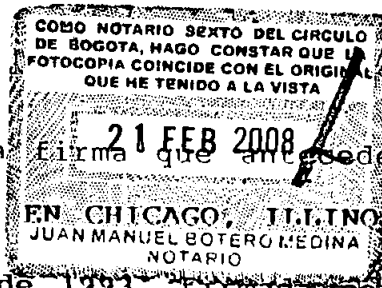
ESCRIBANO DEL CONDADO LAKE

(Sello seco en relieve que dice): SELLO OFICIAL CONDADO LAKE ILLINOIS

(Impreso): Esta certificacion no es válida a menos que por sello del Condado Lake, Illinois.

(Impreso): 113-208 12/89

(En español): Legalización de la firma que antecede hecha por el CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA EN CHICAGO, ILLINOIS, bajo el No. 1610/93, de fecha junio 29 de 1993. Firmada por la señora María Teresa González, Encargada de Funciones Consulares.



Pagados Impuesto de Timbre y Derechos Consulares por valor de veintiun dólares.

(Sello Consular en tinta que dice): CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA * CHICAGO *

Legalización de la firma que antecede hecha por el **MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA** bajo el No. 481652 de fecha 5 de agosto de 1993, firmada por el señor Nelson Sánchez Torres, Jefe Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Bogotá, agosto 9 de 1993

COLO 5873-702-001-4

BRM-27

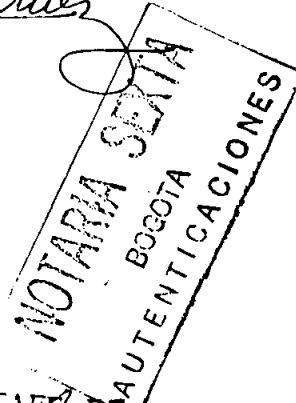
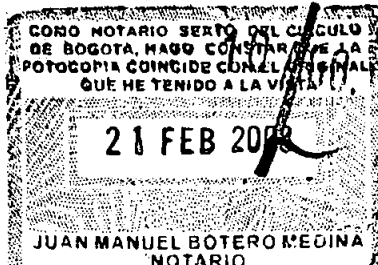
Bernarda R. de Martínez

Bernarda R. de Martínez
Traductora e Interprete Oficial
Resolución 683 Minjusticia 1991

No. 487876
MINISTERIO RELACIONES EXTERIORES
AREA DE NEGOCIOS GENERALES
HACE CONSTAR
Que el señor (a)
BERNARDA R. DE MARTINEZ
Cuya firma aparece al pie del presente documento, desempeñaba en esa fecha las funciones allí indicadas.
Santafé de Bogotá, D. C.
12 AGO. 1993
El suscrito Jefe de Legalizaciones no asume responsabilidad alguna por el contenido de este documento.

NELSON SÁNCHEZ TORRES
JEFE LEGALIZACIONES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HACGO CONSTAR QUE LA FIRMA PUESTA EN ESTE DOCUMENTO POR *Bernarda R. de Martínez* C. C. No. _____ con la registrada en esta Notaría: SANTAFÉ DE BOGOTÁ D. C. coincide



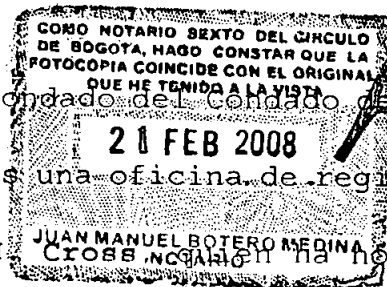
TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.03/00 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial aprobada por el Ministerio de Justicia mediante Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

MODIFICACIÓN A LA TRADUCCIÓN OFICIAL No. 8.90.93. REALIZADA POR BERNARDA R. DE MARTÍNEZ CON FECHA 9 DE AGOSTO DE 1993.

Se modifica específicamente lo que se subraya en la siguiente transcripción de la parte de la traducción que corresponde al CERTIFICADO DE AUTORIDAD otorgado por el Escribano del Condado de Lake, la cual dice así: "Yo, **Linda Ianuzi Hess**, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que **Mary H. Cross** quien ha notariado el documento anterior o adjunto, era el 26 de junio de 1990, Notario Público nombrado en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el sello de esta oficina hoy junio 17 d 1993".

PARA QUE AHORA SE LEA ASÍ:

Yo, Linda Ianuzi Hess, Escribano de Condado del Condado de Lake en el Estado de Illinois, cuya oficina es una oficina de registro que tiene un sello, certifico que Mary H. Cross nombrada el 26 de junio de 1990 un Notario Público en y para todo el Condado de Lake, Estado de Illinois y como tal, a todas sus certificaciones deben ser reconocidas. En testimonio de lo cual, he firmado y estampado el



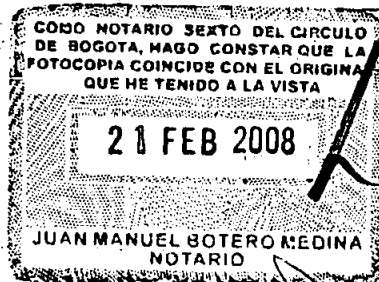
(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 481652 del 5 de
agosto de 1993, firmada por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel de la cual se deja copia en esta oficina para
su confrontación.

COLO WPCL 5873-702-001-4

MAR.13/00

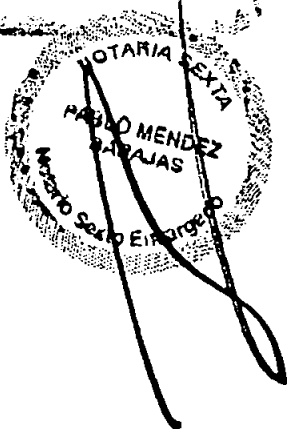
Maria Elvira Martelo
TRADUCCION No.: 08.03/00
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
233930
ELVIRA MARTELO
FIRMA APARECE EN EL
GOBIERNO DESEMPENA
FUNCIONES INDICADAS

2000 MAR 14 AM 5:58
LEGALIZACIONES
SENTADO EN BOGOTÁ
RECEBIDO
RECEBIDO
RECEBIDO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO SE... DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRM(A)S DE
[Handwritten signature]
COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL (ELLOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA, 14 MAR. 2007



CELEBRAR
EN REYES

330

2007 MAR 14 11:28

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 FEB 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

14

TELEFAX: (57) (1) 2358850
TELEX: 45479 CAVE CO
(23) 740 2325 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª, No. 72-35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CARLES: CAVELEYES

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BAXTER INTERNATIONAL INC.

Poder conferido el: 16-06-93

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder conferido en el doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

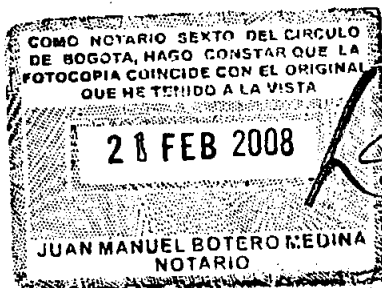
Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:





EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ

IDENTIFICACIÓN Y PRESENTACIÓN PERSONAL

07 ABR 1997

Yo, Emilio Fariño

que he sido identificado por el C.C. 458019

y he nacido el 287.927

domiciliado en ... que aparece en el presente documento y cuyo contenido del mismo es verídico.
En constancia se firma esta diligencia.

NOTARIA SEXTA
BOGOTÁ
AUTENTICACIONES

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 FEB 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

Emilio Fariño



15

12054

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA



192

Representación, Ratificación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation, Ratification and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION, RATIFICACION Y PODER

REPRESENTATION, RATIFICATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BAXTER HEALTHCARE S.A.

domiciliado (s) en/of Hertistrasse 2,

CH-8304 Wallisellen, SUIZA

15327
11439

por el presente ratificamos la solicitud de patente que se tramita en el expediente N° 06.127.737

presentada por Emilio FERRERO

como agente oficioso ante la División de Nuevas Creaciones

en Bogotá, Colombia

el

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar.

hereby ratify the patent application under File N° 06.127.737

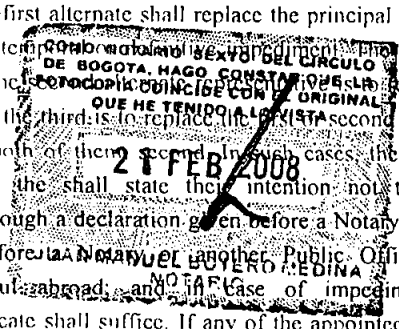
filed without a Power of Attorney by Emilio FERRERO

before "División de Nuevas Creaciones"

in Bogotá, Colombia

on December 20, 2006.

and do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, in due compliance with the terms of Paragraph 1st. of Article 543 of the Commercial Code, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporary or permanent impediment. The same rule will apply when the second alternate is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them. In every case, the principal representative, or the alternate, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary, another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place.



16

...cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa o judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 7-02-08

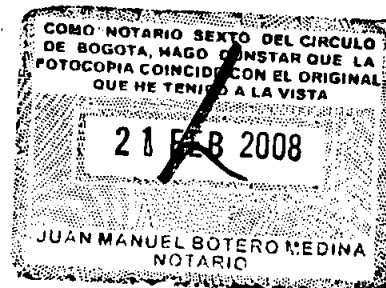
en/in Zúrich, Suiza

por/by R. Binggeli

Firma

Ignacio Martínez de Lecea
Corporate Counsel

R. Binggeli
Director of Tax, Europe
Baxter Healthcare SA



Official Certification

Seen for authentication of the signatures in front, affixed by

- Rebecca Elaine Binggeli-Wacaser, born 1st of November 1969, citizen of the United States of America, residing at Bälstrasse 43, 8194 Hüntwangen, who is personally known to us,
- Ignacio Martinez de Lecea, born 19th February 1971, citizen of Spain, residing at Brandschenkestrasse 72, 8002 Zurich,

who, according to our electronic data recall of today (state of data: 8th February, 2007, are entered in the Commercial Register with the right to sign jointly by two for the

Baxter Healthcare SA, having its registered domicile in Wallisellen, Switzerland.

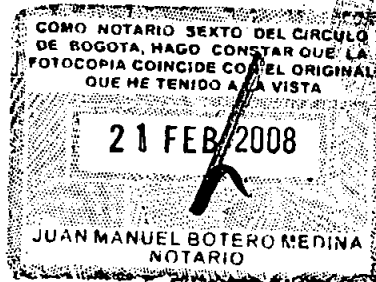
The signatures have been acknowledged in our presence by the authorized agent, Miss Martina Salomo, who is personally known to us.

Wallisellen, 8th February, 2007

NOTARIAT WALLISELLEN

Roland Furrer, Deputy Notary public

Begl.-Nr. 145/6
CHF 50.--



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Confederación Suiza, Cantón de Zurich
Confederação Suíça, Cantão de Zurique
El presente documento público / Este documento público

2. Ha sido firmado por Hert Reinert Furrer
foi assinado por

3. Actuando en calidad de Notario Helvetico
na sua qualidade de

4. Se halla sellado/timbrado con/está previsto de selo/carimbo do (da)
Notario Helvetico

Caratulado

5. En/om 8000 Zurich/Zurigo 6. El/no día 29. Feb. 2007

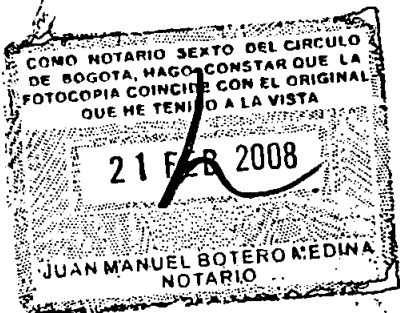
7. Por la Cancillería de la Confederación de Zurich
pela Chancelaria do Estado do Cantão de Zurique

8. Con el número/with the number 3170/2007

9. Sello/timbrado de Notario Helvetico

N 30 -

I. Schärer
I. Schärer



TRADUCCIÓN OFICIAL 082/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **BAXTER HEALTHCARE S.A.**, EMPRESA DOMICILIADA EN HERTISTRASSE 2, CH-8304 WALLISELLEN, SUIZA RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE QUE SE TRAMITA EN EL EXPEDIENTE No. 06.127.737, PRESENTADA POR EMILIO FERRERO COMO AGENTE OFICIOSO ANTE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EN BOGOTÁ, COLOMBIA Y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A GERMÁN CAVELIER, TPA 832.

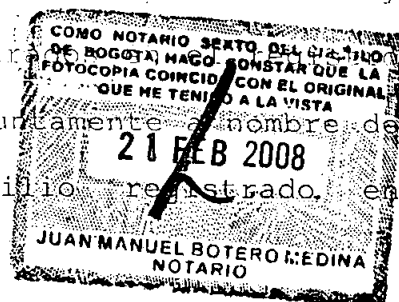
EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 7 DE FEBRERO DE 2007 EN ZURICH, SUIZA POR IGNACIO MARTÍNEZ DELECEA ABOGADO SOCIETARIO Y POR R. BINGGELI, DIRECTOR DE IMPUESTOS, EUROPA, BAXTER HEALTHCARE S.A.

CERTIFICACIÓN OFICIAL

Visto para la autenticación de las firmas en el anverso, fijadas por

REBECCA ELAINE BINGGELI-WACASER, nacida el primero de noviembre de 1969, ciudadana de los Estados Unidos de América, residente en Bälstrasse 43, 8194 Hüntwangen, a quien conozco personalmente IGNACIO MARTÍNEZ DE LECEA, nacido el 19 de febrero de 1971, ciudadano español, residente en Brandschenkestrasse 72, 8002 Zurich

Quienes, de acuerdo con la consulta electrónica de datos de hoy (8 de febrero de 2007) se encuentran registrados en el Registro de Comercio y tienen el derecho a firmar conjuntamente a nombre de Baxter Healthcare SA, que tiene domicilio registrado en Wallisellen, Suiza.



Sus firmas han sido reconocidas en nuestra presencia por la agente autorizada, señorita Martina Salomo, a quien conocemos personalmente.

Wallisellen, 8 de febrero de 2007.

Firmado: RONALD FURRER, notario público suplente

NOTARIA DE WALLISELLEN

Bel Nr. 165/6

CHF 50.-

Nota de apostilla en español #3170/2007 del 9 de febrero de 2007.

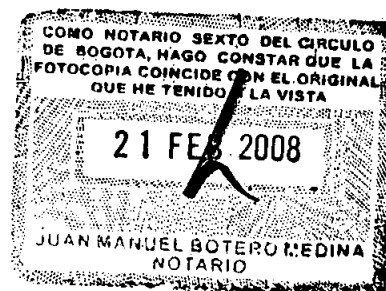
Firmado: I Schärer.

COLO-13936-841-009-4

WPCL002G ID 8719

Bogotá, 11 de abril de 2007.

Edmundo Calado N.
Edmundo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL INGLÉS
Res. 541. Febrero de 1979



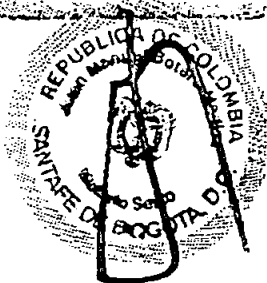
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Alfonso Leve
Edmundo Poguera

COINCIDE CON LA FIRMA REGISTRADA POR

(FOLIOS) EN ESTA NOTARIA

SANTA FE DE BOGOTA, 11 ABR 2007



NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2007 APR 11 P 12:44

COLOMBIA
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

21 FEB 2008

EDMUNDO BOTERO MEDINA
NOTARIO

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

840156
Edmundo Botero Medina
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESCRITO
LAS FUNCIONES INSCRITAS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
8 February 2007 (08.02.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/016611 A3

(51) International Patent Classification:
A61J 1/00 (2006.01) G01N 31/22 (2006.01)

(74) Agent: NICHOLS, Jeffrey, C.; Baxter International, Inc.,
One Baxter Parkway (DF3-2E), Deerfield, IL 60015 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2006/030051

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(22) International Filing Date: 2 August 2006 (02.08.2006)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/704,555 2 August 2005 (02.08.2005) US

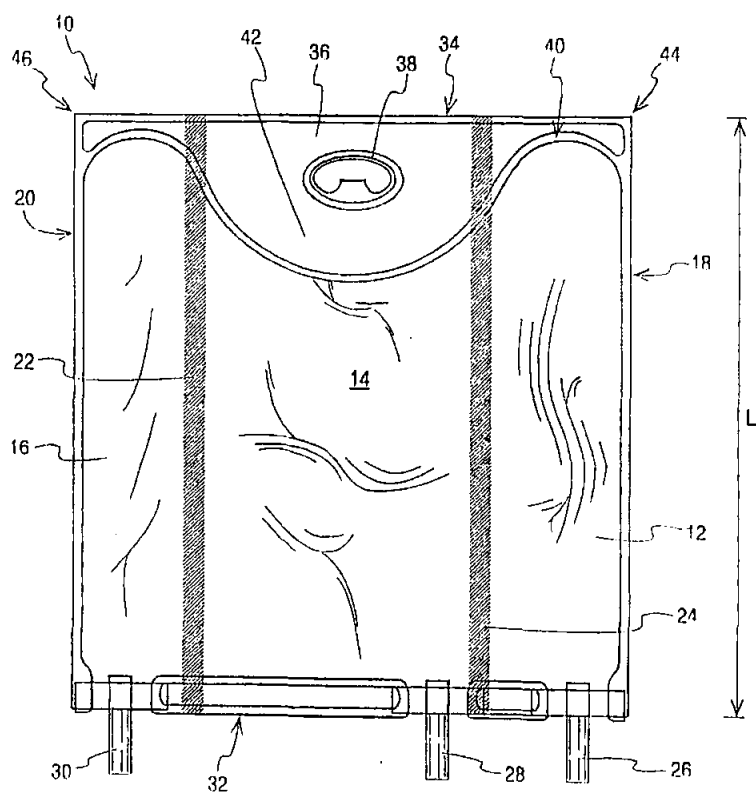
(71) Applicants: BAXTER INTERNATIONAL INC. [US/US]; One Baxter Parkway (DF3-EE), Deerfield, IL 60015 (US). BAXTER HEALTHCARE S.A. [CH/CH]; Heristrasse 2, Wallisellen, CH-8304 Zurich (CH).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors: TROUILLY, Jean, Luc; 133 Rue Pierre Flamand, Braine l'Alleud, B-1420 (BE). DESBROSSES, Freddy; 8 rue Haut de sambre, B-6530 Thuin (BE). BONNOT, Denis; 10 rue de l'etriviere, F-78120 Rambouillet (FR). MELIN, Christian; 94 rue de paris, F-78470 Saint Remy les chevreuse (FR).

-[Continued on next page]

(54) Title: OXYGEN INDICATOR FOR USE IN MEDICAL PRODUCTS



(57) Abstract: An oxygen indicator is provided for revealing the presence of oxygen in a container housing a medical formulation. The indicator can be formulated with components deemed safe for use with medical products. A preferred oxygen indicator can withstand heat sterilization and prolonged storage and can provide a distinct and marked color change to indicate oxygen is present. Preferably, the indicator can be manufactured in its oxidized form and reduced upon steam sterilization. Additionally, both the color of the reduced form and the color of the oxidized form should not fade or significantly change during storage. Moreover, once a color change has occurred indicating the presence of oxygen, the oxidized color preferably remains substantially unchanged visually to the observer even after prolonged storage. The oxygen indicator can be housed in a polymeric pouch or packet having a transparent portion for viewing the color of the indicator.

WO 2007/016611 A3



Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(88) Date of publication of the international search report:

10 May 2007

Oxygen Indicator for Use in Medical Products

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application Serial Number 60/704,555 filed on August 2, 2005.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0001] The present invention is directed generally to medical solutions, containers for storing medical solutions and oxygen indicators for detecting the presence of oxygen in a medical container. More particularly, the present invention is directed to ready-to-use ternary parenteral nutritional formulations for certain patient populations, particularly fluid limited populations, the container systems for long-term storage and selective administration of such formulations and oxygen indicators for such container systems. More specifically, the present invention is directed to such formulations being stored in flexible containers having multiple chambers for isolated long-term storage of the various nutritional components of such formulations, oxygen indicators for alerting healthcare professionals of an oxygen compromised container and containers facilitating selective sterile admixing into a ready to infuse formulation and administration of such formulation. Even more specifically, the invention is directed to multi-chamber containers allowing selective admixing of two or more solutions contained in the chambers such as nutritional solutions of lipids, carbohydrates, amino acids and electrolytes and oxygen indicators able to withstand heat sterilization and having acceptable storage characteristics.

[0002] Medical solutions such as parenteral and enteral nutrient solutions, dialysis solutions, pharmacological solutions, and chemotherapy solutions are routinely stored in a variety of containers made of glass or plastic. While glass containers offer many benefits such as gas impermeability and virtually complete compatibility with medical solutions, glass containers are heavy, easily broken, difficult to handle and can release aluminum into the solutions. As a result, more and more medical solutions are being stored in plastic containers. Flexible containers such as bags made from plastic films have gained increased acceptance.

[0003] Frequently the prescription to be administered to a patient is comprised of components which will are not compatible for long storage periods. One method of overcoming this limitation is to combine or compound the components just prior to administration. Such compounding may be accomplished manually or with automated

[0003] Frequently the prescription to be administered to a patient is comprised of components which will are not compatible for long storage periods. One method of overcoming this limitation is to combine or compound the components just prior to administration. Such compounding may be accomplished manually or with automated compounders. However such a combination method is time consuming, may give rise to errors in formulation and increases the risks of contamination of the final mixture.

[0004] To overcome the drawbacks of long term incompatibility and reduce the risks of compounding, flexible containers can be formed with multiple chambers for separately storing medical solutions. These bags are formed with frangible connections or peel seals which provide for mixing of the all the contents of the chambers by manipulation of the connections or seals. A drawback of utilizing such multi-chamber containers is that one is restricted to the formulation which are provided by the supplied components and proportional amounts which are housed in the various chambers. When seeking to address the needs of varying patient populations, particularly fluid restricted populations, such restriction may hinder the ability to utilize such a containers, cause use of only a portion of the contents of such a container or cause multiple versions of such containers to be stored.

[0005] As described previously, flexible containers having multiple chambers such as multi-chamber bags have separation means that permit communication and mixing of the separately stored components or solutions. Some such multiple chamber containers utilize frangible valves while others use a score line or line of weakness in the barrier separating the chambers to effect mixing of the separately stored components. Still others use tear strips or tear tabs. More advantageous multi-chamber containers in terms of cost and ease of use are of the type which include peel seals formed by heat or radio frequency sealing of the two sheets of thermoplastic material that comprise a flexible bag to define multiple interior chambers. The heat seal provides a barrier that is resistant to unintentional opening forces but is openable with the application of a specific force. These types of multiple chamber containers are disclosed in U.S. Patent No. 6,319,243 which is incorporated herein by reference.

[0006] Plastic containers such as those just discussed however can also present unique issues which must be addressed. One possible issue is that heat sterilization such as autoclaving can affect certain plastic materials used to form the container and/or the heat seal separating the chambers. Another possible issue is that certain plastic materials are permeable to atmospheric oxygen and may inadequately protect oxygen sensitive solutions or components. Yet another is that certain fat soluble or lipophilic solutions or components may

not be compatible with certain plastic materials. For example, lipid formulations such as Lipid emulsions used in parenteral nourishment cannot be stored in certain plastics because it can leach out some plastic material from the container. The lipid emulsion would be contaminated and the plastic containers integrity can be compromised.

[0007] Lipid emulsions are generally one component of a parenteral nutritional solution (PN). Ternary parenteral nutritional formulations are used to provide all the nutritional components required by a patient. These PN formulations include also a carbohydrate component, an amino acid component, vitamin, trace element and electrolytes components. Because of various incompatibilities, nutritional components of PN formulations are prime examples of medical solutions that cannot be stored long term as a mixture in a ready-to-use state. They can only be combined in a relatively short time period prior to administration.

[0008] The individual constituents of each component should be determined by the nutritional recommended requirements of the particular patient population to be treated. For example, PN formulations for adult patients may have different constituents in each component or at least different amounts of each constituent than PN formulations for infants. Moreover, preparation of the separate components of PN formulations for premature infants, neonatal patients or small children presents unique problems. For one, the volume of fluid that may be infused into such patients is relatively small. Seeking to provide all of the desired nutritional components in such a low volume is extremely difficult. For example, the concentration ranges for individual constituents of certain component solutions must be narrowly constricted. In addition, some of the individual constituents are either interdependent or incompatible if present in certain forms and concentrations. For example, the breadth of the acceptable concentration range for magnesium for a premature infant is about 0.2 mmol. In other words, the difference between the lowest acceptable concentration of magnesium and the highest acceptable concentration of magnesium is 0.2 mmol. In addition, there is a limit to the amount of chloride a premature infant can tolerate; so in an attempt to provide the required amount of certain electrolytes such as magnesium and calcium as a chloride, the chloride maximum may be exceeded. Furthermore, electrolytes such as calcium and phosphate may be incompatible in certain concentration levels.

[0009] Also, storing the components of a PN formulation in a single or multi-chamber plastic container for sterile mixing to form the PN formulation also presents unique problems. As already discussed above, the lipid component is incompatible with certain plastic material. In addition, some of the components are sensitive to oxygen which can permeate through certain plastics. Overwraps or overpouches are typically used to restrict the ability of oxygen

to get to the multi-chamber containers; however, the overwrap may still allow a small amount of oxygen to diffuse through. In addition, the overwrap may develop a leak which would allow an excessive amount of oxygen to be exposed to the container. Such a leak may not be visible and the presence of such oxygen needs to be indicated to the health care provider. While oxygen indicators exist they appear to not be able to withstand heat sterilization and still function properly after prolonged storage. In other words, the oxygen indicator should be able to indicate the presence of oxygen (oxidized form or positive result) such as with a change in color that is distinguishable from the condition indicating a lack of presence oxygen (reduced form or negative result). Additionally, the oxidized and reduced colors of the indicator should not fade or alter after prolonged storage so as to create uncertainty as to the result.

[0010] Furthermore, certain amino acids with thiol function, such as cysteine or acetyl-cysteine can form hydrogen sulfide as a decomposition product during sterilization. An excessive level of hydrogen sulfide may negatively affect some of the nutritional components. Moreover, while the all the separately stored components are mixed to form the final PN formulation prior to administration, there are circumstances when it is undesirable to include one or more of the components found in one of the chambers in the final solution. For example, it may be desirable to not include the lipid component in the final solution for infants under septic status, coagulation abnormalities, high bilirubin level or for other reasons.

[0011] Therefore, there is a need for a flexible multiple chamber container that facilitates selective opening of one but not another frangible barrier, less than all the frangible barriers or the frangible barriers in a sequential manner.

[0012] There is also a need for individual components of a PN formulation that meets the recommended volume and nutritional requirements for certain patient populations and in particular infants or small children at different stages of development.

[0013] In addition, there is a need for means of providing a reliable indicator that atmospheric oxygen may have contaminated the contents of the container, a low level of hydrogen sulfide in case the formulation contains cysteine or derivatives amino acids and an oxygen absorber to eliminate residual oxygen in the overpouch. It would be desirable to provide absorbers and/or indicators that can withstand heat sterilization and prolonged storage and still possess the ability to indicate that an unacceptable amount of oxygen has been exposed to the container.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0014] In a first aspect of the present invention an oxygen indicator for detecting the presence of oxygen in medical container is provided. The oxygen indicator comprises: a) greater than 6 and less than 60 g/L of indigo carmine; b) a buffer to adjust the pH to a range of about 9.0 to about 9.75; c) cellulose; d) a reducing agent; e) water; and f) a color of an oxidized form of the oxygen indicator being distinct from a color of a reduced form of the oxygen indicator; wherein following sterilization by autoclaving, the color of the reduced form remains distinct from the color of the oxidized form and the color of the oxidized form remains distinct from the color of the reduced form for at least six months at 40 °C.

[0015] The oxygen indicator disclosed in the first aspect of the present invention may include from about 10 to about 40 g/L of the indigo carmine, the buffer may be a phosphate buffer, and the reducing agent may be a reducing sugar.

[0016] The oxygen indicator disclosed in the first aspect of the present invention may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, the buffer may be tetrasodium pyrophosphate, and the reducing agent may be dextrose.

[0017] The oxygen indicator disclosed in the first aspect of the present invention may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, from about 50 to about 80 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer and from about 1 to about 5 g/L of dextrose for the reducing agent.

[0018] The oxygen indicator disclosed in the first aspect of the present invention may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, from about 60 to about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, from about 2.5 to about 4 g/L of dextrose for the reducing agent and about 180 g/L of a water insoluble cellulose for the cellulose.

[0019] The oxygen indicator disclosed in the first aspect of the present invention may further include an oxygen permeable packet housing an amount of the oxygen indicator wherein the oxygen indicator may include about 14 g/L of the indigo carmine, about 60 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, about 2.5 g/L of dextrose for the reducing agent, about 180 g/L of water insoluble cellulose for the cellulose and water.

[0020] The oxygen indicator disclosed in the first aspect of the present invention may further include an oxygen permeable packet housing the oxygen indicator wherein the oxygen indicator may include about 20 g/L of the indigo carmine, about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, about 4 g/L of dextrose for the reducing agent, about 180 g/L of water insoluble cellulose for the cellulose and water.

27

[0021] The oxygen indicator disclosed in the first aspect of the present invention may further include an oxygen permeable packet housing the oxygen indicator and adhered to a multiple chamber container having frangible barriers separating the multiple chambers, each chamber housing a component of a nutritional formulation for fluid restricted patients wherein one of the components includes cysteine and wherein the oxygen indicator may include about 20 g/L of the indigo carmine, about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, about 4 g/L of dextrose for the reducing agent, about 180 g/L of water insoluble cellulose for the cellulose and water.

[0022] In a second aspect of the present invention an oxygen indicating packet for detecting the presence of oxygen in a medical container is provided. The oxygen indicating packet comprises an oxygen indicator including: i) an oxidized color and a reduced color, the oxidized color being distinct from the reduced color; ii) greater than 6 and less than about 40 g/L of indigo carmine; iii) a buffer; iv) a reducing agent; v) cellulose; and vi) water; wherein following sterilization by autoclaving both the reduced color remains substantially visually unchanged and the oxidized color remains substantially visually unchanged after at least six months at 40 °C.

[0023] The oxygen indicating packet disclosed in the second aspect of the present invention wherein the oxygen indicator may include from about 9 to about 30 g/L of the indigo carmine, a phosphate buffer for the buffer, and a reducing sugar for the reducing agent.

[0024] The oxygen indicating packet disclosed in the second aspect of the present invention wherein the oxygen indicator may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, tetrasodium pyrophosphate for the buffer, dextrose for the reducing agent, a water insoluble cellulose for the cellulose.

[0025] The oxygen indicating packet disclosed in the second aspect of the present invention wherein the oxygen indicator may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, from about 50 to about 80 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, from about 1 to about 5 g/L dextrose for the reducing agent and from about 150 to about 210 g/L of a water insoluble cellulose for the cellulose.

[0026] The oxygen indicating packet disclosed in the second aspect of the present invention wherein the oxygen indicator may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, from about 60 to about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, from about 2.5 to about 4 g/L of dextrose for the reducing agent and about 180 g/L of a water insoluble cellulose for the cellulose.

2A

[0027] The oxygen indicating packet disclosed in the second aspect of the present invention wherein the oxygen indicating packet may further include an oxygen permeable polymeric pouch having a transparent portion and housing an amount of the oxygen indicator wherein the oxygen indicator may include about 14 g/L of the indigo carmine, about 60 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, about 2.5 g/L of dextrose for the reducing agent, about 180 g/L of a water insoluble cellulose for the cellulose and water.

[0028] The oxygen indicating packet disclosed in the second aspect of the present invention wherein the oxygen indicating packet may further include an oxygen permeable polymeric pouch having a transparent portion and housing an amount of the oxygen indicator, wherein the oxygen indicator may include about 20 g/L of the indigo carmine, about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, about 4 g/L of dextrose for the reducing agent and about 180 g/L of a water insoluble cellulose for the cellulose.

[0029] In a third aspect of the present invention an oxygen indicator is provided. The oxygen indicator comprises: a) water; b) greater than 6 and less than about 40 g/L of indigo carmine; c) a buffer; d) at least one reducing agent; and e) an oxidized indicator color and a reduced indicator color distinct from the oxidized indicator color; wherein the indicator is reduced by autoclaving and any subsequent oxidation of the indicator produces the oxidized color that remains distinct from the reduced color for at least six months at 40 °C.

[0030] The oxygen indicator disclosed in the third aspect of the present invention may include from about 9 to about 30 g/L of the indigo carmine, a phosphate buffer for the buffer, and dextrose for the at least one reducing agent and cellulose for the at least one reducing agent.

[0031] The oxygen indicator disclosed in the third aspect of the present invention may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, from about 50 to about 80 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, from about 1 to about 5 g/L of dextrose for the at least one reducing agent and from about 150 to about 210 g/L of cellulose for the at least one reducing agent.

[0032] The oxygen indicator disclosed in the third aspect of the present invention may include from about 14 to about 20 g/L of the indigo carmine, from about 60 to about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, from about 2.5 to about 4 g/L of dextrose for the at least one reducing agent and the about 180 g/L of a water insoluble cellulose for the at least one reducing agent.

[0033] The oxygen indicator disclosed in the third aspect of the present invention may further include an oxygen permeable polymeric packet having a transparent portion and

housing an amount of the oxygen indicator wherein the oxygen indicator includes about 14 g/L of the indigo carmine, about 60 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, about 2.5 g/L of dextrose for the at least one reducing agent, about 180 g/L of a water insoluble cellulose for the at least one reducing agent and water.

[0034] The oxygen indicator disclosed in the third aspect of the present invention may further include an oxygen permeable polymeric packet having a transparent portion and housing an amount of the oxygen indicator wherein the oxygen indicator includes about 20 g/L of the indigo carmine, about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate for the buffer, about 4 g/L of dextrose for the at least one reducing agent, about 180 g/L of a water insoluble cellulose for the at least one reducing agent and water.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0035] FIG. 1 is a plan view of one embodiment of a 300 ml container of the present invention.

[0036] FIG. 2 is a cross sectional view of the container of FIG. 1;

[0037] FIG. 3 shows a typical rolling method for opening all the seal of a container having multiple chambers.

[0038] FIG. 4 is a plan view of the container of FIG. 1 after activation of peel seals;

[0039] FIG. 5 is a plan view of one embodiment of a 500 ml container of the present invention.

[0040] FIG. 6 is a plan view of one embodiment of a 1000 ml container of the present invention.

[0041] FIG. 7 is a plan view of another embodiment of a container of the present invention.

[0042] FIG. 8 is a plan view of another embodiment of a container of the present invention

[0043] FIG. 9 is a plan view of another embodiment of a container of the present invention.

[0044] FIG. 10 is a cross sectional view of one embodiment of a flexible film material used to construct the container of the present invention.

[0045] FIG. 11 is a cross sectional view of one embodiment of a flexible film material used to construct the overpouch of the present invention.

[0046] FIG. 12 is a graph representing Absorbance Units over time of the first and second embodiments of oxygen indicator stored at three different temperature conditions.

[0047] FIG. 13 is a graph of the optical densities of one embodiment of an oxygen indicator of the present invention.

[0048] FIG. 14 is a graph of Absorbance Units over time of one embodiment of an oxygen indicator of the present invention fit in an exponential curve.

[0049] FIG. 15 is a graph representing Absorbance Units over time of one embodiment of an oxygen indicator of the present invention stored at three different temperature conditions.

[0050] FIG. 16 shows the colors of the reduced form of samples of an oxygen indicator of the present invention stored at 25 °C / 40% RH and categorized by Pantone® references.

[0051] FIG. 17 shows the colors of the reduced form of samples of an oxygen indicator of the present invention stored at 30 °C / 35% RH and categorized by Pantone® references.

[0052] FIG. 18 shows the colors of the reduced form of samples of an oxygen indicator of the present invention stored at 40 °C / 25% RH and categorized by Pantone® references.

[0053] FIG. 19 shows the colors of the reduced form of samples of an oxygen indicator of the present invention after illumination of 2000 lux with a daylight tube for 30 days at 25 °C and categorized by Pantone® references.

[0054] FIG. 20 shows the colors of the oxidized form of samples of an oxygen indicator of the present invention stored at 25 °C / 40% RH and categorized by Pantone® references.

[0055] FIG. 21 shows the colors of the oxidized form of samples of an oxygen indicator of the present invention stored at 30 °C / 35% RH and categorized by Pantone® references.

[0056] FIG. 22 shows the colors of the oxidized form of samples of an oxygen indicator of the present invention stored at 40 °C / 25% RH and categorized by Pantone® references.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0057] In one embodiment of the present invention, there is provided a flexible multiple chamber container for separately storing medical solutions prior to use and facilitates selective activation of the frangible barriers separating the chambers. The container is preferably constructed to permit the storage of aqueous or lipid formulations without the leaching issues discussed above and to facilitate selective opening of the frangible barriers separating the chambers.

[0058] FIG. 1 illustrates one embodiment of a multiple chamber container of the present invention. Preferably, the container 10 which is configured as a bag includes three adjacent chambers or chambers 12, 14, and 16. Chamber 12 is located at a lateral or side end 18 and chamber 16 is located at an opposite lateral or side end 20. The three chambers 12, 14, and 16 are preferably designed to hold aqueous solutions and/or lipid emulsions. As illustrated in

FIG. 1, container 10 has a total fluid capacity of 300 ml with chamber 12 having a fluid capacity of 80 ml, chamber 14 having a capacity of 160 and chamber 16 having a capacity of 60 ml.

[0059] Preferably, frangible barriers or openable seals 22 and 24 are used to separate the chambers. FIG. 2 shows a cross-section of container 10 and illustrates how the openable seals 22, 24 separate the formulations contained in chambers 12, 14, 16. The openable seals may be in the form of peel seal or frangible seals. The openable seals permit formulations to be separately stored and admixed just prior to administration thereby allowing storage in a single container of formulations which should not be stored as an admixture for an extended period of time. Opening of the seals allows communication between the chambers and mixing of the contents of the respective chambers. While containers having frangible seals are known, it is very difficult if not impossible to selectively open only one or less than all the seals using the typical method of rolling the multi-chamber bag. Selective activation of the seals is desirable because there are occasions when one of the formulations of a three formulation container is not to be administered. The selective opening of the seals will be discussed in more detail below.

[0060] Container 10 also preferably includes ports 26, 28, and 30 at the bottom end 32 of the container to provide communication with chambers 12, 14, and 16 respectively. One or more of the ports can be constructed for use as an additive port to allow the addition of materials such as micronutrients and/or can be constructed as administration ports. Preferably, the port 28 is administration port and includes a membrane that can be pierced by a cannula or spike of an administration set to deliver the contents to a patient and port 26 is for additions. In an alternate embodiment, there are two administration ports 28, 30 such that the admixture of formulations housed in chambers 12, 14 such as an admixture of amino acid and glucose solution can be administered separately or at a different rate from the formulation housed in chamber 16 such as a lipid emulsion if desired. Of course, any number of ports can be used. In addition, the ports may be positioned in any number of ways; however it is preferred that the access ports are located on the same end of the container to permit more efficient manufacturing and filling of the chambers. In a further embodiment, one of the seals 22, 24 is made openable or peelable while the second seal is made permanent. This allows two of the chambers to be mixed while one of the chambers stays separated permanently. The admixture and separated solution may then be administered separately without requiring selective activation of the openable seals. Administration ports are then

provided on two of the chambers such that one administration port is provided so that the chamber separated by the permanent seal may be administered while a second administration port is provided to allow the admixture to be administered.

[0061] At the top end 34 of the container 10, preferably opposite end 32 where the administration port(s) are located, there is provided a hanger portion 36 which in the embodiment shown in FIG. 1 is a flap having a centrally located hole 38 for hanging the container. The flap 36 defines a border 40 of the upper end of all the chambers 12, 14, and 16. The central portion 42 of the hanger flap 36 preferably extends a substantial distance towards the bottom end 32 of the container 10, more preferably about one-fourth the longitudinal length L of the container 10 and even more preferably about one-third of the length L of the container 10. Preferably, the flap 36 extends a greater distance towards the bottom end 32 at least at the central chamber 14 and can also extend a greater distance towards the bottom end 32 at the central chamber 14 and at one of the other chambers 12, 16. This extra extension of the flap 36 with respect to center chamber 14 results in chamber 14 having a shorter longitudinal length than the longitudinal length of lateral or side end chambers 12, 16. The longitudinal length of central chamber should be from about two-thirds to about three-quarters the longitudinal length of at least one of the lateral end chambers. This configuration allows for selective opening of the seals as will be discussed below. The longitudinal length of the chambers is measured from their respective top borders to their respective bottom borders. For curved or irregular borders the longitudinal length is the average of the longitudinal lengths taken continuously across the border.

[0062] Before addressing how the configuration of the chambers 12, 14, 16 and/or hanger flap 36 facilitates selective opening of the seals 22, 24 chambers it would be instructive to describe the typical method of opening the seals 22, 24.

[0063] FIG. 3 illustrates the typical rolling method of opening the seals 22, 24 to mix the contents of chambers 12, 14, and 16. The hanger flap 36 or top end 34 is rolled over itself in a squeezing motion. In multi-chamber bags where all the chambers extend substantially the same distance from their respective bottom borders to their respective top borders, rolling the bag would pressurize all the chambers too much risking unintended activation of the wrong seal. Also, multi-chamber bags having a central chamber that extends a greater distance from its bottom border to its top border than the other lateral end chambers, rolling of the bag would pressurized the central chamber and randomly activate one or more seals bordering the central chamber. Multi-chamber containers of the present invention however include chamber arrangements to facilitate selective activation of the seals.

[0064] In container 10, chamber 14 does not extend as far towards the top end 34 as do chambers 12 and 16, i.e. chamber 14 is about three-fourths the longitudinal length of the other chambers 12, 16; therefore rolling the bag from the top end 34 only pressurizes chambers 12 and 16. . In order to selectively activate only one of the seals 22, 24, only the end chamber adjacent to the seal desired to be activated is squeezed with a continuation of the rolling motion. Because of the extend of the hanger flap 36, the central chamber 14 is not pressurized preventing the activation or partial activation of the second peel seal. Further rolling and squeezing of the opposite lateral end chamber would activate the other seal. In this manner sequential activation of the seal is possible with containers of the present invention. Accordingly, the formulation which on occasion may not be administered should therefore be housed in one of the chambers located at the lateral ends of the container.

[0065] Specifically, if the user wanted to activate only seal 24, the user may start rolling the bag 10 at the top end 34. Without pressurizing chamber 14, the user can squeeze the bag at the location of chamber 12. Once seal 24 is activated, the user can stop rolling and squeezing. If the user wanted both seals 22, 24 activated instead, bag 10 can be rolled starting at the top end 34 while squeezing down on both end chambers 12, 16.

[0066] Referring briefly to FIG. 4 after the seals 18 and 20 have been opened the contents of the container 10 may be mixed by manipulation of the container and then administered to the patient by first hanging the bag from a hook using hole 38.

[0067] Another rolling technique is also used to activate the seals of multi-chamber bags. Referring to FIG. 1, this technique also uses a rolling motion except instead of starting at the top end 34, container 10 is can be rolled starting at one of the top end corners 44, 46. Again in multi-chamber bags where all the chambers extend substantially the same distance from the bottom, i.e. have substantially equal longitudinal lengths or bags having a central chamber that extends a greater distance from the bottom to the top end than the other end chambers, i.e. a central chamber having a longitudinal length greater than either of the other chambers, rolling from a corner produces too much pressure on a central chamber risking the unintended activation of the wrong seal. Using this corner rolling method with containers of the present invention would not result in the activation of an unintended seal or at least not occur as often.

[0068] In the chamber arrangement of container 10, selective activation of seal 24 using the corner rolling technique is as follows. Container 10 is rolled starting at corner 44. The rolling would continue until chamber 12 is sufficiently pressurized enough to cause seal 24 to activate. Chamber 12 can also be squeezed in order to prevent rolling the container too far.

Since chamber 14 does not extend towards the top end 34 as far as chamber 12, the rolling is not enough to pressurize chamber 14 to the degree necessary to activate seal 22 by the time seal 24 is activated. Therefore, if chamber 14 were to extend the length of the container to the same degree as chambers 12, much more attention and care would have to be exercised to prevent inadvertent pressurizing of chamber 14 if it could be accomplished at all.

[0069] Two other embodiments of the container of the present invention are shown in FIGS. 5 and 6. Containers 110 and 210 shown in FIGS. 5 and 6, respectively also include three chambers 112, 114, and 116 and 212, 214, and 216 respectively. Containers 110 and 210 are constructed using the same materials and similar methods as those used in container 10. The only significant difference is the size and capacity of the containers 10, 110, and 210. As illustrated in FIG. 5, in a preferred embodiment, container 110 has a fluid capacity of 500 ml with chamber 112 having a fluid capacity of 221 ml, chamber 114 having a capacity of 155 ml and chamber 116 having a capacity of 124 ml.

[0070] As illustrated in FIG. 6, in a preferred embodiment container 210 has a fluid capacity of 1000 ml with chamber 212 having a fluid capacity of 392 ml, chamber 214 having a fluid capacity of 383 ml, and chamber 216 having a fluid capacity 225 ml.

[0071] Containers 110 and 210 also preferably include peelable seals 122 and 124 and 222, 224 respectively which separate the chambers and permit opening of the chambers to allow communication between the chambers and admixing of the contents of the respective chambers. Both containers 110 and 210 also include hanger flaps 136 and 236 including hanger holes 138 and 238, respectively.

[0072] Just as container 10, containers 110 and 210 have hanger portions or flaps and chambers that are configured to facilitate selective activation of the seals. For example, containers 110, 210 both have hanger flaps 136, 236 that extend towards bottom ends 132, 232 (about one fourth to about one-third the longitudinal length of the container 110, 210) respectively more so with respect to central chambers 114, 214. Consequently, the majority of the area of chambers 114, 214 have a longitudinal length that is about two-thirds to about three-quarter less than the longitudinal length of the majority of the area of their respective lateral end chambers 112, 116 and 212, 214. Rolling containers 110, 210 starting at the top ends 134, 234, or one of corners 144, 146, 244, 246, respectively allows rolling of the containers 110, 210 and squeezing of the chamber adjacent to the seal desired to be selectively activated without undue pressure being placed on the central chambers 114, 214 which could cause unintended activation of the other seal.

[0073] Containers 110 and 210 also include access ports 126, 128, and 130, and 226, 228, and 230, respectively. These ports are constructed using the same materials and in a similar manner as access ports 26, 28, and 30. To permit the same equipment to fill containers 10, 110, and 210 it is preferable to position so to be the same distance from each other. FIGS. 7, 8, and 9 illustrate other embodiments of a multiple chamber container of the present invention. Containers 310, 410, 510 all include three adjacent chambers 312, 314, 316 and 412, 414, 416, and 512, 514, 516, respectively. Chambers 312, 412, 512 are located at lateral or side ends 318, 418, 518, respectively and chambers 316, 416, 516 are located at opposite lateral or side ends 320, 420, 520. Hanger portion 336 is located at the top end 334 and includes hole 338 for hanging the container. Hanger portion 336 defines the top border 340 of chambers 312, 314, 316. Chambers 312 is separated from chamber 314 by peelable seal 324, and peelable seal 326 separates chamber 314 from 316. Container 410 also includes peelable seals 424, 426 separating chamber 412 from chamber 414 and chamber 414 from chamber 416, respectively. Peelable seal 524 separates chamber 512 from chamber 514 and peelable seal 526 separates chamber 514 from 516. The peelable seals allow isolated storage of distinct formulations in the chambers for subsequent admixing prior to administration.

[0074] Chamber 314 has a longitudinal length that is from about two-thirds to about three-quarters the longitudinal lengths of both lateral end chambers 312, 316. While the longitudinal lengths of chambers 312, 316 are equal, differing lengths can be used. Selective activation of either peelable seal 324, 326 can when rolling container 310 starting at top end 334 and squeezing chamber 312 or chamber 316 depending on which of the peelable seals 324, 324 is to be activated.

[0075] As is shown in FIG. 8, the lateral end chamber 416 of container 410 has a longitudinal length that is from about two-thirds to about three-fourths less than the longitudinal length of chamber 412 positioned at opposite lateral end 418 and is equal to the longitudinal length of lateral end chamber 416. Chamber 412 having a longitudinal length greater than that of chamber 414 allows peelable seal 424 to be activated without the inadvertent activation of peelable seal 426 when rolling container 410 starting at top end 434.

[0076] Container 510 shown in FIG. 9 includes chambers 512, 514, 516 all of which have longitudinal lengths that differ from each other. Lateral end chamber 512 has a longitudinal length that is from about twenty five percent to about thirty three percent greater than the longitudinal length of chamber 514 which in turn has a longitudinal length that is from about twenty five percent to about thirty three percent greater than the longitudinal length of chamber 516. Rolling container 510 starting at the top end 534 allows selective activation of

peelable seal 524, 526 by first pressurizing chamber 512 until seal 524 activates. Further rolling would begin to pressurized chamber 514 until seal 526 activates. Any additional chamber included between chamber 512 and 514 and having a longitudinal length less the longitudinal length of chamber 512 but greater than the longitudinal length of chamber 514, or between chamber 514 and 516 and having a longitudinal length less the longitudinal length of chamber 514 but greater than the longitudinal length of chamber 516 may allow sequential activation of seals starting with the seal bordering chamber 512 and end with the seal bordering chamber 516 when rolling the container starting at the top end 534.

[0077] It is contemplated that one or more of the chambers could store a non-liquid such as a solid in powder or crystalline form with at least one chamber holding a liquid for dissolving the solid once the communication is established between the chambers.

[0078] FIG. 10 is a cross-sectional view of one embodiment of the film or sheet 48 used to construct the container 10. Preferably, the sheet 48 is made from four layers 50, 52, 54 and 56. The outer layer 50 is preferably formed from a high melting temperature flexible material, more preferably a polyester material such as PCCE copolyester. Such a PCCE copolyester is sold by Eastman Kodak under the designation Ecdel 9965. A typical thickness of the outer layer 50 is from about 0.39 mils to about 0.71 mils with the actual thickness of the outer layer shown in FIG. 3 being 0.55 mils.

[0079] A tie layer 52 is provided to secure the first layer 50 to a third layer 54. Preferably the tie layer is a highly reactive polymer adhesive such as EVA copolymer chemically modified with maleic acid. Such a material is available from DuPont under the name Bynel E-361. The tie layer 52 may have a varied thickness for example from 0.20 mils to 0.60 mils, e.g., 0.40 mils.

[0080] The third layer 54 preferably is a radio frequency (RF) responsive polymer, such as EVA copolymer. Such a material is available from DuPont under the name Elvax 3182-2. Preferably the third layer has a thickness of about 5.56 mils to about 6.84 mils, e.g., 6.20 mils.

[0081] This film also includes a sealant layer 56 constructed of: 1) a bulk polyolefin that is thermally stable at heat sterilization temperatures, yet melts below the outside layer melting temperature; such polymers are preferably polypropylene-ethylene copolymers, such as grades Z9450 or 8650 from Total; and 2) a thermoplastic elastomer which produces a more flexible and free radical resistant sealant layer and gives the sealant layer two melt points with the elastomer having the lower value; such polymers preferably are styrene-ethylene-butene-styrene block copolymers such as Kraton G-1652 from Kraton polymers. The sealant

layer preferably has a thickness of from about 1.28 mils to about 1.92 mils, e.g., 1.60 mils. The sealant layer 56 is adjacent the interior side of the container 10 (FIG. 1) such that when the seal is ruptured, communication is provided between the chambers.

[0082] The container 10 is constructed by overlaying two sheets on one another or by folding one sheet over onto itself or by flattening an extruded tube if tubular extrusion is used. FIG. 10 shows two sheets 48 and 48a with layer 56 contacting the corresponding layer 56a of sheet 48a. The sheets 48 and 48a are bonded or welded together permanently at the perimeter to form the container taking into account the placement of access ports. The sheets are also bonded together at other area to form the outer contours of the chamber that will be formed later. The heat seals are the formed to create the multiple chambers.

[0083] The peelable seals are formed preferably using a heated seal bar to heat and soften the layer 56, but not liquefy the layer. A resulting cohesive bond develops from contact between the sheet 48 and the sheet 48a, but fusion between the sheets, which can cause permanent bonding, does not occur. The peelable seals can be formed to require a force of from about 16 to about 21 Newtons to open or activate the peelable seals, preferably about 19N. In order to obtain such an activation force, the temperature of the seal bar will vary depending upon the material used to construct the container. For film 48, the seal bar can be heated to from about 116 to about 122 °C, preferably about 118 °C. It should be noted that this temperature can vary substantially between different lots of the same film material and that the cohesive bond of the peelable seal is slightly reinforced or strengthened by heat sterilization.

[0084] A more detailed explanation of forming the peelable seal is provided in U.S. Patent No. 6,319,243 which incorporated herein by reference.

[0085] Referring to FIG. 1, the ports 26, 28 and 30 can be constructed by any number of methods and by a variety of materials. Ports can be made from coextruded tube with clear PVC material inside to allow solvent-bonding to regular PVC closure systems. Alternatively, non-PVC tubes can be used. However, if one of the chambers is to contain a lipid for example in chamber 16 then port 30 is preferably constructed from a non-PVC containing material. If no administration site is added on the port of the chamber containing lipid, the port will be more preferably formed of a monolayer extruded tube with the following preferred formulation:

60% Polypropylene Total 8473

40% Styrene ethylene butylenes styrene copolymer Kraton G1652

This port is then sealed off after filling.

38

If an administration site is added on the port of the chamber containing lipid, the port will be more preferably formed of a three layer coextruded tube with the following preferred formulations:

External layer (+/- 330 um):

100% Polypropylene Solvay Eltex PKS490

or

60% Polypropylene Total 8473

40% Styrene ethylene butylenes styrene copolymer Kraton G1652

Medium layer (+/- 170 um)

35% Polypropylene Fortilene 4265

25% Polyethylene Tafmer A4085

10% Styrene ethylene butylenes styrene copolymer Kraton FG1924

10% Polyamide Macromelt TPX16-159

20% EVA Escorene UL00328)

or

50% Styrene ethylene butylenes styrene copolymer Kraton G1660

38% Polyester Dupont Hytrel 4056

10% EVA AT Plastic Ateva 2803G

2% Polypropylene Total 6232

Internal layer (+/- 330 um)

50% EVA Escorene UL00119

50% EVA Escorene UL00328

or

50% EVA Ateva 2803G

50% EVA Ateva 1807G

[0086] In a preferred embodiment some or all of the ports 22, 24, and 26 can be constructed from a non-PVC material such as the above formulation.

[0087] Example 1

[0088] A comparison was of a 300 ml multi-chamber container of the present invention best exemplified by container 10 was compared to a currently available multi-chamber container which was the same in all respects to container 10 except that the hanger flap extended only about half as far into the central chamber as hanger flap 36 extends into chamber 14 making the central chamber of this bag slightly larger in capacity. The same

central and lateral end chambers were filled with water while the other lateral end chamber was filled with a colored solution. Additional water was added in the central chamber to compensate for the added volumetric capacity. In other words even though the central chamber of container 10 had a slightly smaller volume than the central chamber of other container they were similarly inflated with water.

[0089] Twenty operators were selected (10 male & 10 female). Each operator received 5 units of each design and the following instructions:

Instructions: For the ten containers, we are asking you to use the rolling procedure starting from the hanger end of the container to open only the peel seal separating the two compartments filled with colorless water. The peel seal separating the compartment filled with blue colored water should not be opened.

[0090] The operators were asked "Which design allows an easier and more efficient activation of only one peel seal of the bag?" All twenty selected container 10 of the present invention

[0091] In different embodiment of the present invention, six parenteral nutritional (PN) formulations are provided for three patient populations. The patient populations are pre-term infants (PT), term to two years old children (TT), and children over the age of two (OT). The PN formulation can have three components which are stored separately and mixed prior to administration. The three components can be a carbohydrate component, an amino acid (AA) component and a lipid component. One or more electrolytes can also preferably be included in the PN formulation. The electrolytes can be included in one or more of the components or can be added by the healthcare professional either before or after the components are combined. Preferably, one or more electrolytes can be included in the carbohydrate component, but more preferably, one or more of the electrolytes are included in the amino acid component.

[0092] The three components of the preterm PN formulation are preferably stored in a container having three chambers separated by openable seals such as frangible or peelable seals, having a total capacity of about 300 ml and having the ability to selectively open the seals, more preferably in container 10 (FIG. 1) described above. The three components of the PN formulation for term to two years old children is preferably stored in a similar three chamber container except that the container has a total capacity of about 500 ml, more preferably in container 110 (FIG. 5) described above. The three components of the PN formulation for children over the age of two are preferably stored in a similar three chamber

20

container except that the container has a total capacity of about 1000 ml, more preferably in container 210 (FIG. 6) described above.

[0093] The carbohydrate component can include an aqueous solution containing from about 10% to about 70% of one or more carbohydrates such as glucose, fructose, and or sucrose. The amino acid component can include an aqueous solution containing from about 3% to about 10% of one or more amino acids. The lipid component can include an emulsion containing about 10% to about 30% of lipids such as fatty acids and/or triglycerides from plant, animal or synthetic sources such as, but not limited to olive oil, Medium Chain Triglyceride oil, soybean oil and fish oil. All of the percentages are expressed in weight to volume (w/v) unless otherwise specified.

[0094] Several members of the scientific community have determined mean nutritional recommended guidelines (MNRG) for the amino acids, carbohydrate, and lipid components and the likely minimum to maximum nutritional guidelines (MMNG) for the electrolytes see below per kilogram per day for the three patient populations as shown in the following table:

NUTRIENT	PT (/kg/day)	TT (/kg/day)	OT (/kg/day)
Amino acid	3.75 g	2.5 g	1.8 g
Carbohydrate	16 g	15 g	15 g
Lipid	3 g	3 g	2.2 g
Sodium	0.0 – 2.5 mmol	2.0 – 2.2 mmol	1.0 – 3.5 mmol
Potassium	0.0 – 2.5 mmol	1.0 – 2.2 mmol	1.0 – 2.5 mmol
Phosphorus	1.0 – 2.25 mmol	0.5 – 0.6 mmol	0.2 – 0.6 mmol
Calcium*	1.3 – 2.25 mmol	0.5 – 0.6 mmol	0.2 – 0.3 mmol
Magnesium	0.2 – 0.5 mmol	0.2 – 0.3 mmol	0.1 – 0.2 mmol
Chloride	< 6 mmol	2 – 3 mmol	3 – 5 mmol
Fluids (water)	120 ml	100 ml	80 ml

*The ratio of calcium to phosphorus should be between 1:1 and 1:1.1.

[0095] Referring to Fig. 1, in one embodiment of the present invention a PN formulation for preterm infants is provided in container 10. The PN formulation can include an amino acid component that can comprise a solution including water for injection, malic acid for pH adjustment to about 5.5 and the following amino acids:

Amino Acid	Concentration (g/100 ml)
Lysine	0.641

21

Glutamic acid	0.583
Leucine	0.583
Arginine	0.489
Alanine	0.466
Valine	0.443
Isoleucine	0.390
Aspartic acid	0.350
Phenylalanine	0.245
Glycine	0.233
Serine	0.233
Histidine	0.221
Threonine	0.216
Ornithine (as 0.185 mg Ornithine Hydrochloride)	0.145
Proline	0.175
Methionine	0.140
Tryptophan	0.117
Cysteine	0.110
Taurine	0.035
Tyrosine	0.045
Totals	5.726.860

[0096] While the above amino acids at their respective amounts are preferred, other amino acids in different amounts and combinations may be used. Nevertheless, cysteine should be present in amino acid solutions; specifically those administered to preterm infants because cysteine is a conditionally essential amino acid and because preterm infants a limited capacity to synthesize cysteine.

[0097] The PN formulation can also include a lipid component that can comprise a 12.5% lipid emulsion in water for injection

Lipid emulsion at 12.5 %	Role	Concentration
Purified olive oil	Active drug	about 80 % of total oil
Soybean oil	Active drug	about 20 % of total oil
Egg phospholipids	Emulsifier	1.2 %

Sodium oleate	Emulsifier	0.03 %
Glycerol	Iso-osmolarity	2.25 %
Water for injection	Dispersant	qs

[0098] Olive oil is a preferred lipid because of its desirable immunoneutrality. The above combination is preferred because the combination evokes less peroxidation and no additional oxidative stress. While these are the preferred lipids and lipid concentration, other lipid sources may be used such as lipids from animal, vegetable or synthetic origin.

[0099] The PN can also include a carbohydrate component that can comprise a 50% aqueous glucose and electrolyte solution as shown in the following table:

Nutrient	Source	Concentration (per 100ml)
Na+	Sodium Glycerophosphate	3.4 – 7.8 mmol
P	Sodium Glycerophosphate	1.7 – 3.9 mmol
Ca++	Calcium Chloride	2.7 – 4.7 mmol
K+	Potassium Acetate	0.0 – 7.8 mmol
Mg++	Magnesium Acetate	0.6 – 1.6 mmol
Cl-	Calcium Chloride	5.4 – 9.4 mmol
Acetate-	Potassium Acetate and Magnesium Acetate	0.6 – 9.4 mmol
Glucose	Glucose	50.0 g

[00100] Other sources and amounts for the electrolytes and carbohydrate may be used. It is preferred that the phosphorus comes from organic sources and the above table indicates the most preferred sources of the nutrients. It is also preferred that the pH be adjusted to about 4.0 and in the preferred embodiment the adjustment is achieved using hydrochloric acid along with other pH adjusters such as malic acid or ascorbic acid to also achieve the desired level of chlorides.

[00101] Referring to FIG. 1, each chamber of container 10 is filled with one of the components of the PN formulation. In particular, containers of a PN formulation for pre-term infants may include about 80 ml of the carbohydrate component in chamber 12, about 160 ml of the amino acid component in chamber 14, and about 60 ml of the lipid component in chamber 16. In some instances it may not be advisable to administer the lipid component such as if it is the first day, the patient is suffering from septic shock, coagulation abnormalities, high bilirubin level or other reasons. In this case, container 10 permits the selective opening of seal 24.

[00102] In order to provide the MNRG (or nutrition at least at the minimum of MMNG) about 120 ml of the PN formulation should be infused per kilogram of the patient per day. The 300 ml container would then provide enough PN for 2.5 kg neonate (PT) over a 24-hour period. The following table illustrates the approximate values of the PN formulation in a three chambered container:

Component	Amino Acid	Carbohydrate	Lipids	Total Volume
concentration (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/day	64	32	24	120
ml/chamber	160	80	60	300

[00103] In one embodiment, administration of about 120 ml/kg/day of the above PN formulation for preterm patients provides about the following nutrients and electrolytes:

Nutrient/Electrolytes	Amount (/kg/day)
Na+	1.1 – 2.5 mmol
K+	0.0 – 2.5 mmol
P	0.54 – 1.25 mmol
P _(Total) (includes phosphorus present in lipid component)	0.77 – 1.48 mmol
Ca++	0.9 – 1.5 mmol
Mg++	0.2 – 0.5 mmol
Cl-	1.7 – 3.0 mmol
Cl _(Total) (includes chloride from amino acid Orn HCl)	2.1 – 3.4 mmol
Acetate-	0.2 – 3.0 mmol
Amino Acids	3.75 grams
Glucose	16 grams
Lipid	3 grams

[00104] It is desirable to provide calcium and phosphate levels above the lower end of the mean recommended requirements. However increasing the sodium glycerophosphate would cause the sodium level to exceed the upper range of the mean recommended requirement range. Although calcium can easily be increased by adding more calcium chloride, this would alter the recommended calcium to phosphorus ratio of 1:1 or 1:1.1. In one embodiment, an inorganic form of phosphorus is added to the amino acid component to meet the mean recommended requirement. In conjunction with this addition, more calcium is preferably added to maintain the proper ratio.

[00105] It may be desirable to provide less fluid than the mean recommended requirement so that other fluid therapy could be provided by the healthcare practitioner. Such fluid therapy is often necessary in patients that require PN. To allow the administration of other fluids, 120 ml/kg/day was chosen as being supplied in nutritional volume, while the overall required fluid level intake in preterm neonates is 150-170 ml/kg/day.

[00106] Referring to FIG. 5 in another embodiment of the present invention a PN formulation for term to two years old children is provided in a 500 ml container having three chambers preferably container 110. The PN formulation can include a carbohydrate component and can be housed in an end chamber 112 having a volumetric capacity of about 155 ml and having a longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of the center chamber 114. This is to permit selective opening of the seal 124 adjacent the carbohydrate containing chamber 112 without opening the seal 122 adjacent chamber 116. An amino acid component can also be included in the PN formulation and can be housed in a central chamber 114 having a volumetric capacity of about 221 ml. Also, a lipid formulation can be included in the PN formulation and can be housed in an end chamber 116 having a volumetric capacity of about 124 ml. The lipid and amino acid components can be formulated as described above. The carbohydrate component can comprise a 50% aqueous glucose and electrolyte solution as shown in the following table:

Nutrient/Electrolytes	Source	Concentration (per 100 ml)
Na ⁺	Sodium Glycerophosphate	3.4 – 4.0 mmol
Na ⁺	Sodium Chloride	0.0 – 3.3 mmol
K ⁺	Potassium Acetate	3.3 – 7.3 mmol
P	Sodium Glycerophosphate	1.7 – 2.0 mmol
Ca ⁺⁺	Calcium Chloride	0.8 – 2.0 mmol
Mg ⁺⁺	Magnesium Acetate	0.7 – 1.0 mmol
Cl ⁻	Calcium Chloride and Sodium Chloride	1.6 – 7.3 mmol
Acetate ⁻	Potassium Acetate and Magnesium Acetate	4.0 – 8.3 mmol
Glucose	Glucose	50.0 g

[00107] Other sources, amounts and combinations for the electrolytes and carbohydrate may be used. It is preferred that the phosphorus in the carbohydrate component comes from organic sources and the above table indicates the most preferred sources of the nutrients.

[00108] Each chamber is filled with one of the components. In particular, about 155 ml of the carbohydrate component can fill an end chamber 112 as described above, about 221 ml of the amino acid component can fill a central chamber 114 as described above, and about 124

45

ml of the lipid component can fill an end chamber 116 as described above. The above-described peel seal 124 allows mixing of the carbohydrate and amino acid components or all the seals 122, 124 may be opened to create the ternary PN formulation. So, in some instances where it may not be advisable to administer the lipid component such as if it is the first day of life, if the patient is suffering from septic shock, coagulation abnormalities, high bilirubin level or other reasons, the container permits the selective opening of only the seal adjacent an end chamber with the longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of a central chamber without opening the seal adjacent the lipid chamber as discussed above.

[00109] In order to provide the MNRG and at least at the minimum of MMNG about 96.7 ml/kg/day of the PN formulation should be infused per kilogram of the patient per day. The 500 ml container would then provide enough PN for about a 5 kg child over a 24-hour period. The following table illustrates the approximate values of the PN formulation in a three chambered container:

Component	Amino Acid	Carbohydrate	Lipids	Total Volume
concentration (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/day	42.7	30	24	96.7
ml/chamber	221	155	124	500

[00110] Administration of 96.7 ml/kg/day of the above PN formulation for term to two years old children provides approximately the following nutrients and electrolytes:

Nutrient/Electrolytes	Amount (per kg/day)
Na+	1.0 – 2.2 mmol
K+	1.0 – 2.2 mmol
P	0.5 – 0.6 mmol
P _(Total) (includes phosphorus present in lipid component)	0.73 – 0.83 mmol
Ca++	0.24 – 0.60 mmol
Mg++	0.2 – 0.3 mmol
Cl-	0.5 – 2.2 mmol
Cl _(Total) (includes chloride from amino acid Orn HCl)	0.7 – 2.4 mmol
Acetate-	1.2 – 2.5 mmol
Amino Acids	2.5 grams
Glucose	15 grams
Lipid	3 grams

[00111] With all lipids added, phosphorus intake is higher and the P/Ca ratio increases, however, this patient population can accommodate such a small excess of phosphorus. The reduced fluid amount permits the healthcare professional to administer other fluid therapy if necessary which may be advantageous in certain circumstances.

[00112] Referring to FIG. 6, in another embodiment of the present invention, a PN formulation for children over the age of two is provided in a 1000 ml container having three chambers, preferably container 210. The PN formulation can include a carbohydrate component and can be housed in an end chamber 212 having a volumetric capacity of about 383 ml and having a longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of the center chamber 214. This is to permit selective opening of the seal 224 adjacent the carbohydrate containing chamber 212 without opening the seal 222 adjacent chamber 216. An amino acid component can be included in the PN formulation and can be housed in central chamber 214 having a volumetric capacity of about 392 ml. In addition, a lipid component can be included in the PN formulation and can be housed in an end chamber 216 having a volumetric capacity of about 225 ml. The lipid and amino acid components can be formulated as described above. The carbohydrate component can comprise a 50% aqueous glucose and electrolyte solution as shown in the following table

Nutrient/Electrolytes	Source	Concentration (per 100 ml)
Na+	Sodium Glycerophosphate	1.0 – 3.7 mmol
Na+	Sodium Chloride	2.2 – 8.0 mmol
K+	Potassium Acetate	3.3 – 8.3 mmol
P	Sodium Glycerophosphate	0.65 – 1.83 mmol
Ca++	Calcium Chloride	0.65 – 1.00 mmol
Mg++	Magnesium Acetate	0.33 – 0.67 mmol
Cl-	Calcium Chloride, Sodium Chloride	3.5 – 10.0 mmol
Acetate-	Potassium Acetate and Magnesium Acetate	3.6 – 9.0 mmol
Glucose	Glucose	50.0 g

[00113] Other sources, amounts and combinations for the electrolytes and carbohydrate may be used. It is preferred that the phosphorus in the carbohydrate component come from organic sources and the above table indicates the most preferred sources of the nutrients.

[00114] Each chamber is filled with one of the components. In particular, about 383 ml of the carbohydrate component fills end chamber 212 as described above, about 392 ml of the amino acid component fills central chamber 214 as described above, and about 225 ml of the lipid component fills end chamber 216 as described above. Each component can be

administered to the patient separately or all the seals 222, 224 may be opened to create the PN formulation. However, in some instances it may not be advisable to administer the lipid component such as if it is the first day, the patient is suffering from septic shock, coagulation abnormalities, high bilirubin level or other reasons. In this case, the container permits the selective opening of the seal adjacent an end chamber having a longitudinal length substantially greater the longitudinal length of the central chamber without opening the seal adjacent the lipid chamber as discussed above.

[00115] In order to provide the MNRG and at least at the minimum of MMNG), about 78.3 ml/kg/day of the PN formulation should be infused per kilogram of the patient per day. The 1000 ml container would then provide enough PN for about a 12.5 kg child over a 24-hour period. The following table illustrates the approximate values of the PN formulation in a three chambered container:

Component	Amino Acid	Carbohydrate	Lipids	Total Volume
concentration (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/day	30.7	30	17.6	78.3
ml/chamber	392	383	225	1000

[00116] Administration of about 78.3 ml/kg/day of the above PN formulation for children over the age of two provides about the following nutrients and electrolytes:

Nutrient/Electrolytes	Amount (per kg/day)
Na ⁺	1.0 – 3.5 mmol
K ⁺	1.0 – 2.5 mmol
P	0.20 – 0.55 mmol
P _(Total) (includes phosphorus present in lipid component)	0.37 – 0.72 mmol
Ca ⁺⁺	0.2 – 0.3 mmol
Mg ⁺⁺	0.1 – 0.2 mmol
Cl ⁻	1.0 – 3.0 mmol
Cl _(Total) (includes chloride from amino acid Orn HCl)	1.1 – 3.1 mmol
Acetate-	1.1 – 2.7 mmol
Amino Acids	1.8 grams
Glucose	15 grams
Lipid	2.2 grams

[00117] The reduced fluid level permits the healthcare professional to administer other fluid therapy which may be desirable in certain circumstances

48

[00118] In another embodiment of the present invention, a PN formulation for children over the age of two is provided in a 1000 ml container having three chambers, preferably container 210. The PN formulation can include a carbohydrate component and can be housed in an end chamber 212 having a volumetric capacity of about 332 ml and having a longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of central chamber 214. This is to permit selective opening of the seal 224 adjacent the carbohydrate containing chamber 212 and without opening the seal 222 adjacent chamber 216. An amino acid component can also be included in the PN formulation and can be housed in a central chamber 214 having a volumetric capacity of about 425 ml. A lipid component can also be included in the PN formulation and can be housed in an end chamber 216 having a volumetric capacity of about 243 ml. The lipid and amino acid components are formulated as described above. In the preferred embodiment the carbohydrate component comprises a 62.5% aqueous glucose and electrolyte solution as shown in the following table

Nutrient/Electrolytes	Source	Concentration (per 100 ml)
Na+	Sodium Glycerophosphate	1.285 – 4.583 mmol
Na+	Sodium Chloride	2.804 – 9.998 mmol
K+	Potassium Acetate	4.09 – 10.415 mmol
P	Sodium Glycerophosphate	0.818 – 2.291 mmol
Ca++	Calcium Chloride	0.818 – 1.250 mmol
Mg++	Magnesium Chloride	0.409 – 0.833 mmol
Cl-	Calcium Chloride, Sodium Chloride and Magnesium Chloride	14.643 mmol
Glucose	Glucose	62.5 g

[00119] Other sources, amounts and combinations for the electrolytes and carbohydrate may be used. It is preferred that the phosphorus in the carbohydrate component come from organic sources and the above table indicates the most preferred sources of the nutrients.

[00120] Each chamber is filled with one of the components. In particular, about 332 ml of the carbohydrate component fills an end chamber 212 as described above, about 425 ml of the amino acid component fills a central chamber 214 as described above, and about 243 ml of the lipid component fills an end chamber 216 as described above. Each component can be administered to the patient separately or all the seals 222, 224 may be opened to create the PN formulation. However, in some instances it may not be advisable to administer the lipid component such as if the patient is suffering from septic shock, coagulation abnormalities, high bilirubin level or other reasons. In this case, the container permits the selective opening

of the seal 224 adjacent an end chamber 212 having a longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of the central chamber 214 without opening the seal 222 adjacent the lipid compartment 216 as discussed above.

[00121] In order to provide the MNRG and at least at the minimum of MMNG, about 72.3 ml/kg/day of the described PN formulation should be infused per kilogram of the patient per day. The 1000 ml container provides enough PN per day for about a 13.5 kg child over a 24-hour period. Thus this container provides for a larger child over a 24 hour period than the previously described embodiment of a 1000 ml chamber. The following table illustrates the approximate values of the PN formulation in a three chambered container:

Component	Amino Acid	Carbohydrate	Lipids	Total Volume
concentration (%)	5.86	62.5	12.5	-
ml/kg/day	30.7	30	17.6	72.3
ml/chamber	425	332	243	1000

[00122] Administration of about 72.3 ml/kg/day of the above PN formulation for children over the age of two provides the following nutrients and electrolytes:

Nutrient/Electrolytes	Amount (/kg/day)
Na ⁺ (includes sodium glycerophosphate and sodium chloride)	1.0 – 3.5 mmol
K ⁺	1.0 – 2.5 mmol
P	0.2 – 0.55 mmol
P _(Total) (includes phosphorus present in lipid component)	0.2 – 0.715 mmol
Ca ⁺⁺	0.2 – 0.3 mmol
Mg ⁺⁺	0.1 – 0.2 mmol
Cl ⁻ (Magnesium chloride, calcium chloride and sodium chloride)	3.4 mmol
Cl ⁻ _(Total) (includes chloride from amino acid Orn HCl)	3.51 mmol
Amino Acids	1.8 grams
Glucose	15 grams
Lipid	2.2 grams

[00123] The reduced fluid level permits the healthcare professional to administer other fluid therapy which may be desirable in certain circumstances.

[00124] In some instances it has been determined that any increase in the electrolyte concentration above the minimum level increases the buffer capacity of the carbohydrate component (aqueous glucose and electrolyte solution). This increased buffer capacity results

in the lowering of the pH of the admixed PN formulation to a level potentially incompatible with the targeted pediatric populations.

[00125] As a result, it may be preferable to either not include electrolytes beyond the minimum concentration shown above, to not include electrolytes beyond the minimum concentration shown above in the PN formulation as manufactured but allowing the addition of electrolytes by the healthcare practitioner prior to administration) or to include the electrolytes even at concentrations above the minimum base level in another component.

[00126] Therefore in these instances, in more preferred embodiments of the present invention, three parenteral nutritional (PN) formulations are provided for the above described patient populations, i.e. pre-term infants (PT), term to two years old children (TT), and children over the age of two (OT). The more preferred PN formulation can have three components which are stored separately and mixed prior to administration. The three components can be a carbohydrate component, an amino acid (AA) component and a lipid component. One or more electrolytes can also preferably be included in the PN formulation, more preferably a number of electrolytes are included in the amino acid component.

[00127] The three components of the preterm PN formulation are preferably stored in a container having three chambers separated by openable seals such as frangible or peelable seals, having a total capacity of about 300 ml and having the ability to selectively open the seals, more preferably in container 10 (FIG. 1) described above. The three components of the PN formulation for term to two years old children are preferably stored in a similar three chamber container except that the container has a total capacity of 500 ml, more preferably in container 110 (FIG. 5) described above. The three components of the PN formulation for children over the age of two are preferably stored in a similar three chamber container except that the container has a total capacity of 1000 ml, more preferably in container 210 (FIG. 6) described above.

[00128] The carbohydrate component can include an aqueous solution containing from about 10% to about 70% of one or more carbohydrates such as glucose, fructose and/or sucrose. The amino acid component can include an aqueous solution containing from about 3% to about 10% of one or more amino acids. The lipid component can include an emulsion containing about 10% to about 30% of lipids such as fatty acids and/or triglycerides from plant, animal or synthetic sources such as, but not limited to olive oil, Medium Chain Triglyceride oil, soybean oil and fish oil. All of the percentages are expressed in weight to volume (w/v) unless otherwise specified.

51

[00129] A preferred lipid component for the PN formulation for all three patient populations (PT, TT and OT) comprise a 12.5% lipid emulsion in water for injection as described previously.

[00130] Olive oil is a preferred lipid because of its desirable immunoneutrality. The above combination is preferred because the combination evokes less peroxidation and no additional oxidative stress. While these are the preferred lipids and lipid concentration, other lipid sources may be used such as lipids from animal, vegetable or synthetic origin.

[00131] A preferred carbohydrate component for the PN formulation for all three patient populations (PT, TT and OT) can comprise 50.0 % glucose in water for injection. One or more carbohydrates may be used in lieu of glucose. The pH should be adjusted to about 4.0 and in a preferred embodiment the adjustment may be accomplished with hydrochloric acid.

[00132] A preferred amino acid component for the PN formulation for each of the three patient populations (PT, TT and OT) can comprise a solution of amino acids and electrolytes. The approximate amounts of the constituents of the amino acid component for each patient population are shown in the following table A:

<u>Compound</u>	<u>Patient Population PT</u>	<u>Patient Population TT</u>	<u>Patient Population OT</u>
Alanine	0.466 g	0.466 g	0.466 g
Arginine	0.489 g	0.489 g	0.489 g
Aspartic acid	0.350 g	0.350 g	0.350 g
Cysteine	0.110 g	0.110 g	0.110 g
Glutamic acid	0.583 g	0.583 g	0.583 g
Glycine	0.233 g	0.233 g	0.233 g
Histidine	0.221 g	0.221 g	0.221 g
L-Isoleucine	0.390 g	0.390 g	0.390 g
Leucine	0.583 g	0.583 g	0.583 g
Lysine	0.644 g	0.644 g	0.644 g
Methionine	0.140 g	0.140 g	0.140 g
Ornithine	0.145 g	0.145 g	0.145 g
(as L-Ornithine hydrochloride)	(0.185 g)	(0.185 g)	(0.185 g)
Phenylalanine	0.245 g	0.245 g	0.245 g
Proline	0.175 g	0.175 g	0.175 g
Serine	0.233 g	0.233 g	0.233 g

52

WO 2007/016611

PCT/US2006/030051

Taurine	0.035 g	0.035 g	0.035 g
Threonine	0.216 g	0.216 g	0.216 g
Tryptophane	0.117 g	0.117 g	0.117 g
Tyrosine	0.045 g	0.045 g	0.045 g
Valine	0.443 g	0.443 g	0.443 g
Sodium (source(s) can include sodium glycerophosphate and/or sodium chloride)	3.9 mmol	5.1 mmol	11.4 mmol
Potassium (source(s) can include potassium acetate)	3.9 mmol	5.1 mmol	8.2 mmol
Magnesium (source(s) can include magnesium acetate)	0.78 mmol	0.70 mmol	0.65 mmol
Calcium (source(s) can include calcium chloride)	2.35 mmol	1.40 mmol	0.98 mmol
Phosphate	2.0 mmol	1.45 mmol	1.85 mmol
Acetate (the amount of acetate may vary depending on the source of the other electrolytes)	4.7 mmol appr.	5.9 mmol appr.	8.8 mmol appr.
Malate	1.9 mmol	1.9 mmol	2.0 mmol
Chloride (the amount of chloride may vary depending on the source of the other electrolytes)	5.8 mmol appr.	6.2 mmol appr.	11.0 mmol appr.
Malic acid	qs to pH 5.5	qs to pH 5.5	qs to pH 5.5
Water for injection	qs to 100 ml	qs to 100 ml	qs to 100 ml

[00133] Other sources, combinations and amounts for the electrolytes and amino acids may be used. It is preferred that the phosphorus comes from organic sources and the above table indicates the most preferred sources of the nutrients.

[00134] Referring to FIG. 1, each chamber of container 10 is filled with one of the components of the PN formulation. In particular, containers of a PN formulation for pre-term

infants may include about 80 ml of the carbohydrate component in chamber 12, about 160 ml of the amino acid component for the PT population in chamber 14, and about 60 ml of the lipid component in chamber 16. In some instances it may not be advisable to administer the lipid component such as if it is the first day, the patient is suffering from septic shock, coagulation abnormalities, high bilirubin level or other reasons. In this case, container 10 permits the selective opening of the seals.

[00135] In order to provide the MNRG for the amino acids, carbohydrate, lipid and electrolytes about 120 ml of the PN formulation should be infused per kilogram of the patient per day. The 300 ml container would then provide enough PN for 2.5 kg neonate (PT) over a 24-hour period. The following table illustrates the approximate values of the PN formulation in a three chambered container:

Component	Amino Acid	Carbohydrate	Lipids	Total Volume
concentration (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/day	64	32	24	120
ml/chamber	160	80	60	300

[00136] In one embodiment, administration of about 120 ml/kg/day of the above PN formulation for preterm patients provides about the following nutrients and electrolytes:

Nutrient/Electrolytes	Amount (/kg/day)
Na+	2.6 mmol
K+	2.5 mmol
P	1.3 mmol
P _(Total) (includes phosphorus present in lipid component)	1.5 mmol
Ca++	1.5 mmol
Mg++	0.5 mmol
Cl-	3.7 mmol
Acetate-	3.0 mmol
Amino Acids	3.75 grams
Glucose	16 grams
Lipid	3 grams

[00137] It is desirable to provide calcium and potassium levels above the lower end of the mean recommended requirements. However increasing the sodium glycerophosphate would cause the sodium level to exceed the upper range of the mean recommended requirement range. Although calcium can easily be increased by adding more calcium chloride, this

54

would alter the recommended calcium to phosphorus ratio of 1:1 or 1:1.1. In one embodiment, an inorganic form of phosphorus is added to the amino acid component to meet the mean recommended requirement. In conjunction with this addition, more calcium is preferably added to maintain the proper ratio.

[00138] It may be desirable to provide less fluid than the mean recommended requirement so that other fluid therapy could be provided by the healthcare practitioner. Such fluid therapy is often necessary in patients that require PN. To allow the administration of other fluids, 120 ml/kg/day was chosen as being supplied in nutritional volume, while the overall required fluid level intake in preterm neonates is 150-170 ml/kg/day.

[00139] Referring to FIG. 5 in another embodiment of the present invention a PN formulation for term to two years old children is provided in a 500 ml container having three chambers, preferably container 110. The PN formulation can include a carbohydrate component and can be housed in an end chamber 112 having a volumetric capacity of about 155 ml and having a longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of the center chamber 114. This is to permit selective opening of the seal 124 adjacent the carbohydrate containing chamber 112 without opening the seal 122 adjacent chamber 116. An amino acid component can also be included in the PN formulation and can be housed in a central chamber 114 having a volumetric capacity of about 221 ml. Also, a lipid formulation can be included in the PN formulation and can be housed in an end chamber 116 having a volumetric capacity of about 124 ml.

[00140] The lipid component can be formulated as described above and the amino acid component can be formulated for the TT population as shown in table A above.

[00141] A preferred carbohydrate component for the PN formulation for all three patient populations (PT, TT and OT) can comprise 50.0 % glucose in water for injection. One or more carbohydrates may be used in lieu of glucose. In the preferred embodiment the pH may be adjusted to around 4.0 with hydrochloric acid.

[00142] Each chamber is filled with one of the components. In particular, about 155 ml of the carbohydrate component can fill an end chamber 112 as described above, about 221 ml of the amino acid component can fill a central chamber 114 as described above, and about 124 ml of the lipid component can fill an end chamber 116 as described above. The above-described optional peel seal 124 allows to mix the carbohydrate and amino acid components or all the seals 122, 124 may be opened to create the ternary PN formulation. So, in some instances where it may not be advisable to administer the lipid component such as if it is the first day of life, if the patient is suffering from septic shock, coagulation abnormalities, high

55

bilirubin level or other reasons, the container permits the selective opening of only the seal adjacent an end chamber with the longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of a central chamber without opening the seal adjacent the lipid chamber as discussed above.

[00143] In order to provide the MNRG for the amino acids, carbohydrate, lipid and electrolytes about 96.7 ml/kg/day of the PN formulation should be infused per kilogram of the patient per day. The 500 ml container would then provide enough PN for about a 5 kg child over a 24-hour period. The following table illustrates the approximate values of the PN formulation in a three chambered container:

Component	Amino Acid	Carbohydrate	Lipids	Total Volume
concentration (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/day	42.7	30.0	24	96.7
ml/chamber	221	155	124	500

[00144] Administration of 96.7 of the above PN formulation for term to two years old children provides approximately the following nutrients and electrolytes:

Nutrient/Electrolytes	Amount (per kg/day)
Na+	2.3 mmol
K+	2.2 mmol
P	0.62 mmol
P _(Total) (includes phosphorus present in lipid component)	0.84 mmol
Ca++	0.60 mmol
Mg++	0.30 mmol
Cl-	2.7 mmol
Acetate-	2.5 mmol
Amino Acids	2.5 grams
Glucose	15 grams
Lipid	3 grams

With all lipids added, phosphorus intake is higher and the P/Ca ratio increases, however, this patient population can accommodate such a small excess of phosphorus. The reduced fluid amount permits the healthcare professional to administer other fluid therapy if necessary which may be advantageous in certain circumstances. Referring to FIG. 6, in another embodiment of the present invention, a PN formulation for children over the age of two is provided in a 1000 ml container having three chambers, preferably container 210. The PN formulation can include a carbohydrate component and can be housed in an end chamber 212

56

having a volumetric capacity of about 383 ml and having a longitudinal length substantially greater than the longitudinal length of the center chamber 214. This is to permit selective opening of the seal 224 adjacent the carbohydrate containing chamber 212 without opening the seal 222 adjacent chamber 216. An amino acid component can be included in the PN formulation and can be housed in central chamber 214 having a volumetric capacity of about 392 ml. In addition, a lipid component can be included in the PN formulation and can be housed in an end chamber 216 having a volumetric capacity of about 225 ml.

[00145] The lipid component can be formulated as described above and the amino acid component can be formulated for the TT population as shown in table A above.

[00146] A preferred carbohydrate component for the PN formulation for all three patient populations (PT, TT and OT) can comprise 50.0 % glucose in water for injection. One or more carbohydrates may be used in lieu of glucose. In the preferred embodiment the pH may be adjusted to around 4.0 with hydrochloric acid.

[00147] Each chamber is filled with one of the components. In particular, about 383 ml of the carbohydrate component fills end chamber 212 as described above, about 392 ml of the amino acid component fills central chamber 214 as described above, and about 225 ml of the lipid component fills end chamber 216 as described above. Each component can be administered to the patient separately or all the seals 222, 224 may be opened to create the PN formulation. However, in some instances it may not be advisable to administer the lipid component such as if it is the first day, the patient is suffering from septic shock, coagulation abnormalities, high bilirubin level or other reasons. In this case, the container permits the selective opening of only the seal adjacent an end chamber with having a longitudinal length substantially greater the longitudinal length of the central chamber without opening the seal adjacent the lipid chamber as discussed above.

[00148] In order to provide the MNRG for the amino acids, carbohydrate, lipid and electrolytes, about 78.3 ml/kg/day of the PN formulation should be infused per kilogram of the patient per day. The 1000 ml container would then provide enough PN for about a 12.5 kg child over a 24-hour period. The following table illustrates the approximate values of the PN formulation in a three chambered:

Component	Amino Acid	Carbohydrate	Lipids	Total Volume
concentration (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/day	30.7	30	17.6	78.3
ml/chamber	392	383	225	1000

57

[00149] Administration of about 78.3 ml/kg/day of the above PN formulation for children over the age of two provides about the following nutrients and electrolytes:

Nutrient/Electrolytes	Amount (per kg/day)
Na+	3.6 mmol
K+	2.5 mmol
P	0.57 mmol
P _(Total) (includes phosphorus present in lipid component)	0.73 mmol
Ca++	0.30 mmol
Mg++	0.20 mmol
Cl-	3.4 mmol
Amino Acids	1.8 grams
Glucose	15 grams
Lipid	2.2 grams

[00150] The reduced fluid level permits the healthcare professional to administer other fluid therapy which may be desirable in certain circumstances.

[00151] Referring to FIG. 11, containers of TPN formulations in accordance with the present invention may be placed in pouches selected to retain solution viability and protect the solution from degradation. In one embodiment of the present invention, an overpouch is provided for housing a container 10, 110, 210, 310, 410, 510 having multiple chambers containing a carbohydrate component, a lipid component and an amino acid component of a TPN formulation. The overpouch is preferably constructed of a multi-layered plastic film or sheet and prevents oxygen from entering the interior of the overpouch. It is also preferable that the overpouch is able to withstand sterilization such autoclaving.

[00152] One or more of the layers of the film used to construct the overpouch can include oxygen scavenging polymers or the layer can provide a physical barrier to prevent oxygen permeation.

[00153] FIG. 11 shows a cross-section of one embodiment of the film 310 used to construct the overpouch. The preferred film 58 comprises 4 layers 60, 62, 64, and 66. Layer 60 is the exterior most layer of the film and is preferably a high melting temperature polymer having an oxygen barrier coating. As illustrated, layer 60 is a polyester material having an aluminum oxide coating 68. The thickness of layer 60 can range from about 6 to about 18 um, preferably from about 10 to about 14 um, most preferably about 12 um. The coating 68

can range in thickness from about 400 Angstrom. The layer 312 is oriented so that the aluminum oxide coating faces toward the interior of the overpouch.

[00154] Preferably, the next layer 62 moving towards the interior is same as layer 60 except that the coating 70 faces the exterior. A different polymer having oxygen impermeable qualities can be used instead such as an oxygen scavenging polymer.

[00155] The two layers 60 and 62 are bonded or welded together in a variety of ways. As shown on FIG. 111, an adhesive 72 is placed between layers 60 and 62. The adhesive can be applied in a thickness range of from about 1.5 to about 5.5 μm , preferably about 3.5 μm . While many different adhesive may be used, the preferred adhesive is a polyurethane-polyester resin adhesive

[00156] Layer 64 is preferably a nylon material, more preferably nylon-6. The thickness of layer 64 can be from about 10 to about 20 μm , with the preferred thickness being about 15 μm . Layer 64 is bonded to layer 62 with adhesive 74 which in this embodiment is the same adhesive and thickness as adhesive 72.

[00157] Layer 66 is the interior most layer and is preferably a polypropylene material, more preferably a cast polypropylene. The thickness of layer 66 can range from about 30 to about 70 μm , more preferably about 50 μm .

[00158] Layers 64 and 66 are also bonded together with an adhesive 76 which in this embodiment is the same adhesive and having the same thickness as adhesive 72.

[00159] In another embodiment, the overpouch can be made from two webs having different structures. The top web can be the structure described above whereas the bottom web could be a thermoformable structure or an opaque structure or could have a sealant layer allowing peelable opening.

[00160] A multiple chamber container 10 (FIG. 1) storing a TPN formulation is then placed in the overpouch. Preferably the headspace of the overpouch is filed with an inert gas such as nitrogen to remove the atmospheric oxygen and then the overpouch can be sealed. The overpouch can be closed using an adhesive or by heat sealing. Once the overpouch is seal shut the entire package can be sterilized.

[00161] It is known that heat sterilization of amino acid solutions having amino acids with a thiol function such as cysteine or N-acetyl-cysteine can produce hydrogen sulfide gas as a decomposition product and most likely also ppb levels of other unidentified volatile organic sulphured compounds noticeable by their odor. Hydrogen sulfide equilibrates between the liquid phase and the gaseous phase or headspace if present. A limit of 1ppm of hydrogen sulfide in the aqueous phase has been assessed as non-toxic for the patient by intravenous

route. But even if this limit in the aqueous phase is applied, some hydrogen sulfide and related sulphured compounds in the gaseous phase can still be present at a very low level but at a level sufficient to produce an unpleasant odor, (hydrogen sulfide can be smelled from levels of 0.1ppm in the gaseous phase). This unpleasant odor can be disconcerting to the patient and others in the area and create an impression that the TPN formulation is stale or contaminated.

[00162] In this regard, to remove any unpleasant odor linked to very low levels of hydrogen sulfide and/or related sulphured compounds in the gaseous phase, before the overpouch is sealed shut a odor absorber (not shown) can be placed in the overpouch. There are many types of absorbers that can be used and most of them contain active carbon that attracts and attaches the molecules to the surface of the pores with Van der Waals forces mechanism. In addition, an oxygen absorber can also be placed in the overpouch to absorb any oxygen that may still be left inside the over pouch or that may diffuse through the overpouch material during the shelf life of the product. The oxygen absorber has also the capability to absorb the H_2S by establishing covalent bonding with iron to form iron sulfur. It is also contemplated that a combined oxygen and odor scavenger may be used.

[00163] It should be noted that the container housing the cysteine containing TPN formulation should be permeable to the hydrogen sulfide so that it can enter the interior of the overpouch were it can be absorbed or scavenged.

[00164] In a further embodiment of the present invention, sterilization at a slightly higher temperature than the industry standard of 121 degrees centigrade may be performed to reduce the level of hydrogen sulfide. For example, sterilization at 125 degrees centigrade and for a shorter time period or sterilization cycle has been found to reduce hydrogen sulfide levels and reduce the degradation of some of the amino acids. With less degradation the formulated levels of amino acids can be closer to the levels desired after sterilization which facilitates the ability to tightly control the amino acid levels.

[00165] In another embodiment of the present invention an oxygen indicator is provided. Oxygen indicators are used to demonstrate that the oxygen sensitive components of TPN formulation such as lipid emulsions were not exposed to undesired oxygen levels during transport and/or storage. A preferred oxygen indicator provides a distinct and marked color change to indicate oxygen is present even after undergoing heat sterilization. Moreover, once the color change has occurred the oxidized color must then remain substantially unchanged visually to the observer in circumstances in which the indicator is not observed for some time such as during prolonged storage.

[00166] In an embodiment of an indicator the indicator of the present invention is placed in the overpouch and may be adhered to the medical container prior to sterilization. Thus the indicator must be able to withstand steam sterilization. In other words the reduced color of the indicator, i.e. the color of the indicator prior to exposure to oxygen sufficient to oxidize the indicator, should still change color when oxidized (exposed to a sufficient amount of oxygen) and the oxidized color should remain substantially unchanged visually and distinct from the reduced color. In a preferred embodiment, the indicator is manufactured in its oxidized form and is reduced upon steam sterilization. Additionally, both the color of the reduced form and the color of the oxidized form should not fade or significantly change during storage of up to three months at 40 °C more preferably up to six months at 40 °C. Further, both the color of the reduced form and the color of the oxidized form should not fade or significantly change during storage of up to two years at 25 °C and 30 °C

[00167] Typically the oxygen indicators come in small pouches containing an indicator solution. The pouches are usually constructed of a top web and bottom or base web which are sealed about their edges to each other to create a sealed pouch. An adhesive such as double-side tape can be placed on the base web to fix the indicator pouch inside the secondary packaging or to the container housing the medical formulation. In a preferred embodiment, the indicator is fixed on the surface of the oxygen absorber. The material forming the pouch can be selected to comply with the kinetic of color change requirement. Some such materials can be :

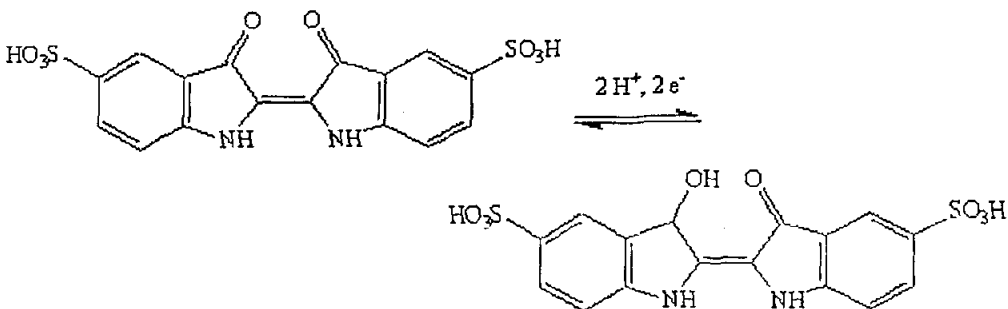
top web: Oriented polypropylene (OPP) 25 μ / Cast polypropylene (CCP) 40 μ . A multi color printing can be applied between the OPP and CPP layers

base web: Polyethylene terephthalate (PET) 12 μ / Oriented polypropylene (OPP) 20 μ / Cast polypropylene 30 μ . Any printing such as a white opaque printing can be placed between the PET layer and the OPP layer.

[00168] In one embodiment utilizing the above described film, a pinhole exposure to an oxygen environment caused the color of the indicator to change in less than three days to indicate the presence of oxygen. The indicator solution includes indigo carmine that changes from a yellow color when in reduced form which indicates a lack of oxygen to a blue when oxidized by the presence of oxygen.

[00169] The pouches are preferably constructed with a transparent portion to view the color of the indicating solution. The indicator solution is prepared under atmospheric conditions which means that the indicator is in its oxidized form and blue in color. During manufacturing the pouch containing the oxidized form of the indicator solution is placed in

an overpouch with the container housing a TPN formulation and the overpouch is sealed and sterilized. During the sterilization cycle, the indicator solution is reduced and the solution turns yellow. The oxidation reduction reaction is shown below:



[00170] The reaction is reversible, i.e. the solution becomes blue again upon exposure to oxygen. In a preferred embodiment the indicators should be formed using components that would be non-toxic to the contents of the containers and to those users of the product who may be exposed to the indicator solution if there is a leakage through a breach in the film. In a more preferred embodiment, the components would consist of food additives that are well known for their non-toxicity.

[00171] An embodiment of an oxygen indicator is based on a 3 g/L indigo carmine concentration. The specific formulation is a mixture of 20 ml of 1.5% indigo carmine, 80 ml of 0.13M of sodium pyrophosphate and 18 g of microcrystalline cellulose and pH adjusted to 8.75 with HCl. The oxidized color of this currently available oxygen indicator produces a blue color when oxidized but this color degrades relatively quickly. After three months of storage at 40 °C, the blue color fades to a skin color that it not distinct enough from the yellow color or reduced form of the indicator. This faded color would fail to provide unambiguous identification of exposure to oxygen. Similar results were observed for sample maintained at 30 °C for 8 months and 25 °C for 12 months.

[00172] In one attempt to overcome this shortcoming, the indigo carmine concentration was increased to 6 g/L concentration and compared to the currently available indicator (reference). The table below provides details of each formulation.

	Indigo carmine 1.5 %	Sodium Pyrophosphate 0.13 M	Cellulose	HCl adjusted pH
Reference	20 mL	80 mL	18 g	8.75
Alternate1	40 mL	60 mL	30 g	8.75

[00173] Since cellulose is provided to act as a reducing agent, the cellulose content was increased in this second embodiment (alternate 1) of indicator to compensate for the increase indigo carmine. In other words, more cellulose is needed to ensure the indicator reduces during sterilization.

[00174] Samples of each of the indicators were analyzed for their optical densities in absorption units (AU) at 610 nm, which is the absorbance range for the blue oxidized color, after formulation, sterilization and storage at a few temperatures over time. The results are show in the following table.

Days	REF- 25°C	REF- 30°C	REF- 40°C	ALT1- 25°C	ALT1- 30°C	ALT1- 40°C
0	1.185	1.281	1.281	2.116	2.116	2.116
1	0.814	0.827	0.82	1.4614	1.3934	1.4246
15				1.3382	1.2337	1.1308
21	0.7162	0.603	0.2973			
40				1.2816	1.1279	0.711
46	0.6312	0.4465	0.1168			
63				1.1903	1.1008	0.4358
69	0.5975	0.3726	0.0964			
82				1.0662	0.9486	0.2445
87	0.5645	0.332	0.0574			

Day 0 means solution prior to sterilization while day 1 means solution after sterilization

[00175] A graphical representation of the above date is shown in FIG. 12.

[00176] The initial absorbance after sterilization is about 1.4 AU with the alternate 1 formulation versus 0.8 AU for the first iteration. As shown on FIG. 9, the trend of decreasing is similar for both iterations. A longer stability of the oxidized color is expected but the expected 24 months' stability might be borderline with this formulation.

[00177] Other types of cellulose were also investigated using the reference indicator formulation, specifically DS-0 TLC cellulose, colloidal micro-crystalline cellulose, powder for chromatography cellulose, powder for chromatography acid washed cellulose, low and high viscosity carboxymethyl cellulose sodium salt, acetate cellulose and methyl cellulose. No major difference was observed between the formulations including other insoluble cellulose compounds. The testing did show that insoluble cellulose cannot be replaced by soluble grafted cellulose. In addition, EDTA was investigated as an additive known as a stabilizing agent. Again, the EDTA did not have a significant effect on the degradation of the oxidized color of the indicator.

[00178] Further increasing the concentration of the indigo carmine manufacturing complications caused by increasing the cellulose content and it was seen that increasing the

63

level above the 300 g/L cellulose used in the alternate 1 indicator hampered manufacturability of the indicating pouch and created an undesirably paste like mixture. Any further increase would further exacerbate these issues and yet failure to increase the level of cellulose led to an inability to adequately reduce the higher levels of indigo carmine during sterilization.

[00179] It has been determined that adding an appropriate amount of a reducing agent and in a preferred example a stronger reducing sugar such as dextrose allows the indigo carmine concentration to be increased beyond the 6 g/L concentration while maintaining the cellulose content at the more preferred level of 180 g/L.

[00180] In one embodiment, the indicating solution includes, in addition to indigo carmine, a buffer for pH adjustment in the range of about 9.0 to about 9.75 prior to sterilization and from about 7.0 to about 9.0 after sterilization, cellulose and a reducing agent.

[00181] Indigo carmine is deemed as not a hazardous substance under European Community Directive 67/548/EEC. The concentration of indigo carmine can be greater than 6g/l and less than about 60 g/L, preferably from about 10 to about 40 g/L, more preferably from about 14 to about 20 g/L with the lower concentration producing a more pleasing visual indicator. Concentrations of indigo carmine above 20 g/L further exceed the solubility limit and one would observe a lack of homogeneity in the color such as spots or clumps of dark color

[00182] Buffers can include phosphate and acetate buffers. Specific buffers include sodium phosphate buffers and sodium acetate buffer with a preferred being sodium pyrophosphate buffer. Sodium pyrophosphate is deemed as not a hazardous substance under European Community Directive 67/548/EEC. Concentration of the sodium pyrophosphate buffer can be from about 0.11M to about 0.18M, preferably from 0.13M to about 0.17M. Other buffers may be suitable to arrive at the desired pH of 7 – 9 after sterilization. It has been observed that for the sterilization cycle being used for such nutritional products that a pH prior to sterilization of 9.0 – 10.0 will lead to the desired post sterilization pH.

[00183] Color and/or thickening agents can include insoluble cellulose compounds since it also has some reducing ability and is an approved food additive. Preferred cellulose is microcrystalline cellulose included at from about 150 to about 210 g/L, more preferably at about 180 g/L. Microcrystalline cellulose is deemed as not a hazardous substance under European Community Directive 67/548/EEC. Levels of cellulose up to 300 g/L were used but the mixture becomes a paste like mixture which creates issues in manufacturing using

preferred equipment. It is envisioned that greater concentrations are feasible using other manufacturing techniques for producing the indicator.

[00184] An additional reducing agent is included such as one or more reducing sugars. A preferred reducing sugar can be dextrose although other reducing agents and sugars may be employed. However as previously described, in a preferred embodiment reducing sugars that are approved food additives are used. For example dextrose is a common ingredient used in infusion fluids. The concentration of the dextrose has to be adjusted in function of the indigo carmine concentration. It can be between about 1 and about 5 g/L of anhydrous dextrose, preferably from about 2 to about 4 g/L more preferably from about 2.5 to about 4 g/L. Higher levels of dextrose lead to a decrease in pH of the resultant mixture after sterilization which negatively impacts on the performance of the indicator.

[00185] In one embodiment of an indicator of the present invention, an indigo carmine mixture retains the yellow color and remains functional, i.e. changes from yellow to blue upon exposure to oxygen, after at least three months of storage at 40 °C and more preferably up to six months of storage at 40 °C. In addition, once exposed to oxygen the oxidized form retains the blue color for at least three months of storage at 40 °C and more preferably up to six months of storage at 40 °C.

[00186] In one embodiment, an indicator mixture is made by dissolving from about 14 to about 20 grams of indigo carmine in one liter of water. The water is preferably distilled. The mixture also include from about 2.5 to about 4.0 grams/L dextrose and from about 60 grams/L to about 75 grams/L tetrasodium pyrophosphate. A thickening agent acting as color enhancer and having reducing ability is included in the mixture such as, microcrystalline cellulose added at about 180 grams/L.

[00187] Example 2

[00188] An indigo carmine indicator mixture was made as follows:

14 g indigo carmine, 60 g tetrasodium pyrophosphate, 2.75 g anhydrous dextrose, and 180 g microcrystalline cellulose were added to one liter of distilled water.

[00189] This mixture was placed in small pouches that were packed with oxygen absorber in an oxygen barrier overpouch and exposed to steam sterilization at 121°C. The samples were then stored in reduced form and the reduced form, i.e. yellow color of the indicator mixture, was still yellow after storage in a substantially oxygen free environment for 112 days at 50 °C.

[00190] When similar packages were exposed to oxygen after being first placed in a reduced state as described above, the mixture changed to the oxidized form, i.e. dark blue color. The mixture remained dark blue after storage for 112 days at 50 °C

[00191] Example 3

[00192] An indigo carmine indicator mixture was made as follows: 14 g indigo carmine, 60 g tetrasodium pyrophosphate, 2.00 g anhydrous dextrose and 180 g microcrystalline cellulose were added to one liter of distilled water. The results were similar to those found in Example 2 above.

[00193] Example 4

[00194] A 14 g/L indigo carmine solution was made to determine the degradation kinetics of the blue color or oxidized form during a few months storage. The indicator was made by mixing 14 g of indigo carmine, 60 g of tetrasodium pyrophosphate, 2.5 g of anhydrous dextrose and 180 g of cellulose in one liter of distilled water.

[00195] Empty bags of nominal volume 50 ml were filled with this 14 g/L indicator formulation, then overpouched with oxygen absorber and sterilized. During sterilization, the color of the indicating mixture turns from blue (oxidized form) to yellow (reduced form).

[00196] The overpouch was then pierced and the indicating mixture was allowed to react with atmospheric oxygen under ambient conditions. Then the color of the indicating mixture turns back to blue (oxidized form). Using a syringe with a needle, a 1.0 ml of indicating mixture was withdrawn through the medication port of the container. This aliquot was diluted to 50 ml with water and the cellulose was removed by filtration or centrifugation. Finally, 200 µl of the solution were dispensed in a well of a polystyrene microtitration plate and the absorbance was recorded at 610 nm, i.e. the maximum wavelength at peak optical densities of the indigo carmine in its oxidized form. A graph of optical densities (O.D.), measured from 350 to 750 nm is shown in FIG. 13.

[00197] The test units were then stored at 25°C, 30°C and 40°C. Samples were taken at several time intervals and spectrometric measurements were made. The following table shows the results:

Days	Formulation with 14g/l		
	Optical density @ 610 nm		
	(A.U.)		
	T = 25°C	T = 30°C	T = 40°C
0	3.1118	2.9853	2.7592
0	3.0046	2.7807	2.7297
15	3.1118	2.9853	2.7592

15	3.0046	2.7807	2.7297
57	3.0515	2.9714	2.5663
57	2.9727	2.8054	2.3863
130	2.7753	2.6868	2.3288
130	2.7006	2.6237	2.0991

note: P0 measurements are not available and P15 measurements were therefore reported at P0

[00198] These data fit an exponential curve which is shown in FIG. 14.

[00199] The values recorded up to 130 days indicate that the oxidized color is acceptable after 3 months at the three temperatures and that the six months stability of the oxidized blue color will most likely be reached at the three storage temperatures.

[00200] Example 5

[00201] An indigo carmine indicator mixture was made as follows:

20 g indigo carmine, 75 g tetrasodium pyrophosphate, 4.0 g anhydrous dextrose and 180 g microcrystalline cellulose were added to one liter of distilled water. This mixture was placed in small pouches that were packed with oxygen absorber in an oxygen barrier overpouch and exposed to steam sterilization at 121°C. The samples were then stored in reduced form and the reduced form, i.e. yellow color of the indicator mixture, was still yellow after storage in a substantially oxygen free environment for 112 days at 50 °C.

[00202] When similar packages were exposed to oxygen after being first placed in a reduced state as described above, the mixture changed to the oxidized form, i.e. dark blue color. The mixture remained dark blue after storage for 112 days at 50 °C.

[00203] Spectrographic analysis was conducted on the oxidized form of this indicating mixture (20 g/L) in the same manner described with regards to the formulation with 14 g/L indigo carmine and the results are shown in the following table:

Days	Formulation with 20g/l		
	Optical density @ 610 nm (A.U.)		
	T = 25°C	T = 30°C	T = 40°C
0	3.434	3.473	3.465
7	3.4463	3.5024	3.6194
51	3.5678	3.5471	4.0000
124	3.5293	3.5593	4.0000
After 1/10 dilution			
0	0.606	0.683	0.634
7	0.613	0.562	0.620
51	0.731	0.711	0.646
124	0.631	0.626	0.572

65

[00204] The results are also represented graphically in FIG. 15.

[00205] According to the absorbance data this 20 g/L formulation showed no degradation of the oxidized color after 124 days, but this may be due to saturation of the detector as absorbance values approach 4 A.U. in conjunction with some water loss. When samples are diluted 10 times, a slight decreasing trend in absorbance is observed at 40°C but again, the results indicate that the 6 months stability of the oxidized blue color at 40°C will be reached with this formulation.

[00206] Example 6

[00207] Long term stability studies were then conducted to show that the indicators would function over the desired shelf life of the products which would be employing the indicator. Two liters of a 14 g/L indigo carmine indicator and a 20 g/L indigo carmine indicator formulation were made to determine indicator activity and color degradation. The 14 g/L formulation was made by dissolving 120 g of sodium pyrophosphate in 2000 ml of water. In this solution 28 g of indigo carmine was added followed by 5 g of anhydrous dextrose. The solution was stirred for a few minutes to maximize the dissolution of indigo carmine. 360 g of cellulose was then added. The pH was measured but not adjusted. The pH should be above 9.4. The 20 g/L formulation was made by dissolving 150 g of sodium pyrophosphate in 2000 ml of water. In this solution 40 g of indigo carmine was added followed by 8 g of anhydrous dextrose. The solution was stirred for a few minutes to maximize the dissolution of indigo carmine. 360 g of cellulose was then added. The pH was measured but not adjusted. The pH should be above 9.4.

[00208] A large number of small pouches were produced with half of which were filled with about 0.2 ml of the 14 g/L indicator formulation and the other half with the 20 g/L indicator formulation. These indicator pouches were then placed in separate overpouches containing multi-chambered bags of water. Half of the overpouches containing the 14 g/L indicators were heat sterilized using a short heat sterilization procedure, specifically 27 minutes exposure at 121°C to determine if the indicators would change from the oxidized form (blue color) to the reduced form (yellow color) and the other half of the 14 g/L indicator were heat sterilized using a long heat sterilization procedure, specifically + 42 minutes exposure at 122°C to test the stability of the both the reduced color and oxidized color. The same was performed on the overpouches containing the 20 g/L indicators.

[00209] Half of the samples or each lot were exposed to oxygen by piercing the overpouch using a 21G needle to create a pinhole. The all these indicators in these exposed samples then turned blue.

[00210] All of the samples were divided and stored in controlled climatic rooms. One of the rooms was maintained at 25°C, and 40% relative humidity, a second room was maintained at 30°C, 35% relative humidity, and a third room was maintained at 40°C, 25% relative humidity. These rooms were maintained at these conditions with a tolerance of $\pm 2^\circ\text{C}$ for temperature and $\pm 5\%$ for relative humidity. Samples maintained at 40°C were tested at 0, 2, 4, 6 months and samples in the 25°C and 30°C rooms were tested at 0, 2, 4, 6, 9, 12, 15, months for each storage condition. The samples were visually inspected and categorized at the closest Pantone® reference via the Pantone® formula guide – solid coated (second edition 2004) for each period and at each temperature. At each testing period a subset of the stored samples was selected from the exposed lots and the unexposed lots from each room. The indicator from the exposed lot was examined to determine whether the indicator still indicated the presence of oxygen by displaying a blue color. The non-exposed samples were initially examined to determine if the indicator still indicated the absence of oxygen, then the overpouch was pierced with the 21 G needle to allow oxygen to flow into the overpouched product and the indicators were observed for a color shift sufficient to show the presence of oxygen.

[00211] In summary, at 40C and 6 months all of the samples of oxygen indicators performed as desired. All of the exposed samples continued to display a bluish color sufficient to indicate the presence of oxygen. All of the non-exposed samples displayed the yellowish color to indicate the absence of oxygen. When the overpouch was pierced, all of the now exposed, non-exposed samples changed to the bluish color sufficient to indicate the presence of oxygen. After 6 months the testing at 40C was concluded.

[00212] Similar results were found in the samples kept at 25C and 30 C at the 2, 4, 6, 9, 12, 15 month intervals. Exposed samples continued to display a color indicating the presence of oxygen and non-exposed sample continued to display a color indicating the absence of oxygen. When the non-exposed samples were then exposed to oxygen by penetration of the overpouch with a needle, the samples changed colors to indicate the presence of oxygen within 67 hours.

[00213] The results are shown in FIGS. 16, 17 and 18, which indicate the reduced color of the oxygen units, did not vary significantly after 6 months storage under any of the storage conditions tested.

[00214] After sterilization two units per formulation per sterilization cycle (8 units total) were exposed to constant illumination of 2000 lux with TL tube (tube daylight) for 30 days at

25°C, using a light box. The Pantone® references are shown in FIG. 20 which indicate the formulations were not deteriorated by light exposure.

[00215] A pinhole was pierced in the overpouch using a 21G needle of all the units including the illuminated units. All units turned blue after puncturing within 1 to 67 hours. The closest Pantone® reference was estimated at each temperature and period and the results for each temperature and period are shown in FIGS. 20, 21, 22 which indicate the oxidized color of the oxygen units, did not vary significantly after 6 months storage under any of the storage conditions tested.

[00216] From the foregoing, it will be observed that numerous variations and modifications may be effected without departing from the spirit and scope of the invention. It is to be understood that no limitation with respect to the specific apparatus illustrated herein is intended or should be inferred. It is, of course, intended to cover by the appended claims all such modifications as fall within the scope of the claims.

CLAIMS

We claim:

1. An oxygen indicator for detecting the presence of oxygen in medical container, the oxygen indicator comprising:

- a) greater than 6 and less than 60 g/L of indigo carmine
- b) a buffer to adjust the pH to a range of about 9.0 to about 9.75
- c) cellulose
- d) a reducing agent;
- e) water; and
- f) a color of an oxidized form of the oxygen indicator being distinct from a color of a reduced form of the oxygen indicator;

wherein following sterilization by autoclaving the color of the reduced form remains distinct from the color of the oxidized form and the color of the oxidized form remains distinct from the color of the reduced form for at least six months at 40 °C.

- 2. The oxygen indicator of claim 1 wherein the indigo carmine is present at from about 10 to about 40 g/L, the buffer is a phosphate buffer, and the reducing agent is a reducing sugar.
- 3. The oxygen indicator of claim 2 wherein the indigo carmine is present at from about 14 to about 20 g/L, the buffer is tetrasodium pyrophosphate, and the reducing agent is dextrose.
- 4. The oxygen indicator of claim 3 further including cellulose wherein the tetrasodium pyrophosphate is present at from about 50 to about 80 g/L and dextrose is present at from about 1 to about 5 g/L.
- 5. The oxygen indicator of claim 4 wherein the tetrasodium pyrophosphate is present at from about 60 to about 75 g/L, the dextrose is present at from about 2.5 to about 4 g/L and the cellulose is a water insoluble cellulose present at about 180 g/L.
- 6. The oxygen indicator of claim 5 further includes an oxygen permeable packet housing an amount of the oxygen indicator, the oxygen indicator including about 14 g/L of indigo

31

carmines, about 60 g/L of tetrasodium pyrophosphate, about 2.5 g/L of dextrose, about 180 g/L of water insoluble cellulose and water.

7. The oxygen indicator of claim 5 further including an oxygen permeable packet housing an amount of the oxygen indicator, the oxygen indicator including about 20 g/L of indigo carmine, about 75 g/L of tetrasodium pyrophosphate, about 4 g/L of dextrose, about 180 g/L of water insoluble cellulose and water.

8. The oxygen indicator of claim 7 wherein the oxygen permeable packet is adhered to a multiple chamber container having frangible barriers separating the multiple chambers, each chamber housing a component of a nutritional formulation for fluid restricted patients, one of the components including cysteine.

9. An oxygen indicating packet for detecting the presence of oxygen in a medical container, the oxygen indicating packet comprising:

- a) an oxygen indicator including:
 - i. an oxidized color and a reduced color, the oxidized color being distinct from the reduced color;
 - ii. greater than 6 and less than about 40 g/L of indigo carmine;
 - iii. a buffer;
 - iv. a reducing agent;
 - v. cellulose; and
 - vi. water;

wherein following sterilization by autoclaving both the reduced color remains substantially visually unchanged and the oxidized color remains substantially visually unchanged after at least six months at 40 °C.

10. The oxygen indicating packet of claim 9 wherein the indigo carmine is present at from about 9 to about 30 g/L, the buffer is a phosphate buffer, the reducing agent is a reducing sugar, and the binder is cellulose.

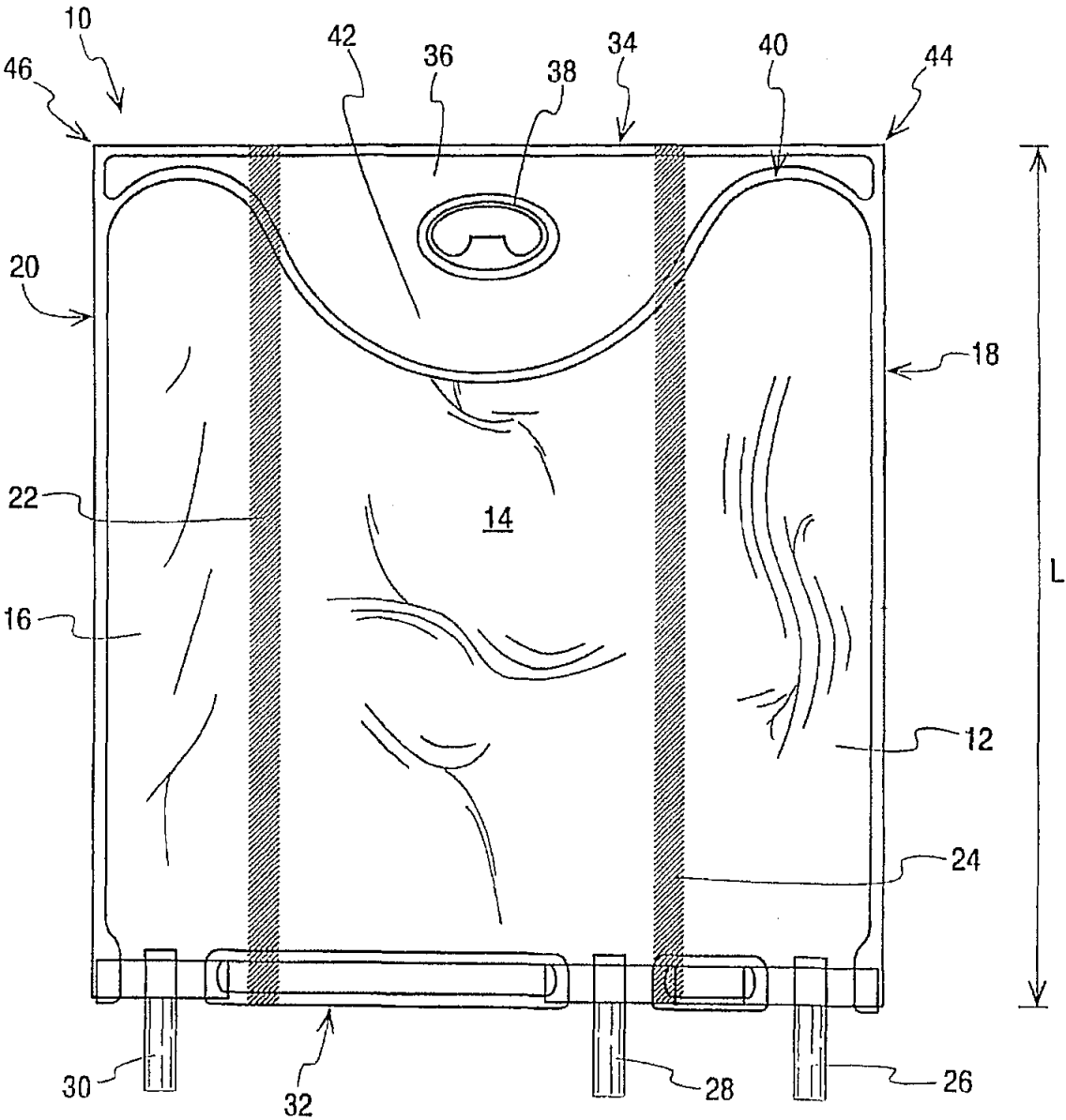


Fig. 1

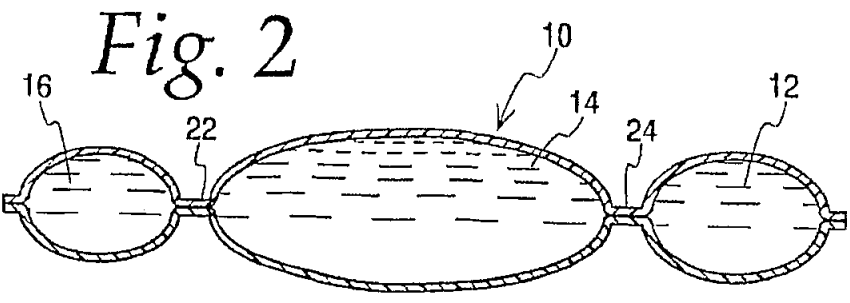


Fig. 2

Fig. 3

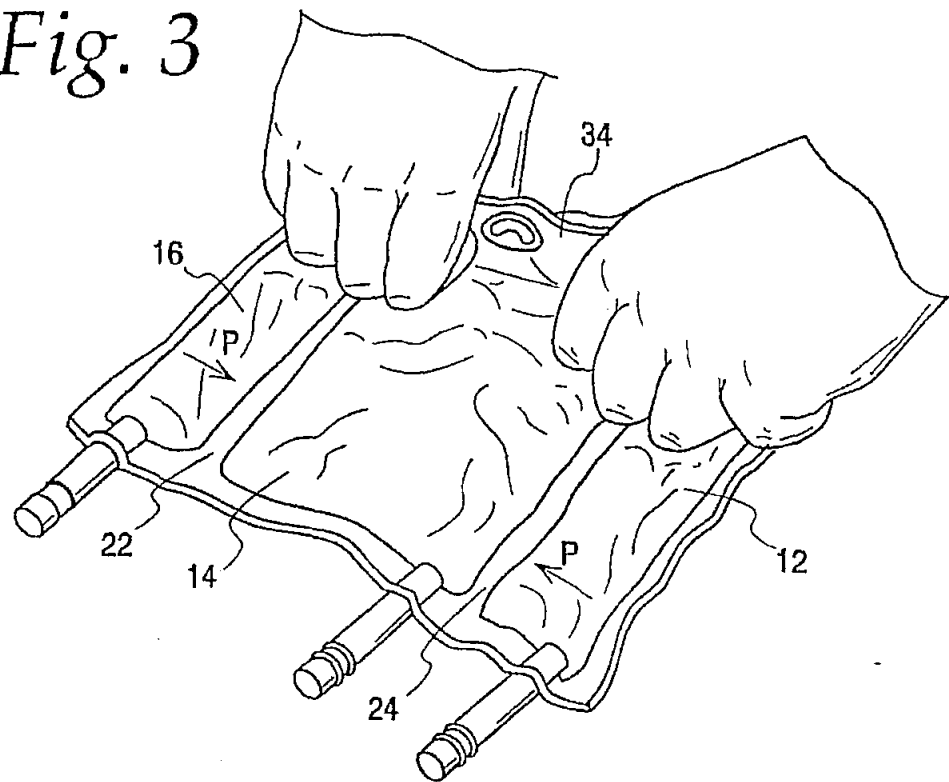
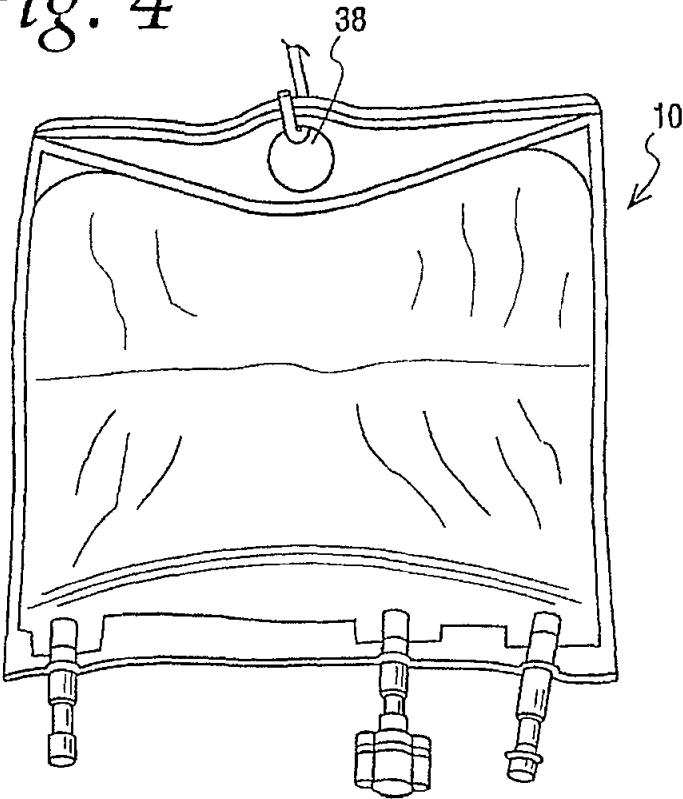


Fig. 4



79

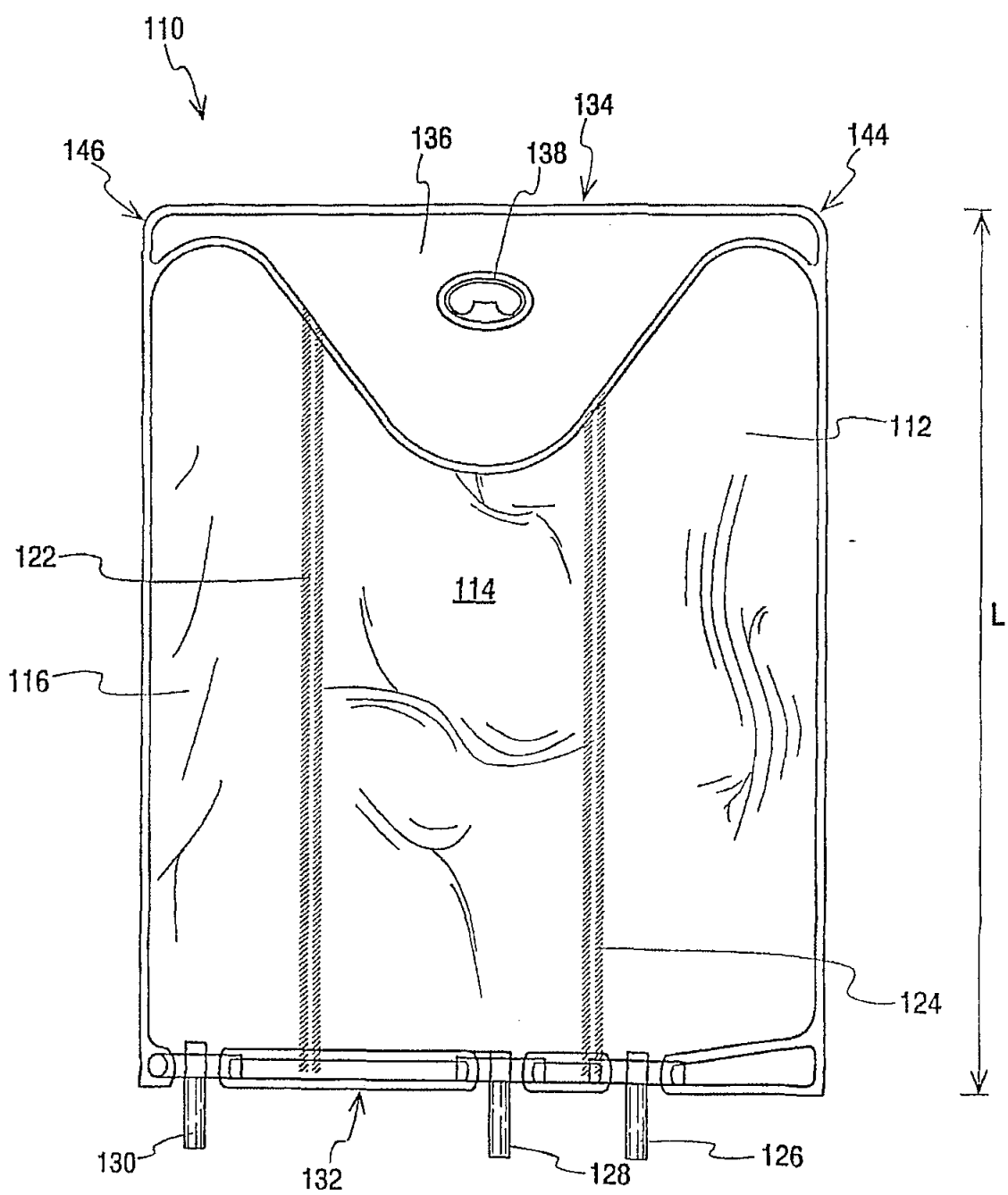


Fig. 5

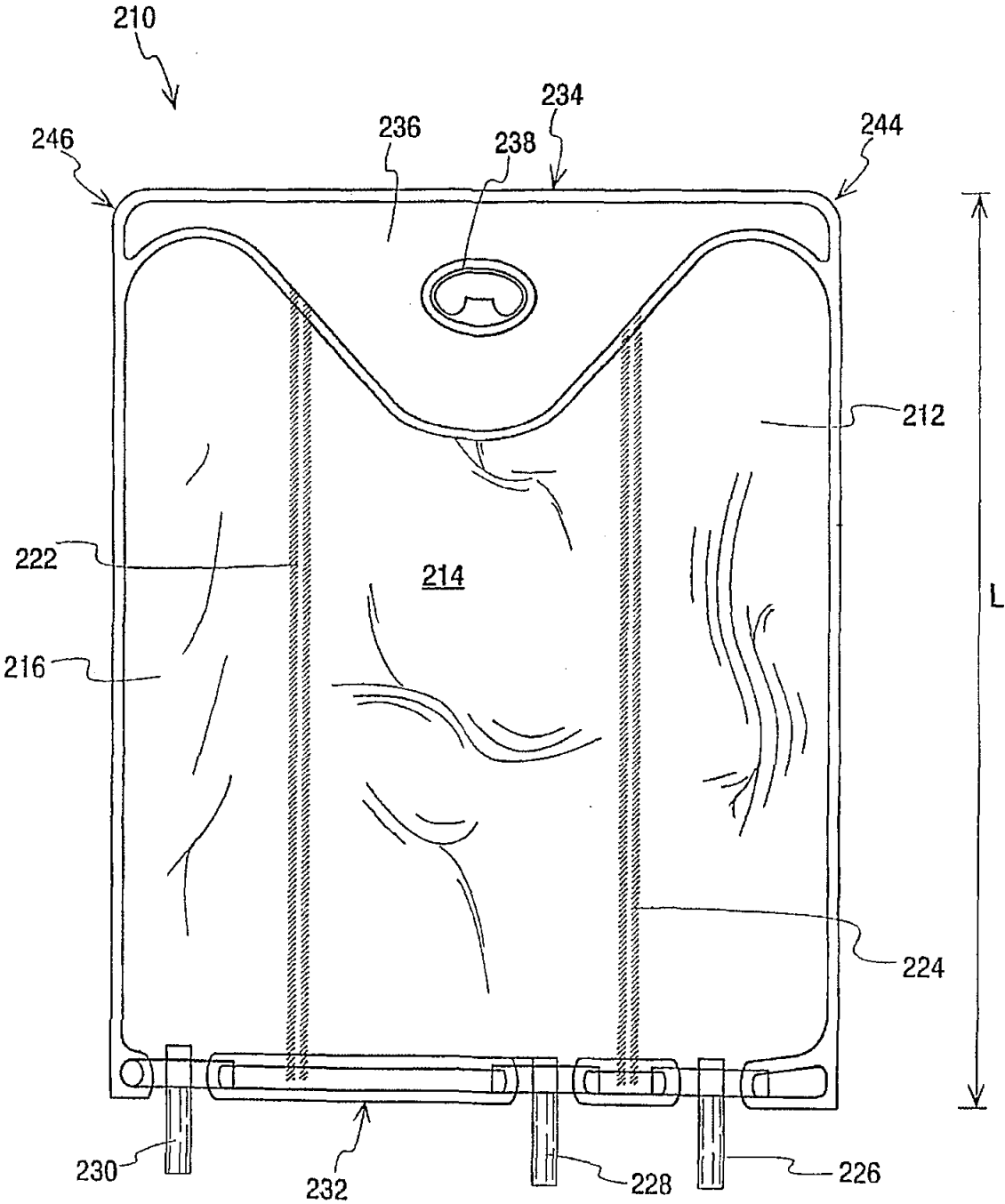


Fig. 6

7b

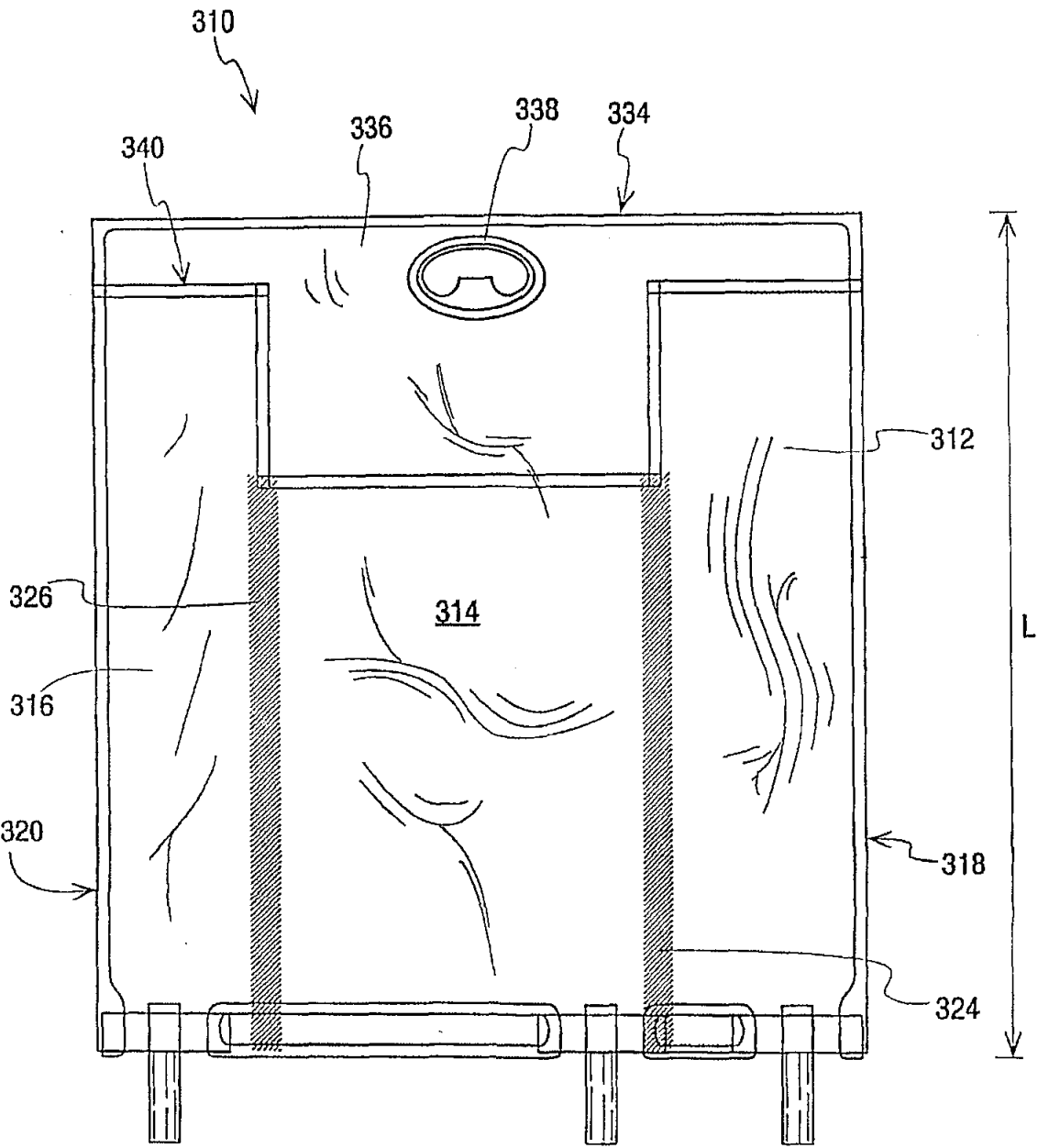


Fig. 7

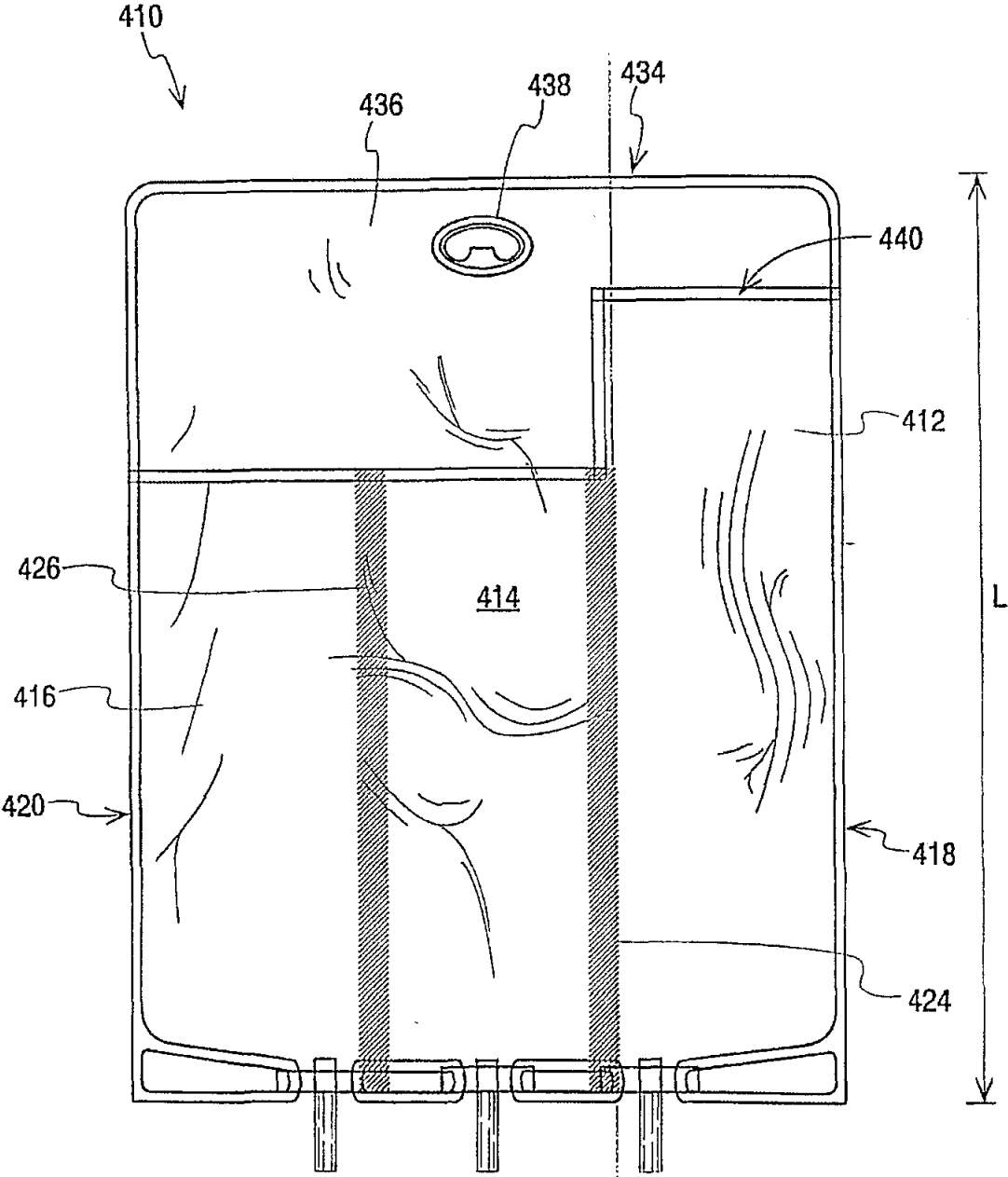


Fig. 8

38

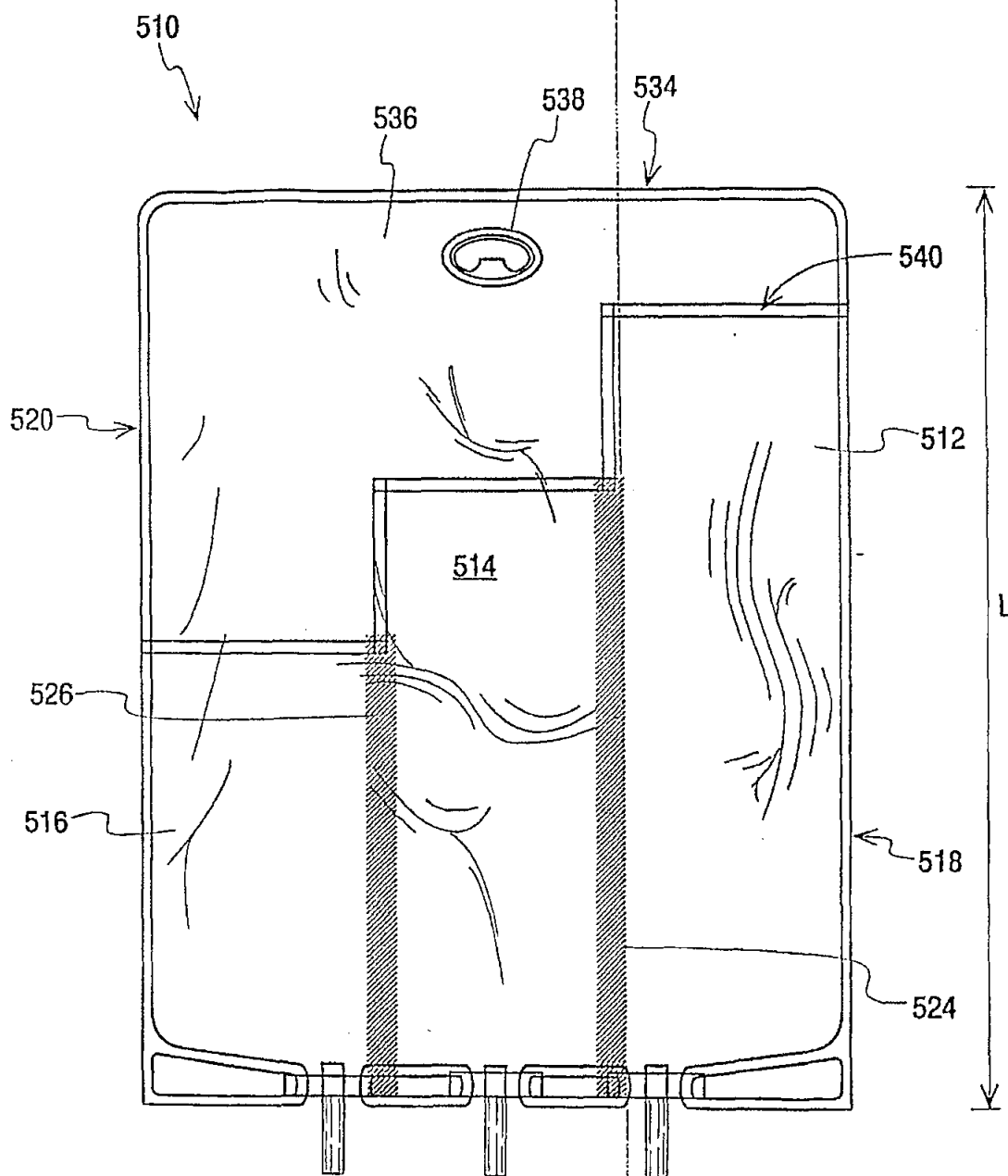


Fig. 9

39

Fig. 10

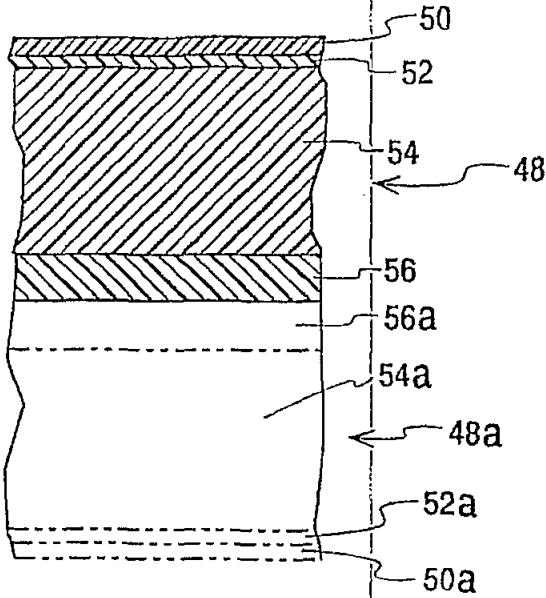
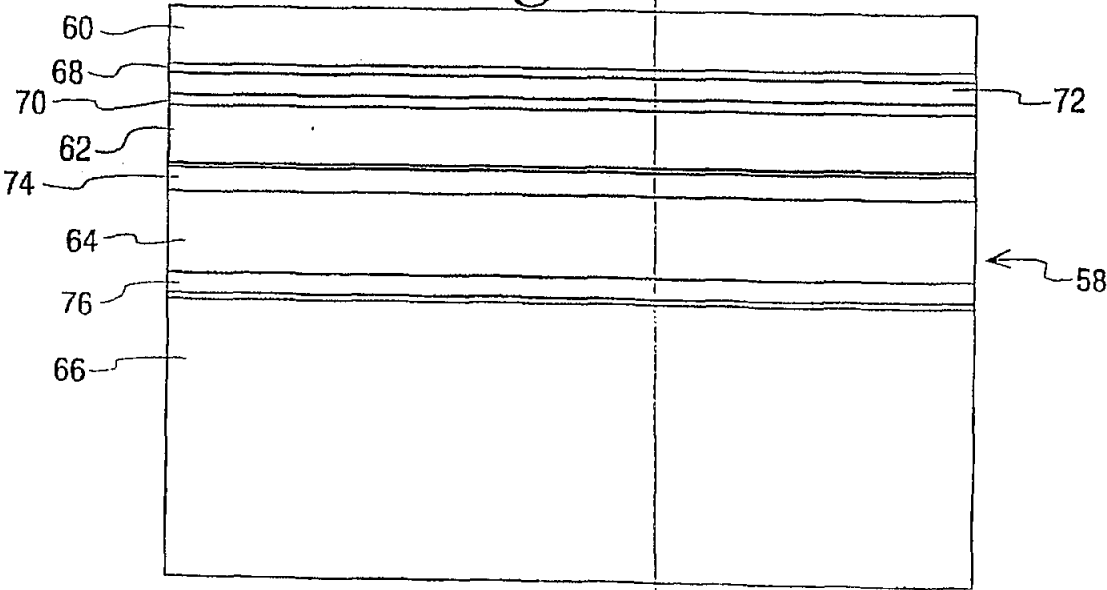


Fig. 11



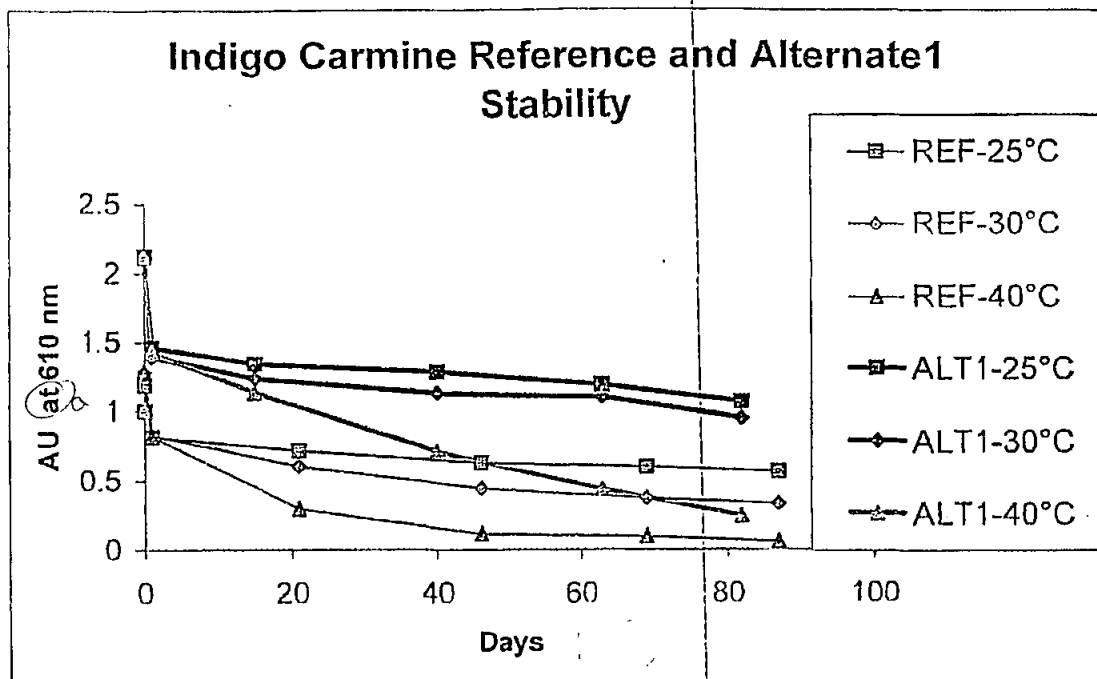


Fig. 12

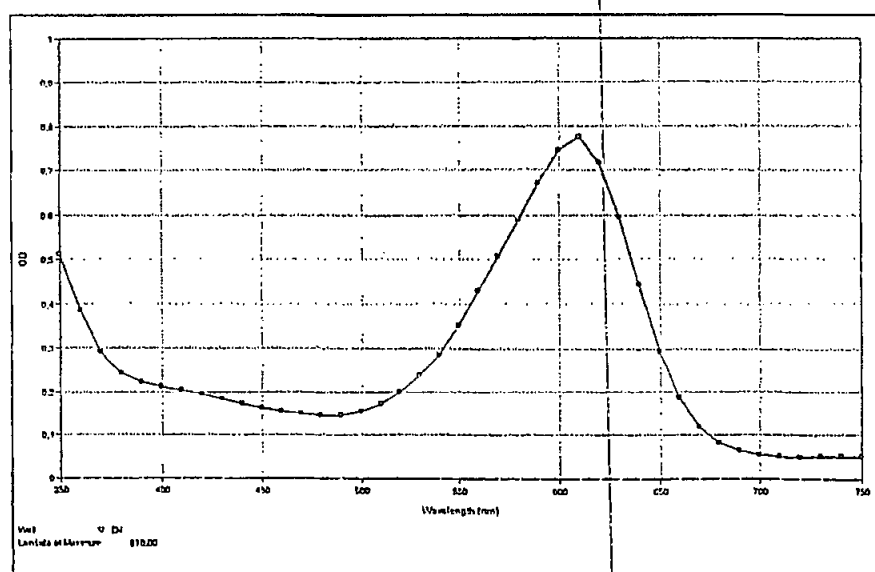


Fig. 13

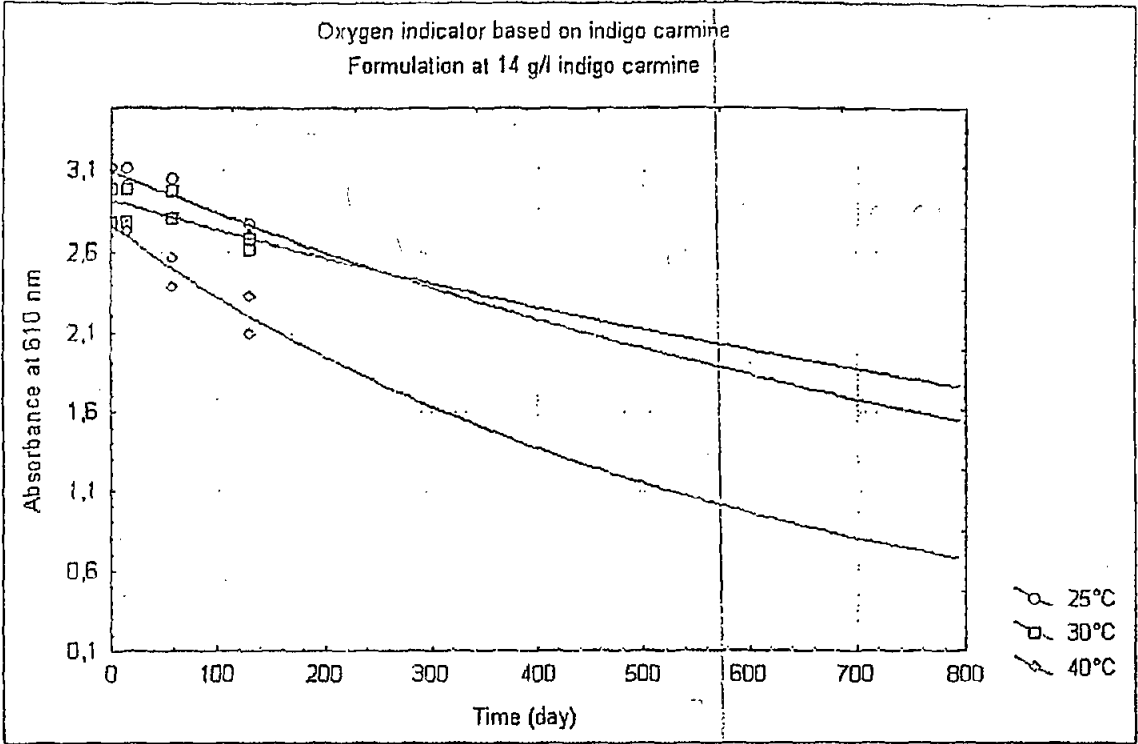


Fig. 14

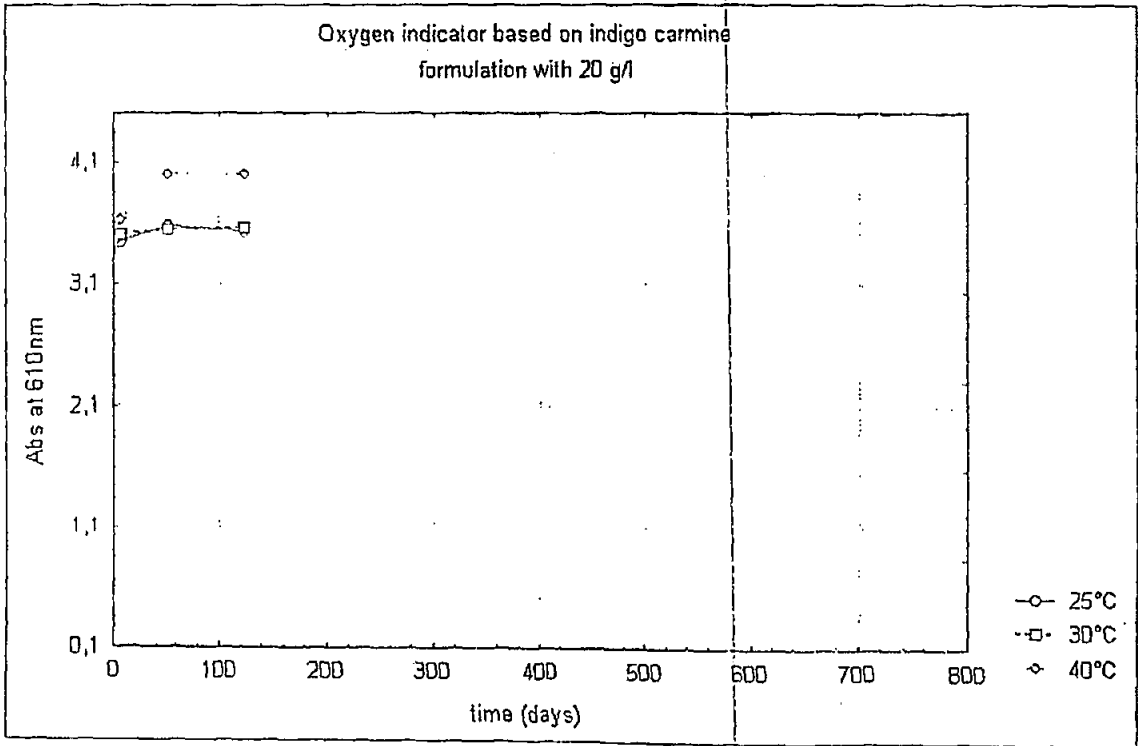


Fig. 15

At 25°C/40%RH:

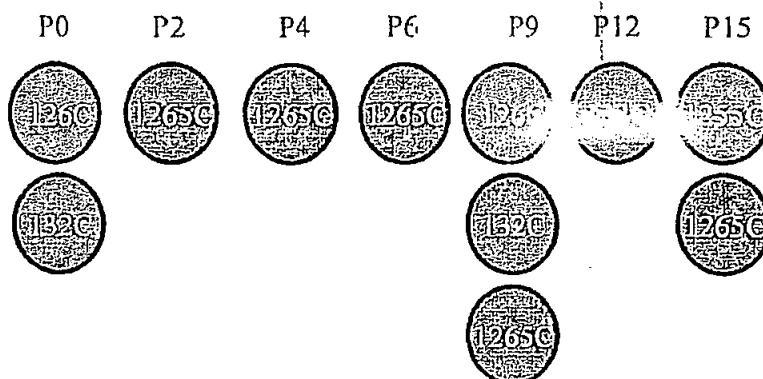


Fig. 16

At 30°C/35%RH:

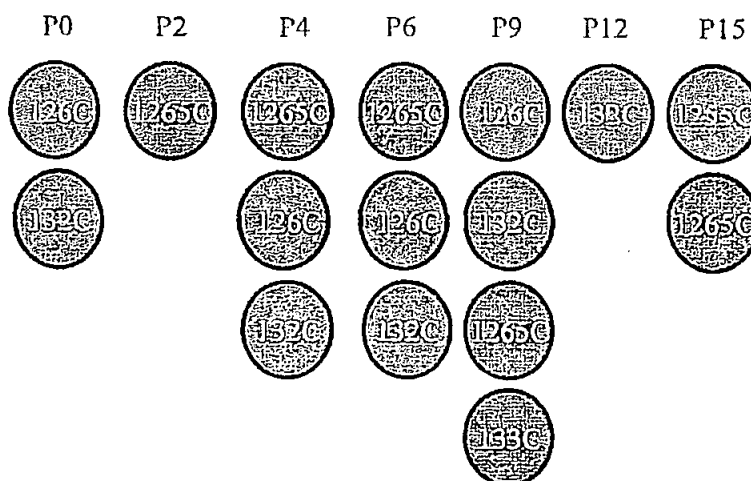


Fig. 17

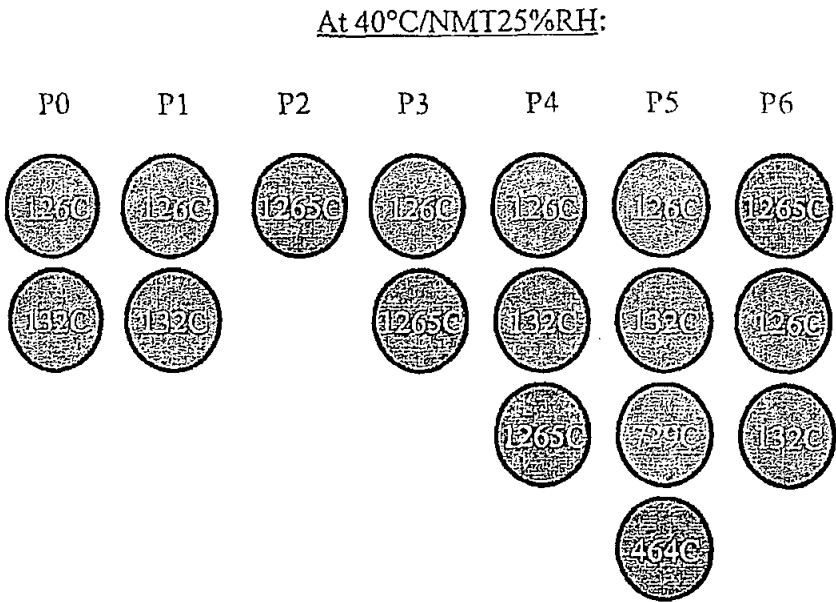


Fig. 18



Fig. 19

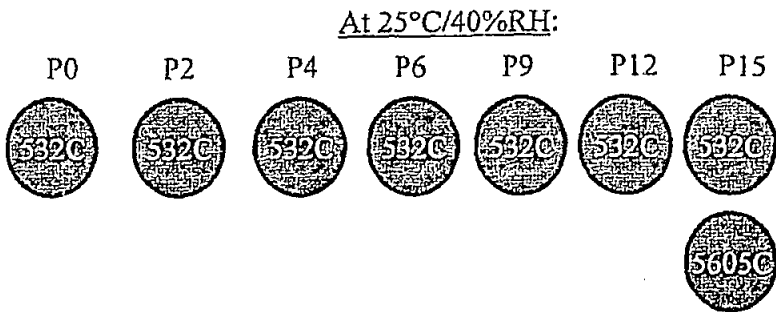


Fig. 20

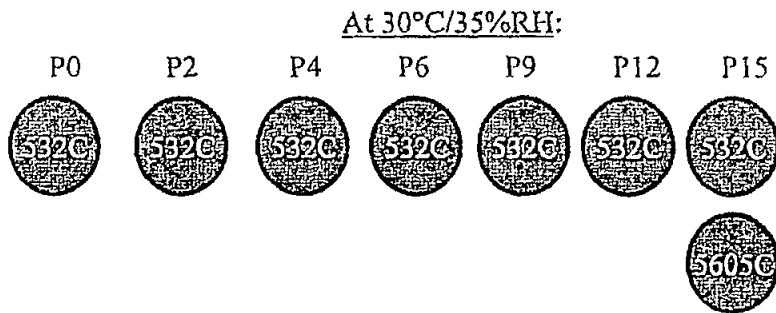


Fig. 21

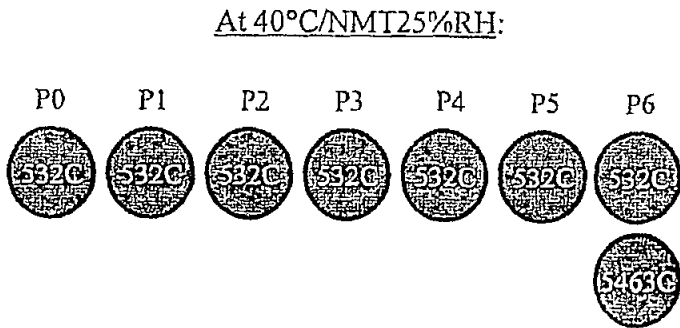


Fig. 22

AS

INDICADOR DE OXÍGENO PARA USO EN PRODUCTOS MÉDICOS

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense Serie No. 60/704,555 presentada en Agosto 2, 2005.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0001]La presente invención está dirigida en general a soluciones médicas, contenedores para almacenar soluciones médicas e indicadores de oxígeno para
10 detectar la presencia de oxígeno en un contenedor médico. Más particularmente, la presente invención está dirigida a formulaciones nutricionales parenterales terciarias listas para uso para ciertas poblaciones de pacientes, particularmente, poblaciones que tienen limitado los fluidos, y sistema de contenedor para almacenamiento de largo tiempo y la administración selectiva de tales
15 formulaciones e indicadores de oxígeno para tales sistemas de contenedor. Más específicamente, la presente invención está dirigida a tales formulaciones que son almacenadas en contenedores flexibles que tienen múltiples cámaras para almacenamiento aislado a largo plazo de los varios componentes nutricionales de tales formulaciones, indicadores de oxígeno para alertar a los profesionales de la
20 salud de un contenedor que está comprometido con oxígeno y contenedores que facilitan el mezclado estéril selectivo en una formulación lista para infusión y administración de tal formulación. Aún más específicamente, la invención está dirigida a contenedores multicámara que permiten el mezclado selectivo de dos o más selecciones contenidas en las cámaras tales como soluciones nutricionales
25 de lípidos, carbohidratos, aminoácidos y electrolitos e indicadores de oxígeno capaces de soportar la esterilización mediante el calor y que tengan características de almacenamiento aceptables.

[0002] Las soluciones médicas tales como soluciones parenterales y de nutrientes entéricos, soluciones para diálisis, soluciones farmacológicas, y soluciones para quimioterapia son almacenadas rutinariamente en una variedad de contenedores hechos de vidrio o plástico. Aunque los contenedores de plástico ofrecen muchos beneficios tales como la impermeabilidad al gas y una compatibilidad virtualmente completa con las soluciones médicas, los contenedores de vidrio son pesados, se rompen fácilmente, son difíciles de manejar y pueden liberar aluminio dentro de las soluciones. Como resultado, más y más soluciones médicas están siendo almacenadas en contenedores plásticos. Los contenedores flexibles tales como bolsas hechas de películas plásticas han ganado aceptación incrementada con el tiempo.

[0003] Frecuentemente la prescripción a ser administrada a un paciente comprende componentes que no son compatibles durante periodos de almacenamiento largos. Un método para solucionar esta limitación es combinar o mezclar los componentes justo antes de la administración. Tal mezclado puede llevarse acabo manualmente o con mezcladores automatizados. Sin embargo, tal método de combinación consume tiempo, y puede dar lugar a errores en la formulación e incrementa los riesgos de contaminación de la mezcla final.

[0004] Para solucionar los inconvenientes de la incompatibilidad a largo plazo y reducir los riesgos del mezclado, los contenedores flexibles pueden ser formados con múltiples cámaras para almacenar separadamente las soluciones médicas. Estas bolsas están formadas como conexiones rompibles o sellos que se arrancan y que suministran el mezclado de todos los contenidos de las cámaras mediante manipulación de las conexiones o sellos. Un inconveniente de utilizar tales

contenedores multicámara es que uno está restringido a la formulación que se suministre por los componentes suministrados y las cantidades proporcionales que están almacenadas en las varias cámaras. Cuando se busca llegar a las necesidades de poblaciones de pacientes variadas, particularmente poblaciones

5 que tienen restringidos los fluidos, tal restricción puede ocultar la habilidad para usar tales contenedores, causar el uso de solamente una porción de los contenidos de tal contenedor o causar versiones múltiples de tales contenedores para ser almacenados.

10 **[0005]** Como se describió previamente los contenedores flexibles que tienen múltiples cámaras tales como las bolsas multicámara tienen medios de separación que permiten la comunicación y el mezclado de los componentes o soluciones almacenados separadamente. Algunos de tales contenedores de múltiples

15 cámaras utilizan válvulas rompibles mientras que otros usan líneas debilitas o líneas marcadas en la barrera que separa las cámaras para efectuar el mezclado de los componentes almacenados separadamente. Todavía otros usan tiras de rasgado o lengüetas de rasgado. Más ventajosamente los contenedores multicámara en términos de costo y facilidad de uso son del tipo que incluyen sellos despegables formados por calor o sellado por radiofrecuencia de dos

20 láminas de material termoplástico que comprende una bolsa flexible para definir las cámaras múltiples interiores. El sello por calor suministra una barrera que es resistente a fuerzas de apertura no intencionales pero es abrible con aplicación de una fuerza específica. Estos tipos de contenedores de múltiples cámaras se han descrito en la Patente Estadounidense No. 6,319,243 que se incorpora aquí como

25 referencia.

[0006] Los contenedores plásticos tales como aquellos discutidos antes sin embargo pueden también presentar problemas únicos que deben ser corregidos. Un problema posible es que la esterilización por calor tal como autoinflamamiento puede afectar ciertos materiales plásticos usados para formar el contenedor y/o
5 separar el sello por calor de las cámaras. Otro problema posible es que ciertos materiales plásticos son permeables al oxígeno atmosférico y pueden proteger de manera inadecuada las soluciones sensibles al oxígeno o los componentes sensibles al oxígeno. Todavía otro es que ciertas grasas solubles o soluciones lipófilas o componentes pueden no ser compatibles con ciertos materiales
10 plásticos. Por ejemplo, las formulaciones de lípidos tales como las emulsiones de lípidos usadas en la alimentación parenteral no pueden ser almacenadas en ciertos plásticos porque pueden lixiviar algunos materiales plásticos del contenedor. La emulsión de lípidos se contaminaría y la integridad de los contenedores plásticos puede verse comprometida.

15

[0007] Las emulsiones de lípidos generalmente son un componente de una solución nutricional parenteral (PN). Las formulaciones nutricionales parenterales terciarias son usadas para suministrar todos los componentes nutricionales requeridos por un paciente. Estas formulaciones PN incluyen también un
20 componente de carbohidrato, un componente de aminoácido, vitamina, elementos traza y componentes electrolitos. Debido a las diversas incompatibilidades, los componentes nutricionales de las formulaciones PN son ejemplos principales de soluciones médicas que no pueden ser almacenadas durante largo tiempo como mezcla en un estado listo para usar. Éstas solamente pueden ser combinadas en
25 un periodo de tiempo relativamente corto antes de la administración.

[0008] Los constituyentes individuales de cada componente deberían determinarse mediante los requerimientos nutricionales recomendados de la población de pacientes particular que va a ser tratada. Por ejemplo, las formulaciones PN para pacientes adultos puede tener diferentes constituyentes en cada componente o por lo menos cantidades diferentes de cada constituyente que las formulaciones PN para bebés. Más aún, la preparación de los componentes separados de las formulaciones PN para bebés prematuros, pacientes neonatales, o niños pequeños presenta problemas únicos. De un lado, el volumen de fluido que puede ser infundido en tales pacientes es relativamente pequeño. Buscando suministrar todos los componentes nutricionales deseados en tal baja cantidad de volumen es extremadamente difícil. Por ejemplo, los rangos de concentración para constituyentes individuales de ciertas soluciones de componentes puede ser constreñida muy angostamente. En adición, algunos de los constituyentes individuales son interdependientes o incompatibles si están presentes en ciertas formas y concentraciones. Por ejemplo, el espacio del rango aceptable de concentración para el magnesio para un bebé prematuro es de alrededor de 0,2 mmoles. En otras palabras, la diferencia entre la concentración más baja aceptable de magnesio y la concentración más alta aceptable de magnesio de 0,2 mmoles. En adición, existe un límite en la cantidad de cloro que un infante prematuro o un bebé prematuro puede tolerar; de modo que un intento para suministrar la cantidad requerida de ciertos electrolitos tales como magnesio y calcio como cloruros, el cloro máximo puede ser excedido. Más aún, los electrolitos tales como calcio y fosfato pueden ser incompatibles en ciertos niveles de concentración.

25

[0009] También, almacenar los componentes de una formulación PN en un contenedor plástico único o multicámara para un mezclado estéril para formar una



formulación PN también presenta problemas únicos. Como ya se discutió arriba, el componente lípido es incompatible con ciertos materiales plásticos. En adición, algunos de los componentes son sensibles al oxígeno el cual puede permear a través de ciertos plásticos. Sobre envolturas o sobre bolsas se usan típicamente para restringir la habilidad del oxígeno de llegar a los contenedores multicámara; sin embargo en la sobre envoltura puede todavía permitir difundirse a través una cantidad pequeña de oxígeno. Adicionalmente, la sobre envoltura puede desarrollar una fuga que podría permitir que una cantidad excesiva de oxígeno esté expuesta ante el contenedor. Tal fuga puede no ser visible y la presencia de tal oxígeno requiere ser indicado para aquel que suministre el cuidado de la salud. Aunque los indicadores de oxígeno existen ellos parecen no ser capaces de soportar la esterilización por calor y funcionar todavía apropiadamente después de almacenamiento prolongado. En otras palabras, el indicador de oxígeno debería ser capaz de indicar la presencia de oxígeno (forma oxidada o resultado positivo) tal como con un cambio en el color que sea distinguible de la condición que indica una carencia de presencia de oxígeno (forma reducida o resultado negativo). Adicionalmente, los colores oxidados o reducidos del indicador no deben desvanecerse o alterarse después de almacenamiento prolongado de modo que crean incertidumbre en cuanto al resultado.

20

[0010] Más aún, ciertos aminoácidos con función tiol, tales como cisteína o acetil-cisteína pueden formar sulfito de hidrógeno como un producto de descomposición durante la esterilización. Un nivel excesivo de sulfito de hidrógeno puede afectar negativamente algo de los componentes nutricionales. Más aún, aunque todos los componentes almacenados separadamente son mezclados para formar la formulación PN final antes de la administración, hay circunstancias en donde es indeseable incluir uno o más de los componentes encontrados en una de las

25

cámaras en la solución final. Por ejemplo puede ser deseable no incluir el componente líquido en la solución final para niños bajo estados sépticos, anormalidades de coagulación, nivel de bilirrubina alto o por otras razones.

- 5 **[0011]** Por lo tanto, existe una necesidad de un contenedor de cámara múltiple flexible que facilite la apertura selectiva de una más de no de otra barrera rompible, por lo menos no todas las barreras rompibles o las barreras rompibles de una manera secuencial.
- 10 **[0012]** Existe también una necesidad de tener componentes individuales de una formulación PN que cumplan el volumen recomendado y los requerimientos nutricionales para ciertas poblaciones de pacientes y en particular bebés o niños pequeños en diferentes etapas del desarrollo.
- 15 **[0013]** Adicionalmente, existe una necesidad de medios para suministrar un indicador confiable de oxígeno atmosférico que pueda haber contaminado los contenidos del contenedor, un bajo nivel de sulfito de hidrógeno en caso de formulaciones que contienen cisteína o derivados de aminoácidos y un absorbedor de oxígeno para eliminar el oxígeno residual en la sobre bolsa. Sería deseable
- 20 suministrar absorbedores y/o indicadores que puedan soportar la esterilización por calor y el almacenamiento prolongado y todavía poseer la habilidad para indicar que una cantidad inaceptable de oxígeno ha sido expuesta en el contenedor.

RESUMEN DE LA INVENCION

25

[0014] En un primer aspecto de la presente invención se proporciona un indicador de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un contenedor médico. El indicador de

Q2

oxígeno comprende: a) más de 6 y menos de 60 g/L de carmin de indigo; b) un amortiguador para ajustar el pH a un rango de aproximadamente 9.0 a aproximadamente 9.75; c) celulosa; d) un agente de reducción; e) agua; y f) un color de una forma oxidada del indicador de oxígeno que es distinto de un color de una forma reducida del indicador de oxígeno; en donde luego de la esterilización por auto clave, el color de la forma reducida permanece distinto del color de la forma oxidada, y el color de la forma oxidada permanece distinto del color de la forma reducida durante por lo menos seis meses a 40° C.

10 **[0015]** El indicador de oxígeno descrito en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 g/L del carmin de indigo, el amortiguador puede ser un amortiguador de fosfato, y el agente de reducción puede ser un azúcar de reducción.

15 **[0016]** El indicador de oxígeno escrito en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L del carmin de indigo, el amortiguador puede ser pirofosfato tetrasodio, y el agente de reducción puede ser dextrosa.

20 **[0017]** El indicador de oxígeno descrito en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L del carmin de indigo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador y de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L de dextrosa para el agente de reducción.

25

[0018] El indicador de oxígeno descrito en el primer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L del carmin de indigo, de

aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 g/L de dextrosa para el agente de reducción y aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua para la celulosa.

5

[0019] El indicador de oxígeno descrito en el primer aspecto de la presente invención puede incluir adicionalmente un paquete permeable al oxígeno que aloja una cantidad del indicador de oxígeno en donde el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 14 g/L del carmin de índigo, aproximadamente 60 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, aproximadamente 2.5 g/L de dextrosa para el agente de reducción, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua para la celulosa y agua.

[0020] El indicador de oxígeno descrito en el primer aspecto de la presente invención puede incluir adicionalmente un paquete permeable al oxígeno que aloja el indicador de oxígeno en donde el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 20 g/L de carmin de índigo, aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, aproximadamente 4 g/L de dextrosa para el agente de reducción, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua para la celulosa y agua.

[0021] El indicador de oxígeno descrito en el primer aspecto de la presente invención puede incluir adicionalmente un paquete permeable al oxígeno que aloja el indicador de oxígeno y se adhiere a un contenedor de cámara múltiple que tiene barreras frágiles que separan las múltiples cámaras, cada cámara aloja un componente de una formulación nutricional para pacientes de fluido restringido en donde uno de los componentes incluye cisteína y en donde el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 20 g/L del carmin de índigo, aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador,

aproximadamente 4 g/L de dextrosa para el agente de reducción, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua para la celulosa y agua.

[0022] En un segundo aspecto de la presente invención se proporciona un paquete
5 indicador de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un contenedor médico. El
paquete que indica oxígeno comprende un indicador de oxígeno que incluye: i) un color
oxidado y un color reducido, el color oxidado es distinto del color reducido; ii) más de 6 y
menos de aproximadamente 40 g/L de carmín de indigo; iii) un amortiguador; iv) un
agente de reducción; v) celulosa; y vi) agua; en donde luego de esterilización por auto
10 clave el color reducido permanece sustancialmente y visualmente sin cambio y el color
oxidado permanece sustancialmente y visualmente sin cambio después de por lo menos
seis meses a 40° C.

[0023] El paquete indicador de oxígeno descrito en el segundo aspecto de la presente
15 invención en donde el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 9 a
aproximadamente 30 g/L del carmín de indigo, un amortiguador fosfato para el
amortiguador, y un agente de reducción para el agente de reducción.

[0024] El paquete indicador de oxígeno descrito en el segundo aspecto de la presente
20 invención en donde el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 14 a
aproximadamente 20 g/L del carmín de indigo, pirofosfato tetrasodio para el amortiguador,
dextrosa para el agente de reducción, una celulosa insoluble en agua para la celulosa.

[0025] El paquete indicador de oxígeno descrito en el segundo aspecto de la presente
25 invención en donde el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 14 a
aproximadamente 20 g/L del carmín de indigo, de aproximadamente 50 a
aproximadamente 80 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, de

92

aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L de dextrosa para el agente de reducción y de aproximadamente 150 a aproximadamente 210 g/L de una celulosa insoluble en agua para la celulosa.

- 5 **[0026]** El paquete indicador de oxígeno descrito en el segundo aspecto de la presente invención en donde el indicador de oxígeno puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L del carmín de índigo, aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 g/L de dextrosa para el agente de reducción y aproximadamente 180
- 10 g/L de una celulosa insoluble en agua para la celulosa.

- [0027]** El paquete indicador de oxígeno descrito en el segundo aspecto de la presente invención en donde el paquete indicador de oxígeno puede incluir adicionalmente una bolsa polimérica permeable al oxígeno que tiene una porción transparente y que aloja una
- 15 cantidad de indicador de oxígeno en donde el indicador de oxígeno puede incluir aproximadamente 14 g/L del carmín de índigo, aproximadamente 60 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, aproximadamente 2.5 g/L de dextrosa para el agente de reducción, aproximadamente 180 g/L de una celulosa insoluble en agua para la celulosa y agua.

20

- [0028]** El paquete indicador de oxígeno descrito en el segundo aspecto de la presente invención en donde el paquete indicador de oxígeno puede incluir adicionalmente una bolsa polimérica permeable al oxígeno que tiene una porción transparente y aloja una cantidad del indicador de oxígeno, en donde el indicador de oxígeno puede incluir
- 25 aproximadamente 20 g/L del carmín de índigo, aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, aproximadamente 4 g/L de dextrosa para el agente de reducción y aproximadamente 180 g/L de una celulosa insoluble en agua para la celulosa.

[0029] En un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un indicador de oxígeno. El indicador de oxígeno comprende: a) agua; b) más de 6 y menos de aproximadamente 40 g/L de carmin de índigo; c) un amortiguador; d) por lo menos un agente de reducción; y e) un color indicador de oxidación y un color indicador reducido distinto del color indicador oxidado; en donde el indicador se reduce mediante auto clave y cualquier oxidación posterior del indicador produce el color oxidado que permanece distinto del color reducido durante por lo menos seis meses a 40° C.

10 **[0030]** El indicador de oxígeno descrito en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 9 a aproximadamente 30 g/L del carmin de índigo, un amortiguador de fosfato para el amortiguador, y dextrosa para por lo menos un agente de reducción y celulosa para por lo menos un agente de reducción.

15 **[0031]** El indicador de oxígeno descrito en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L del carmin de índigo, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L de dextrosa para por lo menos un agente de reducción y de aproximadamente 150 a aproximadamente 210 g/L
20 de celulosa para por lo menos un agente de reducción.

[0032] El indicador de oxígeno descrito en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L del carmin de índigo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio para el
25 amortiguador, de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 g/L de dextrosa para por lo menos un agente de reducción y aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua para por lo menos un agente de reducción.

[0033] El indicador de oxígeno descrito en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir adicionalmente un paquete polimérico permeable al oxígeno que tiene una porción transparente y aloja una cantidad del indicador de oxígeno en donde el indicador
5 de oxígeno incluye aproximadamente 14 g/L del carmín de índigo, aproximadamente 60 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, aproximadamente 2.5 g/L de dextrosa para por lo menos un agente de reducción, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua para por lo menos un agente de reducción y agua.

10 **[0034]** El indicador de oxígeno descrito en el tercer aspecto de la presente invención puede incluir adicionalmente un paquete polimérico permeable al oxígeno que tiene una porción transparente y que aloja una cantidad del indicador de oxígeno en donde el indicador de oxígeno incluye aproximadamente 20 g/L del carmín de índigo, aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio para el amortiguador, aproximadamente
15 4 g/L de dextrosa para por lo menos un agente de reducción, aproximadamente 180 g/L de una celulosa insoluble en agua para por lo menos un agente de reducción y agua.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

20 **[0035]** La FIGURA 1 es una vista en planta de una modalidad de un contenedor de 300 ml de la presente invención.

[0036] La FIGURA 2 es una vista en corte transversal del contenedor de la FIGURA 1;

[0037] La FIGURA 3 muestra un método de enrollamiento típico para abrir todos
25 los sellos de un contenedor que tiene múltiples cámaras.

[0038] La FIGURA 4 es una vista en planta del contenedor de la FIGURA 1 después de la activación de los sellos arrancables;

[0039]La FIGURA 5 es una vista en planta de una modalidad de un contenedor de 500 ml de la presente invención.

[0040]La FIGURA 6 es una vista en planta de una modalidad de un contenedor de 1000 ml de la presente invención.

5 **[0041]**La FIGURA 7 es una vista en planta de otra modalidad de un contenedor de la presente invención.

[0042]La FIGURA 8 es una vista en planta de otra modalidad de un contenedor de la presente invención.

10 **[0043]**La FIGURA 9 es una vista en planta de otra modalidad de un contenedor de la presente invención.

[0044]La FIGURA 10 es una vista en sección de corte transversal de una modalidad de un material de película flexible usado para construir el contenedor de la presente invención.

15 **[0045]**La FIGURA 11 es una vista de corte transversal de una modalidad de un material de película flexible usado para construir la sobre bolsa de la presente invención.

[0046]La FIGURA 12 es un gráfico que representa las unidades de absorbancia durante el tiempo de la primera y segunda modalidades del indicador de oxígeno almacenado en 3 condiciones de temperatura diferentes.

20 **[0047]**La FIGURA 13 es un gráfico de las densidades ópticas de una modalidad de un indicador de oxígeno de la presente invención.

[0048]La FIGURA 14 es un gráfico de las unidades de absorbancia durante el tiempo de una modalidad de un indicado de oxígeno de la presente invención ajustado en una curva exponencial.

25 **[0049]**La FIGURA 15 es un gráfico que representa las unidades de absorbancia durante el tiempo de una modalidad de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado en tres condiciones de temperatura diferentes.

[0050] La FIGURA 16 muestra los colores de la forma reducida de las muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 25°C/40% de RH y categorizado por las referencias Pantone®.

5 **[0051]** La FIGURA 17 muestra los colores de la forma reducida de las muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 30°C/35% de RH y categorizado por referencias Pantone®.

[0052] La FIGURA 18 muestra los colores de la forma reducida de las muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 40°C/25% RH y categorizado por referencias Pantone®.

10 **[0053]** La FIGURA 19 muestra los colores de la forma reducida de las muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención después de la iluminación de 2000 lux con un tubo de luz día durante 30 días a 25°C y categorizado por referencias Pantone®.

[0054] La FIGURA 20 muestra los colores de la forma oxidada de las muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 25°C/40% RH y categorizado por referencias Pantone®.

[0055] La FIGURA 21 muestra los colores de la forma oxidada de las muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 30°C/35% RH y categorizado por referencias Pantone®.

20 **[0056]** La FIGURA 22 muestra los colores de la forma oxidada de las muestras de un indicador de oxígeno de la presente invención almacenado a 40°C/25% RH y categorizado por referencias Pantone®.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25

[0057] En una modalidad de la presente invención, se ha suministrado un contenedor flexible de múltiples cámaras para almacenar de manera separada

soluciones médicas antes del uso y para facilitar la activación selectiva de las barreras rompibles que separan las cámaras. El contenedor está preferiblemente construido para permitir el almacenamiento de formulaciones acuosas o de lípidos sin los problemas de lixiviado discutidos anteriormente y para facilitar la abertura selectiva de las barreras rompibles que separan las cámaras.

[0058] La FIGURA 1 ilustra una modalidad de un contenedor de múltiples cámaras de la presente invención. Preferiblemente, el contenedor 10 que está configurado como una bolsa incluye 3 cámaras adyacentes o cámaras 12, 14, y 16. La cámara 12 está localizada en un extremo lateral o de lado 18 y la cámara 16 está localizada en el extremo lateral o lado opuesto 20. Las tres cámaras 12, 14 y 16 están preferiblemente diseñadas para contener soluciones acuosas y/o emulsiones de lípidos. Como se ilustró en la FIGURA 1, el contenedor 10 tiene una capacidad total de fluido de 300 ml con la cámara 12 con una capacidad de 80 ml, la cámara 14 que tiene una capacidad de 160 y la cámara 16 que tiene una capacidad de 60 ml.

[0059] Preferiblemente, las barreras rompibles o sellos abribles 22 y 24 son usados para separar las cámaras. La FIGURA 2 muestra una sección de corte transversal del contenedor 10 que ilustra como los sellos abribles 22, 24 separan las formulaciones contenidas en las cámaras 12, 14, 16. Los sellos abribles pueden estar en la forma de un sello arrancable o sellos rompibles. Los sellos abribles permiten que las formulaciones se almacenen de manera separada y se mezclen justo antes de la administración permitiendo así un almacenamiento en un único contenedor de formulaciones que no deberían ser almacenadas como una mezcla durante un período de tiempo extendido. La apertura de los sellos permite la comunicación entre las cámaras y el mezclado de los contenidos de las

01

cámaras respectivas. Aunque los contenedores que tienen sellos rompibles son conocidos, es muy difícil sino imposible abrir selectivamente solamente uno o menos de todos los sellos usando el método típico de enrollar la bolsa multicámara. La activación selectiva de los sellos es deseable porque hay 5 ocasiones en donde una de las formulaciones de un contenedor de tres formulaciones no va a ser administrada. La abertura selectiva de los sellos será discutida en más detalle más adelante.

[0060] El contenedor 10 también incluye preferiblemente puertos 26, 28 y 30 10 en el extremo de fondo 32 del contenedor para suministrar la comunicación con las cámaras 12, 14 y 16 respectivamente. Uno o más de los puertos pueden ser contruidos para uso como un puerto aditivo para permitir la adición de materiales tales como micronutrientes y/o puede ser construida como puertos de administración. Preferiblemente, el puerto 28 es un puerto de administración e 15 incluye una membrana que puede ser perforada por una cánula o punta de un conjunto de administración para suministrar los contenidos a un paciente y la puerta 26 es para adiciones. En una modalidad alterna, hay dos puertos de administración 28, 30 de modo que la mezcla de las formulaciones embasadas en las cámaras 12, 14 tal como una mezcla de la solución de aminoácido y glucosa 20 puede ser administrada de manera separada o a una rata diferente de la formulación embasada en la cámara 16 tal como una emulsión de lípidos si es lo deseado. Por supuesto, cualquier número de puertos pueden ser usados. En adición, los puertos pueden estar posicionados de una gran variedad de maneras; sin embargo es preferido que las puertas de acceso estén localizadas en el mismo 25 extremo del contenedor para permitir una fabricación más eficiente y un llenado de las cámaras. En una modalidad adicional, uno de los sellos 22, 24 se hace abrible o arrancable mientras que el segundo sello se hace permanente. Esto permite que

dos de las cámaras sean mezcladas mientras que una de las cámaras permanece separada permanentemente. La mezcla y la solución separada pueden entonces ser administradas de manera separadas sin requerir activación selectiva de los sellos abribles. Los puertos de administración son entonces provistos sobre dos de las cámaras de modo que una puerta de administración está provista de modo que la cámara separada por el sello permanente pueda ser administrada mientras que una segunda puerta de administración está provista para permitir que la mezcla sea administrada.

- 10 **[0061]** En el extremo superior 34 del contenedor 10, preferiblemente el extremo opuesto al extremo 32 en donde las puertas de administración están localizadas, se suministra una porción para colgar 36 que en la modalidad mostrada en la FIGURA 1 es una aleta que tiene un agujero localizado centradamente 38 para colgar el contenedor. La aleta 36 define un molde 40 sobre el extremo superior de todas las cámaras 12, 14 y 16. La porción central 42 de la aleta para colgar 36 se extiende preferiblemente por una distancia sustancial hacia el extremo de fondo 32 del contenedor 10, más preferiblemente alrededor de un cuarto de la longitud longitudinal L del contenedor 10 y aún más preferiblemente cerca de un tercio de la longitud L del contenedor 10. Preferiblemente, la aleta 36 se extiende por una distancia mayor hacia el extremo de fondo 32 por lo menos en la cámara central 14 y puede también extenderse a una distancia mayor hacia el extremo de fondo 32 en la cámara central 14 y en una de las otras cámaras 12, 16. Esta extensión de la aleta 36 con respecto a la cámara central 14 resulta en que la cámara 14 tenga una longitud longitudinal más corta que la longitud longitudinal de las cámaras de extremo lateral o de lado 12, 16. La longitud longitudinal de la cámara central debería ser de alrededor de dos tercios a cerca de tres cuartos de la longitud longitudinal de por lo menos una de las cámaras de

extremo lateral. Esta configuración permite la abertura selectiva de los sellos como será discutido adelante. La longitud longitudinal de las cámaras es medida desde sus bordes superiores respectivos hasta sus bordes inferiores respectivos. Para los bordes curvados o irregulares la longitud longitudinal es el promedio de las longitudes longitudinales tomadas continuamente a lo largo del borde.

[0062] Antes de dirigirnos a cómo la configuración de las cámaras 12, 14, 16 y/o la aleta de colgar 36 facilita la abertura selectiva de los sellos 22, 24 de las cámaras sería instructivo describir el método para abrir los sellos 22, 24.

10

[0063] La FIGURA 3 ilustra el método de enrollamiento típico para abrir los sellos 22, 24 para mezclar los contenidos de las cámaras 12, 14 y 16. La aleta para colgar 36 o extremo superior 34 es enrollado sobre si mismo en un movimiento de apriete. En las bolsas multicámara en donde todas las cámaras se extienden sustancialmente por la misma distancia desde sus bordes de fondo respectivos hasta sus bordes superiores respectivos, el enrollar la bolsa presuriza todas las cámaras con un alto riesgo de activación no intencionada del sello equivocado. También, las bolsas multicámara tienen una cámara central que se extiende por una distancia mayor desde su borde inferior hasta su borde superior y las otras cámaras que extremo lateral, enrollar la bolsa presurizaría la cámara central y aleatoriamente activaría uno o más de los sellos que borden la cámara central. Los contenedores multicámara de la presente invención sin embargo incluyen disposiciones de cámara para facilitar la activación selectiva de los sellos.

[0064] En el contenedor 10, la cámara 14 no se extiende tan lejos hacia el extremo superior 34 como lo hacen las cámaras 12 y 16, es decir la cámara 14 es de alrededor de tres cuartos de la longitud longitudinal de las otras cámaras 12,

25

104

16; por lo tanto al enrollar la bolsa desde el extremo superior 34 solo presuriza las cámaras 12 y 16. Para poder activar selectivamente solo uno de los sellos 22, 24 solamente en la cámara de extremo adyacente al sello deseado a ser activado es oprimida con la continuación de un movimiento de enrollamiento. Debido a la extensión de la aleta para colgar 36, la cámara central 14 no es presurizada impidiendo la activación o la activación parcial del segundo sello arrancable. Un enrollamiento y apretamiento adicional de la cámara de extremo lateral opuesta activaría el otro sello. De esta manera la activación secuencial del sello es posible con contenedores de la presente invención. De acuerdo a lo anterior, la formulación que en ocasiones puede no ser administrada debería por lo tanto quedar embasada en una de las cámaras localizadas en los extremos laterales del contenedor.

[0065] Específicamente, si el usuario quiso activar solo el sello 24, el usuario puede iniciar el enrollamiento de la bolsa 10 en el extremo superior 34. Sin precipitar la cámara 14, el usuario puede oprimir la bolsa en la localización de la cámara 12. Una vez que el sello 24 es activado, el usuario puede tener el enrollamiento y el apretamiento. Si el usuario quisiera ambos sellos 22, 24 activados en lugar de, la bolsa 10 puede ser enrollada iniciando en el extremo superior 34 mientras que se aprieta hacia abajo sobre ambas cámaras de extremo 12, 16.

[0066] Haciendo referencia brevemente a la FIGURA 4 después que los sellos 18 y 20 han sido abiertos los contenidos del contenedor 10 pueden ser mezclados mediante la manipulación del contenedor y luego administrados al paciente mediante primero colgar la bolsa de un gancho usando el agujero 38.

105

[0067] Otra técnica de enrollado es también usada para activar los sellos de las bolsas multicámara. Haciendo referencia a la FIGURA 1, esta técnica también usa un movimiento de enrollamiento excepto que en vez de iniciar en el extremo superior 34, el contenedor 10 puede ser enrollado iniciando en uno de las dos esquinas de extremo superior 44, 46. Nuevamente en las bolsas multicámara en donde todas las cámaras se extienden sustancialmente en la misma distancia desde el fondo, es decir que tienen longitudes longitudinales sustancialmente iguales o las bolsas tienen una cámara central que se extiende por una distancia mayor desde el fondo hacia el extremo superior que las otras cámaras de extremo, es decir una cámara longitudinal que tiene una longitud longitudinal mayor que cualquiera de las otras cámaras, el enrollamiento desde una esquina produce demasiada presión sobre una cámara central con el riesgo de la activación no intencionada del sello equivocado. Usando este método de enrollamiento por la esquina con contenedores de la presente invención no resultaría en la activación de un sello no intencionado o por lo menos ocurriría tan frecuentemente.

[0068] En la disposición de cámara del contenedor 10, a activación selectiva del sello 24 usando la técnica de enrollado por la esquina es como sigue. El contenedor 10 es enrollado iniciando en la esquina 44. El enrollado continúa hasta la cámara 12 está lo suficientemente presurizada para causar que el sello 24 se active. La cámara 12 también puede ser oprimida para impedir que el enrollado del contenedor vaya demasiado lejos. Ya que la cámara 14 no se extiende hacia el extremo superior 34 tan lejos como en la cámara 12, el enrollado no es suficiente para presurizar la cámara 14 al grado necesario para activar el sello 22 durante el tiempo en que el sello 24 es activado. Por lo tanto, si la cámara 14 se extendiera por la longitud del contenedor al mismo que la cámara 12, mucha mayor atención

y cuidado tendría que ejercerse para impedir la presurización inadvertida de la cámara 14 si esto pudiera llevarse realmente a cabo.

[0069] Otras dos modalidades del contenedor de la presente invención se muestran en las FIGURAS 5 y 6. Los contenedores 110 y 210 mostradas en las FIGURAS 5 y 6, respectivamente también incluyen 3 cámaras 112, 114, 116 y 212, 214 y 216 respectivamente. Los contenedores 110 y 210 están contruidos usando los mismos materiales y métodos similares que aquellos usados en el contenedor 10. La única diferencia significativa es el tamaño y capacidad de los contenedores 10, 110, y 210. Como se ilustró en la FIGURA 5, en una modalidad preferida, el contenedor 110 tiene una capacidad fluida de 500 ml con la cámara 112 que tiene una capacidad fluida de 221 ml, la cámara 114 tiene una capacidad de 155 ml y la cámara 116 tiene una capacidad de 124 ml.

[0070] Como se ilustró en la FIGURA 6, en una modalidad preferida el contenedor 210 tiene una capacidad de fluido de 1000 ml con la cámara 212 que tiene una capacidad de fluido de 392 ml, la cámara 214 tiene una capacidad de fluido de 383 ml y la cámara 216 tiene una capacidad de fluido de 225 ml.

[0071] Los contenedores 110 y 210 también incluyen preferiblemente sellos arrancables 122 y 124 y 222, 224 respectivamente que separan las cámaras y permiten la apertura de las cámaras para permitir la comunicación entre las cámaras y mezclar los contenidos de las cámaras respectivas. Tanto los contenedores 110 como 210 también incluyen aletas para colgar 136 y 236 que incluyen los agujeros para colgar 138 y 238, respectivamente.

lot

[0072] Justo como el contenedor 10, los contenedores 110 y 210 tienen porciones para colgar o aletas y cámaras que están configuradas para facilitar la activación selectiva de los sellos. Por ejemplo, los contenedores 110, 210 ambos tienen aletas para colgar 136, 236 que se extienden hacia los extremos de fondo 5 132, 232 (cerca de un cuarto hasta cerca de un tercio de la longitud longitudinal del contenedor 110, 210) respectivamente más así con respecto a las cámaras centrales 114, 214. Consecuentemente, la mayor parte del área de las cámaras 114, 214 tienen una longitud longitudinal que es de alrededor de los dos tercios hasta alrededor de tres cuartos menos que la longitud longitudinal de la mayor 10 parte del área de sus cámaras de extremos laterales respectivas 112, 116 y 212, 214. Enrollar los contenedores 110, 210 iniciando en los extremos superiores 134, 234, o en una de las esquinas 144, 146, 244, 246, respectivamente permite el enrollamiento de los contenedores 110, 210 y el apretamiento de la cámara adyacente al sello deseado para ser activado selectivamente sin presión indebida 15 colocada sobre las cámaras centrales 114, 214 lo que podría causar la activación no intencionada del otro sello.

[0073] Los contenedores 110 y 210 también incluyen puertas de acceso 126, 128 y 130, y 226, 228, y 230, respectivamente. Estas puertas están 20 construidas usando los mismos materiales y de una manera similar a las puertas de acceso 26, 28 y 30. Para permitir que el mismo equipo llene los contenedores 10, 110 y 210, es preferible posicionarlos para que estén en la misma distancia una de la otra. Las Figuras 7, 8 y 9 ilustran otras modalidades de un contenedor de múltiples cámaras de la presente invención. Los contenedores 310, 410, 510 25 todos incluyen tres cámaras adyacentes 312, 314, 316 y 412, 414, 416 y 512, 514, 516, respectivamente. Las cámaras 312, 412, 512 están localizadas en los extremos laterales o de lado 318, 418, 518, respectivamente, y las cámaras 316,

416, 516 están localizadas en los extremos laterales o de lado opuestos 320, 420, 520. La porción para colgar 336 está localizada en el extremo superior 334 e incluye el agujero 338 para colgar el contenedor. La porción para colgar 336 define el borde superior 340 de las cámaras 312, 314, 316. La cámara 312 está separada
5 de la cámara 314 mediante un sello arrancable 324 y el sello arrancable 326 separa la cámara 314 de la 316. El contenedor 410 también incluye sellos arrancables 424, 426 que separa la cámara 412 de la cámara 414 y la cámara 414 de la cámara 416, respectivamente. El sello arrancable 524 separa la cámara 512 de la cámara 514 y el sello arrancable 526 separa la cámara 514 de la 516. Los
10 sellos arrancables permiten el almacenamiento aislado de formulaciones distintas en las cámaras para la subsiguiente mezcla antes de la administración.

[0074] La cámara 314 tiene una longitud longitudinal que está desde cerca de dos tercios a cerca de tres cuartos de las longitudes longitudinales de ambas
15 cámaras de extremo lateral 312, 316. Aunque las longitudes longitudinales de las cámaras 312, 316 son iguales, las longitudes diferentes pueden ser usadas. La activación selectiva de cualquiera de los sellos arrancables 324, 326 puede hacerse cuando el contenedor 310 se enrolla iniciando en el extremo superior 334 y apretando la cámara 312 o la cámara 316 dependiendo de cual de los sellos
20 arrancables 324, 326 vaya a ser activada.

[0075] Como se muestra en la FIGURA 8, la cámara de extremo lateral 416 del contenedor 410 tiene una longitud longitudinal que está entre cerca de dos tercios hasta cerca de tres cuartos menos que la longitud longitudinal de la cámara
25 412 posicionada en el extremo lateral opuesto 418 y es igual a la longitud longitudinal de la cámara de extremo lateral 416. La cámara 412 tiene una longitud longitudinal mayor que aquella de la cámara 414 y permite que el sello arrancable

424 sea activado sin la activación inadvertida del sello arrancable 426 cuando se enrolla el contenedor 410 iniciando en el extremo superior 434.

[0076] El contenedor 510 mostrado en la FIGURA 9 incluye las cámaras 512, 514, 516 todas tiene longitudes longitudinales que difieren una de otra. La cámara de extremo longitudinal tiene un longitud longitudinal que está entre cerca de 25% hasta cerca de 33% mayor que la longitud longitudinal de la cámara 514 la que a su vez tiene una longitud longitudinal que está entre cerca de 25% a cerca de 33% mayor que la longitud longitudinal de la cámara 516. Enrollar el contenedor 510 iniciando en el extremo superior 534 permite la activación selectiva del sello arrancable 524, 526 mediante primero presurizar la cámara 512 hasta que el sello 524 se activa. Un enrollamiento adicional iniciaría la presurización de la cámara 514 hasta que el sello 526 se active. Cualquier cámara adicional incluida entre la cámara 512 y la 514 que tenga una longitud longitudinal menor de la longitud longitudinal de la cámara 512 pero mayor que la longitud longitudinal que la cámara 514, o entre la cámara 514 y 516 y que tenga una longitud longitudinal menor que la longitud longitudinal de la cámara 514 pero mayor que la longitud longitudinal de la cámara 516 puede permitir la activación secuencial de los sellos iniciando con el sello que bordea la cámara 512 y finalizando con el sello que bordea la cámara 516 cuando se enrolla el contenedor iniciando en el extremo superior 534.

[0077] Se ha contemplado que una o más cámara podría almacenar un producto no líquido tal como un sólido en polvo o una forma cristalina con por lo menos una cámara conteniendo un líquido para disolver el sólido una vez que la comunicación es establecida entre las cámaras.

K0

[0078] La FIGURA 10 es una vista de corte en sección transversal de una modalidad de la película o lámina 48 usada para construir el contenedor 10. Preferiblemente, la lámina 48 está hecha de cuatro capas 50, 52, 54 y 56. La capa exterior 50 preferiblemente está formada a partir de un material flexible con alta temperatura de fusión, más preferiblemente un material de poliéster tal como el copoliéster PCCE. Tal copoliéster es vendido por Eastman Kodak bajo la designación del 9965. Un espesor típico de la capa exterior 50 está entre 0,39 mils hasta cerca de 0,71 mils con el espesor real de la capa exterior mostrada en la FIGURA 3 siendo 0,55 mils.

10

[0079] Una capa de amarre 52 está provista para asegurar la primera capa 50 a una tercera capa 54. Preferiblemente, la capa de amarre es un adhesivo de polímero altamente reactivo tal como el copolímero EVA químicamente modificado con ácido maleico. Tal material está disponible de DuPont bajo el nombre Bynel E-361. La capa de amarre 52 puede tener un espesor variado por ejemplo entre 0,20 mils a 0,60 mils, por ejemplo 0,40 mils.

[0080] La tercera capa 54 preferiblemente es un polímero que responde a la radiofrecuencia (RF), tal como el copolímero EVA. Tal material está disponible de DuPont bajo el nombre Elvax 3182-2. Preferiblemente la tercera capa tiene un espesor de alrededor de 5,56 mils hasta cerca de 6,84 mils, por ejemplo, 6,20 mils.

[0081] Esta película también incluye una capa sellante 56 construida de dos:

1) una poliolefina de masa que es estable térmicamente en temperaturas de esterilización por calor, sin embargo se funde por debajo de la temperatura de fusión de la capa exterior; tales polímeros son preferiblemente copolímeros de

25

111

polipropileno-etileno, tal como los grado Z9450 o 8650 de total; y 2) un elastómero de termoplástico que produce una capa sellante resistente más flexible y de radil libre y da a la capa sellante dos puntos de fusión con el elastómero teniendo un valor más bajo; tales polímero preferiblemente son copolímeros de bloque de estireno-etileno-buteno-estireno tal como Kraton G-1652 de Kraton polymers. La capa sellante preferiblemente tiene un espesor desde cerca de 1,28 mils hasta cerca de 1,92 mils, por ejemplo, 1,60 mils. La capa sellante 56 es adyacente al lado interior del contenedor 10 (FIGURA 1) de modo cuando el sello se rompe, la comunicación se suministra entre las cámaras.

10

[0082] El contenedor 10 está construido mediante sobreponer dos láminas una sobre la otra o mediante doblar una lámina sobre si misma o mediante aplanar un tubo extruido si la extrusión tubular es usada. La FIGURA 10 muestra dos láminas 48 y 48a con la capa 56 en contacto con la capa correspondiente 56a de la lámina 48a. Las láminas 48 y 48a están pegadas o soldadas juntas de manera permanente en el perímetro para formar el contenedor tomando en cuenta la colocación de las puertas de acceso. Las láminas también se pegan juntas en otra área para formar los contornos externos de la cámara que serán formados más tarde. Los sellos de calor son formados para crear las múltiples cámaras.

20

[0083] Los sellos arrancables son formados preferiblemente usando una barra de sello calentada para calentar y ablandar la capa 56, pero no lipificar la capa. Un pegado cohesivo resultante se desarrolla del contacto entre la lámina 48 y la lámina 48a, pero la función entre las láminas, lo cual puede causar el pegado permanente, no ocurre. Los sellos arrancables pueden ser formados para que requieran una fuerza de alrededor de 16 hasta 21 Newtons para abrir o activar los sellos despegables, preferiblemente alrededor de 19 Newtons. Para poder obtener

25

tal fuerza de activación, la temperatura de la barra de sello variará dependiendo del material usado para construir el contenedor. Para la película 48, la barra de sello puede ser calentada entre cerca de 116 a cerca de 122°C, preferiblemente alrededor de 118°C. debería notarse que esta temperatura puede variar

5 sustancialmente entre diferentes lotes del mismo material de película y que el enlace o pegado cohesivo del sello arrancable es ligeramente reforzado o endurecido por la esterilización por calor.

[0084] Una explicación más detallada de la formación del sello arrancable se suministra en la Patente Estadounidense No. 6,319,243 que se incorpora aquí

10 como referencia.

[0085] Refiriéndonos a la FIGURA 1, las puertas 26, 28 y 30 pueden ser construidas mediante cualquier número de métodos y mediante una variedad de

15 materiales. Las puertas pueden hacerse de tubo coextruido con material PVC transparente al interior para permitir un pegado con disolvente a los sistemas de cierre PVC regulares. Alternativamente, tubos que no son de PVC pueden ser usados sin embargo, si una de las cámaras pueda contener un lípido por ejemplo en la cámara 16 entonces la puerta 30 preferiblemente es construida de un

20 material que no contiene PVC. Si no se agrega un sitio de administración sobre la puerta de la cámara que contiene lípidos, la puerta preferiblemente será formado de un tubo extruido monocapa con la siguiente formulación preferida:

60% de Polipropileno total 8473

40% de copolímero de estireno-etileno-butileno-estireno Kraton G 1652

25 Esta puerta es entonces sellada luego de llenada.

Si un sitio de administración es agregado sobre la puerta de la cámara que contiene los lípidos, la puerta será más preferiblemente formada de un tubo coextruido de tres capas con las siguientes formulaciones preferidas:

Capa externa (+/- 330 um):

- 5 100% de Polipropileno Solvay Eltex PKS490 o
- 60% de Polipropileno total 8473
- 40% de Copolímero de estireno etileno butireno estireno Kraton G 1652

Capa media (+/- 170 um)

- 35% de Polipropileno Fortilene 4265
- 10 25% de Polietileno Tafmer A4085
- 10% de copolímero Estireno etileno butilenos estireno Kraton FG I924
- 10% de Poliamida Macromelt TPXI 6- 159
- 20% de Escorene EVA UL00328) o
- 50% copolímero estireno etileno butileno estireno Kraton G1660

- 15 38% de Poliéster Dupont Hytrel 4056
- 10% EVA AT Plastic Ateva 2803G
- 2% de Polipropileno Total 6232

Capa Interna (+/- 330 um)

- 50% de EVA Escorene ULOO I19
- 20 50% de EVA Escorene UL00328 o
- 50% de EVA Ateva 2803G
- 50% de EVA Ateva 1807G

- [0086]** En una modalidad preferida algunas o todas las puertas 22, 24 y 26
- 25 pueden ser construidas de un material que no es PVC tal como en la formulación anterior.

M

Ejemplo 1

[0087] Una comparación fue de un contenedor multicámara de 300 ml de la presente invención ejemplificado mejor por el contenedor 10 fue comparado con un contenedor multicámara actualmente disponible que estaba al mismo tiempo en todos los aspectos del contenedor 10 excepto que la aleta para colgar se extendía solamente cerca de la mitad del lejos en la cámara central que la aleta para colgar 36 se extiende dentro de la cámara 14 haciendo que la cámara central de esta bolsa fuera ligeramente mayor en capacidad. Las mismas cámaras central y de extremo lateral fueron llenadas con agua mientras que la otra cámara de extremo lateral fue llenada con una solución coloreada. Agua adicional fue agregada en la cámara central para compensar la capacidad volumétrica agregada. En otras palabras aún cuando la cámara central del contenedor 10 tenía un volumen ligeramente menor que la cámara central del otro contenedor éstas fueron infladas de manera similar con agua.

[0088] Veinte operadores fueron seleccionados (10 varones y 10 mujeres). Cada operador recibió 5 unidades de cada diseño y las siguientes instrucciones:

[0089] Instrucciones: Para los diez contenedores, les estamos pidiendo a ustedes usar el procedimiento de enrollado iniciando por el extremo de colgar del contenedor para abrir solamente el sello arrancable que separa los dos compartimientos llenos con agua sin color. El sello arrancable que separa el compartimiento lleno con agua coloreada en azul no debe ser abierto.

[0090] Los operadores se les pidió "qué diseño permite una activación eficiente más fácil de solamente un sello arrancable de la bolsa?" todos los veinte contenedores seleccionados 10 de la presente invención.

115

[0091] En modalidades diferentes de la presente invención, seis formulaciones nutricionales parenterales (PN) se suministraron para seis poblaciones de pacientes. Las poblaciones de pacientes son bebés pre-término (PT), niños entre término y dos años de edad (TT), y niños mayores de la edad de 2 (OT). La formulación PN puede tener tres componentes que fueron almacenados separadamente y mezclados antes de la administración. Los tres componentes pueden ser un componente de carbohidratos, un componente de aminoácidos (AAA) y un componente de lípidos. Uno o más electrolitos también preferiblemente están incluidos en la formulación PN. Los electrolitos pueden ser incluidos en uno o más de los componentes o pueden ser agregados por el profesional de cuidado de la salud se antes o después de que los componentes han sido combinados. Preferiblemente, uno o más electrolitos pueden estar incluidos en el componente de carbohidratos, pero más preferiblemente, uno o más de los electrolitos están incluidos en el componente de aminoácidos.

[0092] Los tres componentes de la formulación PN pre-término están almacenados preferiblemente en un contenedor que tiene tres cámaras separadas mediante sellos abribles tales como sellos rompibles o arrancables, que tiene una capacidad total de cerca de 300 ml y que tiene la habilidad para abrir selectivamente los sellos, más preferiblemente en el contenedor 10 (FIGURA 10) descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños entre el término y dos años de edad está preferiblemente almacenado en un contenedor similar de tres cámaras excepto que el contenedor tiene una capacidad total de cerca de 500 ml, más preferiblemente en el contenedor 110 (FIGURA 5) descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños mayores de la edad de 2 preferiblemente están almacenados de una

116

manera similar en un contenedor de tres cámaras excepto que el contenedor tiene una capacidad total de alrededor de 1000 ml, más preferiblemente en el contenedor 210 (FIGURA 6) descrito anteriormente.

5 **[0093]** El componente de carbohidrato puede incluir una solución acuosa que contiene entre cerca de 10% a cerca de 70% de uno o más carbohidratos tales como glucosa, fructuosa, y/o sacarosa. El componente de aminoácidos puede incluir una solución acuosa que contiene entre cerca de 10% a cerca de 10% de uno o más aminoácidos. El componente de lípidos puede incluir una
10 emulsión que contiene alrededor de 10% a cerca de 30% de lípidos tales como ácidos grasos y/o triglicéridos de fuentes de plantas, animales o sintéticas tales como, pero sin limitarse a aceite de oliva, aceite de triglicérido de cadena media, aceite de soya y aceite de pescado. Todos los porcentajes están expresándose entre en peso a volumen (p/v) amenos que se especifique de otra forma.

15

[0094] Varios miembros de la comunidad científica han determinado las directrices recomendadas de la media nutricional (MMNG) para los componentes de aminoácidos, carbohidratos, y lípidos y las directrices nutricionales más probables mínimas a máximas(MMNG) para los electrolitos ver más adelante por
20 kilogramo por día para las tres poblaciones de pacientes como se muestra en la siguiente tabla:

NUTRIENTE	PT (/kg/día)	TT (/kg/día)	OT (/kg/día)
Aminoácido	3.75 mmol	2.5 g	1.8 g
Carbohidrato	16 g	15 g	15 g
Lípido	3 g	3 g	2.2 g
Sodio	0.0 – 2.5 mmol	2.0 - 2.2 mmol	1.0 - 3.5 mmol
Potasio	0.0 – 2.5 mmol	1.0 – 2.2 mmol	1.0 – 2.5 mmol

117

Fósforo	1.0 – 2.25 mmol	0.5 – 0.6 mmol	0.2 – 0.6 mmol
Calcio*	1.3 – 2.25 mmol	0.5 – 0.6 mmol	0.2 – 0.3 mmol
Magnesio	0.2 – 0.5 mmol	0.2 – 0.3 mmol	0.1 – 0.2 mmol
Cloro	<6	2 – 3 mmol	3 – 5 mmol
Fluidos (Agua)	120 ml	100 ml	80 ml

*La proporción de calcio a fósforo debe estar entre 1:1 y 1:1,1.

[0095]Haciendo referencia a la FIGURA 1, en una modalidad de la presente invención una formulación PN para bebés pre-término se ha suministrado en el contenedor 10. La formulación PN puede incluir un componente de aminoácidos que puede comprender una solución que incluye agua para inyección, ácido málico para ajusta el pH hasta cerca de 5,5 y los siguientes aminoácidos:

Aminoácido	Concentración (g/100 ml)
Lisina	0.641
Ácido Glutámico	0.583
Leucina	0.583
Arginina	0.489
Alanina	0.466
Valina	0.443
Isoleucina	0.390
Ácido aspártico	0.350
Fenilalanina	0.245
Glicina	0.233
Cerina	0.233
Histidina	0.221
Treonina	0.216
Ornitina (como 0,185 mg de hidrocloreuro de ornitina)	0.145
Prolina	0.175
Metionina	0.140
Triptofano	0.117
Cisteína	0.110

119

Taurina	0.035
Tirosina	0.045
Totales	5.726.860

[0096] Aunque los aminoácidos anteriores en sus respectivas cantidades son los preferidos, otros aminoácidos en cantidades diferentes y combinaciones diferentes pueden ser usados. Sin embargo, la cisteína debería estar presente en las

5 soluciones de aminoácidos; específicamente aquellas administradas a bebés pre-término porque la cisteína es un aminoácido condicionalmente esencial y porque los bebés pre-término tienen una capacidad limitada para sintetizar la cisteína.

[0097] La formulación PN también puede contener un componente de lípidos que

10 puede comprender entre 12,5% de emulsión de lípidos para inyección.

Emulsión de lípidos al 12,1%	Función	Concentración
Aceite de oliva purificado	Droga Activa	Cerca de 80% del aceite total
Aceite de Soya	Droga Activa	Cerca del 20% del aceite total
Fosfolípidos de huevo	Emulsificador	1,2%
Oleato de Sodio	Emulsificador	0,03%
Glicerol	Iso-osmolaridad	2,25%
Agua para inyección	Dispersante	Qs

[0098] El aceite de oliva es un lípido preferido por su inmunoneutralidad deseable. La combinación anterior es preferida porque la combinación evoca menos

15 peroxidación y ningún esfuerzo oxidativo adicional. Aunque estos son los lípidos preferidos y la concentración de lípidos preferida, otras fuentes de lípidos pueden ser usadas tales como lípidos de fuentes o de origen animal, vegetal o sintético.

[0099]La PN también puede incluir un componente e carbohidrato que puede comprender 50% de glucosa acuosa y solución del electrolito como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato de sodio	3.7 – 7.8 mmoles
P	Glicerofosfato de sodio	1.7 – 3.9 mmoles
Ca++	Cloruro de sodio	2.7 – 4.7 mmoles
K+	Acetato de potasio	0.0 – 7.8 mmoles
Mg++	Acetato de magnesio	0.6 – 1.6 mmoles
Cl-	Cloruro de calcio	5.4 – 9.4 mmoles
Acetato-	Acetato de potasio y Acetato de magnesio	0.6 – 9.4 mmoles
Glucosa	Glucosa	50.0 g

5 [00100] Otras fuentes y cantidades para los electrolitos y os carbohidratos pueden usarse. Es preferido que el fósforo venga de fuentes orgánicas y la anterior tabla indica las fuentes más preferidas de los nutrientes. También se prefiere que el pH esté ajustado alrededor de 4.0 y en la modalidad preferida el ajuste es logrado usando ácido clorhídrico junto con otros ajustadores del pH tal
10 como ácido málico o ácido acético para lograr también el nivel deseado de cloros.

[00101] Haciendo referencia a la FIGURA 1, cada cámara del contenedor 10 se llena con uno de los componentes de la formulación PN. En particular, los contenedores de una formulación PN para bebés pre-término pueden incluir
15 alrededor de 80 ml del componente de carbohidrato de la cámara 12, alrededor de 160 ml del componente de aminoácidos en la cámara 14, y alrededor de 60 ml del componente de lípidos en la cámara 16. En algunos casos puede no ser aconsejable administrar el componente de lípidos de modo que si es el primer día, el paciente sufre de choque séptico, anormalidades de coagulación, nivel alto de

120

bilirrubina u otras razones. En este caso, el contenedor 10 permite la apertura selectiva del sello 24.

[00102] Para poder suministrar el MNRG (o nutrición a por lo menos el mínimo de MNNG) cerca de 120 ml de la formulación PN debería ser infundida por kilogramo del paciente por día. El contenedor de 300 ml entonces suministraría suficiente PN para neonatos de 2.5 kilogramos (PT) durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra los valores aproximados de la formulación PN en un contenedor de tres cámaras:

Componente	Aminoácidos	Carbohidratos	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/día	64	32	24	120
ml/cámara	160	80	60	300

10

[00103] En una modalidad, la administración de cerca de 120 ml/kg/día de la formulación PN anterior para pacientes pre-término suministra cerca alrededor de los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutrientes/Electrolitos	Cantidad (/kg/día)
Na+	1.1 – 2.5 mmoles
K+	0.0 – 2.5 mmoles
P	0.54 – 1.25 mmoles
P (Total) (incluye fósforo presente en el componente lípido)	0.77 – 1.48 mmoles
Ca++	0.9 – 1.5 mmoles
Mg++	0.2 – 0.5 mmoles
Cl-	1.7 – 3.0 mmoles
Cl- (Total)	2.1 – 3.4 mmoles

(incluye cloro del HCl Orn del aminoácido)	
Acetato	0.2 – 3.0 mmoles
Aminoácidos	3.75 gramos
Glucosa	16 gramos
Lípidos	3 gramos

[00104] Es deseable suministrar niveles del calcio y fosfato por encima del extremo inferior de los requerimientos medio recomendados. Sin embargo, incrementar el glicerofosfato de sodio podría causar que el nivel de sodio exceda el rango superior del rango de requerimientos medio recomendado. Aunque el calcio puede fácilmente ser incrementado mediante agregar más cloruro de calcio, esto alteraría la relación de calcio a fósforo recomendada de 1:1 o 1:1,1. En una modalidad, una forma inorgánica de fósforo es agregada al componente de aminoácido para cumplir con el requerimiento medio recomendado. En conjunto con esta adición, más calcio se agrega preferiblemente para mantener la proporción apropiada.

[00105] Puede ser deseable suministrar menos fluidos que el requerimiento medio recomendado de modo que otra terapia de fluido puede ser suministrada por el practicante del cuidado de la salud. Tal terapia de fluido frecuentemente es necesaria en pacientes que requieren PN. Para permitir la administración de otros fluidos, 120 ml/kg/día fue escogido como el volumen nutricional suministrado, mientras que el nivel de fluido general requerido de toma en neonatos pre-término es de 150-170 ml/kg/día.

20

[00106] Haciendo referencia a la FIGURA 5 en otra modalidad de la presente invención una formulación PN para niños entre edad de término a dos años se ha suministrado en un contenedor de 500 ml que tiene tres cámaras preferiblemente

el contenedor 110. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidratos y puedes estar embasado en una cámara de extremo 112 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 155 ml y tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central 114. Esto para permitir la apertura selectiva del sello 124 adyacente a la cámara que contiene el carbohidrato 112 sin abrir el sello 122 adyacente a la cámara 116. Un componente de aminoácido también puede estar incluido en la formulación PN y puede ser embasado en una cámara central 114 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 221 ml. También, una formulación de lípidos puede ser incluida en la formulación PN y puede ser embasada en una cámara de extremo 116 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 124 ml. Los componentes de lípidos y aminoácidos pueden ser formulados como se describió anteriormente. El componente de carbohidratos puede comprender una solución de glucosa acuosa al 50% y electrolito como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente/ Electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato de sodio	3.4 – 4.0 mmoles
Na+	Cloruro de sodio	0.0 – 3.3 mmmol
K+	Acetato de potasio	1.7 – 2.0 mmmol
P	Glicerofosfato de sodio	0.8 – 2.0 mmoles
Ca++	Cloruro de calcio	0.8 – 2.0 mmoles
Mg++	Acetato de magnesio	0.7 – 1.0 mmoles
Cl-	Cloruro de calcio y Cloruro de sodio	1.6 – 7.3 mmoles
Acetato-	Acetato de Potasio y Acetato de magnesio	4.0 – 8.3 mmoles
Glucosa	Glucosa	50.0 g

[00107] Otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y los carbohidratos pueden ser usadas. Se prefiere que en el fósforo en el componente

(23

de carbohidratos provenga de fuentes orgánicas y la anterior tabla indica las fuentes más preferidas de los nutrientes.

[00108] Cada cámara está llena con uno de los componentes. En particular, cerca de 155 ml del componente de carbohidratos puede llenar una cámara de extremo 112 como se describió anteriormente, cerca de 221 ml del componente de aminoácidos puede llenar una cámara central 114 como se describió anteriormente, y cerca de 124 ml del componente de lípidos puede llenar una cámara de extremo 116 como se describió anteriormente. El sello arrancable 124 anteriormente descrito permite mezclar los componentes de carbohidratos y aminoácidos o todos los sellos 122, 124 pueden ser abiertos para crear la formulación PN terna. También, en algunos casos en donde no es aconsejable administrar el componente de lípidos tal como si en el primer día de vida, si el paciente sufre de choque séptico, anormalidades de coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones, el contenedor permite la apertura selectiva de solamente el sello adyacente a una cámara de extremo la longitud longitudinal suficientemente más grande que la longitud longitudinal de la cámara central sin abrir el sello adyacente a la cámara de lípidos como se discutió anteriormente.

[00109] Para poder suministrar el MNRG o por lo menos en el mínimo de MMNG cerca de 96, 7 ml/kg/día de la formulación PN debería ser infundida por kilogramo del paciente por día. El contenedor de 500 ml entonces suministraría suficiente PN para un niño de alrededor de 5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra los valores aproximados de la formulación PN en un contenedor de tres cámaras:

Componente	Aminoácidos	Carbohidratos	Lípidos	Volumen total
------------	-------------	---------------	---------	---------------

Concentración (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/día	42.7	30	24	96.7
ml/cámara	221	155	124	500

[00110] La administración de 96,7 ml/kg/día de la anterior formulación PN para niños entre el término a dos años de edad suministra aproximadamente los nutrientes y electrolitos siguientes:

5

Nutrientes/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na+	1.0 – 2.2 mmoles
K+	1.0 – 2.2 mmoles
P	0.5 – 0.6 mmoles
P (Total) (incluye fósforo presente en el componente lípido)	0.73 – 0.83 mmoles
Ca++	0.24 – 0.60 mmoles
Mg++	0.2 – 0.3 mmoles
Cl-	0.5 – 2.2 mmoles
Cl- (Total) (incluye cloruro del HCl Orn aminoácido)	0.7 – 2.4 mmoles
Acetato	1.2 – 2.5 mmoles
Aminoácidos	25 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	3 gramos

[00111] Con todos los lípidos agregados, la toma de fósforo es mayor y la proporción P/Ca se incrementa, sin embargo, esta población de pacientes puede acomodar tal exceso pequeño de fósforo. La cantidad de fluido reducida permite

10

125

que el profesional del cuidado de salud administre otra terapia de fluido si es necesario lo que puede ser ventajoso en ciertas circunstancias.

[00112] Haciendo referencia a la FIGURA 6, en otra modalidad de la presente invención, una formulación PN para niños mayores de dos años se ha provisto en un contenedor de 1000 ml que tiene tres cámaras, preferiblemente el contenedor 210. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidratos y puede ser embasada en una cámara de extremo 212 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 383 ml y que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central 214. Esto para es para permitir la apertura selectiva del sello 224 adyacente a la cámara 212 que contiene los carbohidratos sin abrir el sello 222 adyacente a la cámara 216. Un componente de aminoácidos puede ser incluido en la formulación PN y puede ser embasado en la cámara central 214 que tiene una capacidad volumétrica de cerca de 392 ml. En adición, un componente de lípidos puede ser incluido en la formulación PN y puede ser embasado en una cámara de extremo 216 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 225 ml. Los componentes de lípidos y de aminoácidos pueden ser formulados como se describió anteriormente. El componente de carbohidratos puede comprender una solución de 50% de glucosa acuosa y electrolito como se muestra en la siguiente tabla:

Nutriente/ Electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na ⁺	Glicerofosfato de sodio	1.0 – 3.7 mmoles
Na ⁺	Cloruro de sodio	2.2 – 8.0 mmoles
K ⁺	Acetato de potasio	3.3 – 8.3 mmoles
P	Glicerofosfato de sodio	0.65 – 1.83 mmoles
Ca ⁺⁺	Cloruro de calcio	0.65 – 1.00 mmoles
Mg ⁺⁺	Acetato de magnesio	0.33 – 0.67 mmoles

120

Cl-	Cloruro de calcio y Cloruro de sodio	3.5 – 10.0 mmoles
Acetato-	Acetato de Potasio y Acetato de magnesio	3.6 – 9.0 mmoles
Glucosa	Glucosa	50.0 g

[00113] Otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y los carbohidratos pueden ser utilizadas. Es preferido que el fósforo en el componente de carbohidrato venga de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes más preferidas de los nutrientes.

[00114] Cada cámara es llenada con uno de los componentes. En particular, cerca de 383 ml del componente de carbohidrato llena la cámara de extremo 212 como se describió anteriormente, cerca de 392 ml del componente de aminoácidos llena la cámara central 214 como se describió anteriormente y cerca de 225 ml del componente de lípidos llena la cámara de extremo 216 como se describió anteriormente. Cada componente puede ser administrado al paciente de manera separada o todos los sellos 222, 224 pueden ser abiertos para crear la formulación PN. Sin embargo, en algunos casos puede no ser aconsejable administrar el componente de lípidos tal como si en el primer día, el paciente está sufriendo de choque séptico, anormalidades de coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el contenedor permite la apertura selectiva del sello adyacente en una cámara de extremo que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central sin abrir el sello adyacente a la cámara de los lípidos como se discutió anteriormente.

[00115] Para poder suministrar el MNRG y por lo menos en el mínimo de MMNG), cerca de 78,3 ml/kg/día de la formulación por día. El contenedor de 1000 ml suministraría suficiente PN para un niño de alrededor de 12,5 kg durante un período de 24 horas. La tabla siguiente ilustra los valores aproximados de la

5 formulación PN en un contenedor de tres cámaras:

Componente	Aminoácidos	Carbohidratos	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/día	30.7	30	17.6	78.3
ml/cámara	392	383	225	1000

[00116] La administración de alrededor de 78,3 ml/kg/día de la formulación PN anterior para niños con edades mayor a dos años suministra alrededor de los

10 siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutrientes/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na+	1.0 – 3.5 mmoles
K+	1.0 – 2.5 mmoles
P	0.20 – 0.55 mmoles
P (Total) (incluye fósforo presente en el componente lípido)	0.37 – 0.72 mmoles
Ca++	0.2 – 0.3 mmoles
Mg++	0.1 – 0.2 mmoles
Cl-	1.0 – 3.0mmoles
Cl- (Total) (incluye cloruro del aminoácido Orn HCl)	1.1 – 3.1 mmoles
Acetato	1.1 – 2.7 mmoles
Aminoácidos	18 gramos

128

Glucosa	15 gramos
Lípidos	2.2 gramos

[00117] El nivel de fluido reducido le permite al profesional del cuidado de la salud administrar otra terapia de fluidos que puede ser deseable en ciertas circunstancias.

5

[00118] En otra modalidad de la presente invención, una formulación PN para niños en edades mayores a dos años se suministra en un contenedor de 1000 ml que tiene tres cámaras, preferiblemente el contenedor 210. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidrato y puede ser embasada en una

10 cámara de extremo 211 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 332 ml y que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central 214. Esto es para permitir la apertura selectiva del sello 224 adyacente a la cámara 212 que contiene los carbohidratos y sin abrir el sello 222 adyacente a la cámara 216. Un componente de aminoácidos también

15 puede ser incluido en la formulación PN y puede ser embasado en una cámara central 214 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 425 ml. Un componente de lípidos también puede ser incluido en la formulación PN y puede ser embasada en una cámara de extremo 216 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 243 ml. Los componentes de lípidos y de aminoácidos

20 son formulados como se describió anteriormente. En la modalidad preferida el componente de carbohidratos comprende una solución de 62,5% de glucosa acuosa y electrolito como se muestra en la siguiente tabla

Nutriente/ Electrolitos	Fuente	Concentración (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato de sodio	1.285-4.583 mmoles

129

Na+	Cloruro de sodio	2.804-9.998 mmoles
K+	Acetato de potasio	4.09-10.415 mmoles
P	Glicerofosfato de sodio	0.818 – 2.291 mmoles
Ca++	Cloruro de calcio	0.810 – 1.250 mmoles
Mg++	Cloruro de magnesio	0.409– 0.833 mmoles
Cl-	Cloruro de calcio, Cloruro de sodio y cloruro de magnesio	14.643 mmmol
Glucosa	Glucosa	62.5 g

[00119] Otras fuentes, cantidades y combinaciones para los electrolitos y los carbohidratos pueden ser usadas. Es preferido que el fósforo en el componente de carbohidrato venga de fuentes orgánicas y la tabla anterior indica las fuentes más preferidas de los nutrientes.

[00120] Cada cámara es llenada con uno de los componentes. En particular, cerca de 332 ml del componente de carbohidrato llena una cámara de extremo 212 como se describió anteriormente, cerca de 425 ml del componente de aminoácidos llena una cámara central 214 como se describió anteriormente, y cerca de 243 ml del componente de lípidos llena una cámara de extremo 216 como se describió anteriormente. Cada componente puede ser administrado al paciente de manera separada o todos los sellos 222, 224 pueden ser abiertos para crear la formulación PN. Sin embargo, en algunos casos puede no ser aconsejable administrar el componente de lípidos de modo que si el paciente está sufriendo de choque séptico, anormalidades de coagulación, un alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el contenedor permite la apertura selectiva del sello 224 adyacente a una cámara de extremo 212 que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central 214 sin abrir el sello 222 adyacente al compartimiento de lípidos 216 como se discutió anteriormente.

30

[00121] ra poder suministrar el MNRG y por lo menos en el mínimo de MMNG), cerca de 72,3 ml/kg/día de la formulación PN descrita debería ser infundida por kilogramo. El contenedor de 1000 ml suministraría suficiente PN por día para un niño de aproximadamente 13,5 kg durante un periodo de 24 horas. Así este contenedor suministra para un niño grande durante un periodo de 24 horas que la modalidad previamente descrita de una cámara de 1000 ml. La tabla siguiente ilustra los valores aproximados de la formulación PN en un contenedor de tres cámaras:

Componente	Aminoácidos	Carbohidratos	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5.86	62.5	12.5	-
ml/kg/día	30.7	30	17.6	72.3
ml/cámara	425	332	243	1000

10

La administración de alrededor de 72,3 ml/kg/día de la anterior formulación PN para niños mayores de dos años suministra los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutrientes/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na+ (incluye glicerofosfato de sodio y cloruro de sodio)	1.0 – 3.5 mmoles
K+	1.0 – 2.5 mmoles
P	0.20 – 0.55 mmoles
P (Total) (incluye el fósforo presente en el componente lípido)	0.2 – 0.715 mmoles
Ca++	0.2 – 0.3 mmoles
Mg++	0.1 – 0.2 mmoles
Cl- (Cloruro de magnesio, cloruro de calcio y cloruro de sodio)	3.4 mmoles

Cl- (Total) (incluye cloruro del aminoácido Orn HCl)	3.51 mmoles
Aminoácidos	18 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	2.2 gramos

El nivel reducido de fluido permite que el profesional del cuidado de la salud administre otra terapia de fluidos que puede ser deseable en ciertas circunstancias.

5

[00124] En algunos casos se ha determinado que cualquier incremento en la concentración de electrolito por encima del nivel mínimo incrementa la capacidad amortiguadora del componente de carbohidrato (solución de glucosa acuosa y electrolito). Esta capacidad incrementada resulta en la disminución del pH de la formulación PN mezclada a un nivel potencialmente incompatible con las poblaciones pediátricas objetivo.

[00125] Como resultado, puede ser preferible no incluir electrolitos más allá de la concentración mínima mostrada anteriormente, no incluir electrolitos más allá de la concentración mínima mostrada anteriormente en la formulación PN según se fabricó pero permitiendo la adición de electrolitos por el practicante del cuidado de la salud antes de la administración o incluir los electrolitos aún en concentraciones por encima del nivel mínimo base en otros componente.

[00126] Por lo tanto en estos casos, en modalidades más preferidas de la presente invención, tres formulaciones (PN) nutricionales parenterales se suministran para las poblaciones de pacientes anteriormente descritas, es decir que bebés pre-término (PT), niños entre término y dos años de edad (TT) y niños

mayores a dos años (OT). La formulación PN mas preferida puede tener tres componentes que son almacenados separadamente y mezclados antes de la administración. Los tres componentes pueden ser un componente de carbohidratos, un componente de aminoácido (AA) y un componente de lipidos.

- 5 Uno o más electrolitos pueden también preferiblemente ser incluidos en la formulación PN, más preferiblemente un número de electrolitos son incluidos en el componente de aminoácidos.

[00127] Los tres componentes de la formulación PN pre-término son
10 almacenados preferiblemente en un contenedor que tiene tres cámaras separas mediante sellos abribles tales como sellos rompibles o arrancables, que tiene una capacidad total de cerca de 300 ml y tienen la habilidad de abrir selectivamente los sellos, más preferiblemente en el contenedor 10 (FIGURA 1) descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños entre el
15 término y dos años de edad son almacenados preferiblemente en un contenedor similar de tres cámaras excepto que el contenedor tiene una capacidad total de 500 ml, más preferiblemente en el contenedor 110 (FIGURA 5) descrito anteriormente. Los tres componentes de la formulación PN para niños mayores 2 años son preferiblemente almacenados en un contenedor similar de tres cámaras
20 excepto que el contenedor tiene una capacidad total de 1000 ml, más preferiblemente en el contenedor 210 (FIGURA 6) descrito anteriormente.

[00128] El componente de carbohidrato puede incluir una solución acuosa que contiene cerca de 10% a cerca de 70% de uno o más carbohidratos tales
25 como glucosa, fructuosa, y/o sacarosa. El componente de aminoácidos puede incluir una solución acuosa que contiene desde cerca de 3% hasta cerca 10% de uno o más aminoácidos. El componente de lipidos puede incluir una emulsión que

contiene cerca de 10% a cerca de 30% de lípidos tales como ácidos grasos y/o triglicéridos de fuentes de plantas, animales o sintéticas tal como, pero sin limitarse a aceite de oliva, aceite de triglicéridos de cadena media, aceite de soya y aceite de pescado. Todos los porcentajes están expresándose entre en peso a
5 volumen (p/v) amenos que se especifique otra cosa.

[00129] Un componente de lípido preferido para la formulación PN para todas las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) comprende una emulsión de lípidos al 12,5% en agua para inyección como se describió previamente.

10

[00130] El aceite de oliva es un lípido preferido debido a su inmunoneutralidad deseable. La combinación anterior es preferida porque la combinación evoca menos peroxidación y ningún esfuerzo oxidativo adicional. Aunque estos son los lípidos preferidos y la concentración de lípidos preferida,
15 otras fuentes de lípidos pueden ser usadas tales como lípidos de origen animal, vegetal o sintético.

[00131] Un componente de carbohidrato preferido para todas la formulación PN para todas las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) puede comprender
20 50,0% de glucosa en agua para inyección. Uno o más carbohidratos pueden ser usados en lugar de la glucosa. El pH debería ser ajustado hasta alrededor de 4,0 y en una modalidad preferida el ajuste puede llevarse a cabo con ácido clorhídrico.

[00132] Un componente aminoácido preferido para la formulación PN para
25 cada una de las tres poblaciones de pacientes (PT, TT y OT) puede comprender una solución de aminoácidos y electrolitos. Las cantidades aproximadas de los

134

constituyentes del componente de aminoácidos para cada población de pacientes se muestra en la siguiente tabla A:

<u>Compuesto</u>	<u>Población de</u> <u>Pacientes PT</u>	<u>Población de</u> <u>Pacientes TT</u>	<u>Población de</u> <u>Pacientes OT</u>
Alanina	0.466 g	0.466 g	0.466 g
Arginina	0.489 g	0.489 g	0.489 g
Ácido aspártico	0.350 g	0.350 g	0.350 g
Cisteína	0.110 g	0.110 g	0.110 g
Ácido Glutámico	0.583 g	0.583 g	0.583 g
Glicina	0.233 g	0.233 g	0.233 g
Histidina	0.221 g	0.221 g	0.221 g
L-Isoleucina	0.390 g	0.390 g	0.390 g
Leucina	0.583 g	0.583 g	0.583 g
Lisina	0.644 g	0.644 g	0.644 g
Metionina	0.140 g	0.140 g	0.140 g
Ornitina	0.145 g	0.145 g	0.145 g
(como el hidrocloreuro de L-ornitina)	(185 g)	(185 g)	(185 g)
Fenilalanina	0.245 g	0.245 g	0.245 g
Prolina	0.175 g	0.175 g	0.175 g
Serina	0.233 g	0.233 g	0.233 g
Taurina	0.035 g	0.035 g	0.035 g
Treonina	0.216 g	0.216 g	0.216 g
Triptofano	0.117 g	0.117 g	0.117 g
Tirosina	0.045 g	0.045 g	0.045 g
Valina	0.043 g	0.043 g	0.043 g
Sodio	3.9 mmol	5.1 mmol	11.4 mmol
(las fuentes pueden incluir glicerofosfato de sodio y/o cloruro de sodio)			
Potasio (las fuentes pueden incluir	3.9 mmol	5.1 mmol	8.2 mmol

acetato de potasio)

Magnesio (las fuente pueden incluir Acetato de magnesio)	0.78 mmol	0.70 mmol	0.65 mmol
Calcio (las fuente pueden incluir Acetato de calcio)	2.35 mmol	1.40 mmol	0.98 mmol
Fosfato	2.0 mmol	1.45 mmol	1.85 mmol
Acetato (la cantidad de acetato puede variar dependiendo de la fuente de los otros electrolitos)	4.7 mmol	5.9 mmol	8.8 mmol
Malato	1.9 mmol	1.9 mmol	2.0 mmol
Cloro (la cantidad de cloro puede variar dependiendo de la fuente de los otros electrolitos)	5.8 mmol	6.2 mmol	11.0 mmol
Ácido Málico	qs a pH 5.5	qs a pH 5.5	qs a pH 5.5
Agua para inyección	qs a 100 ml	qs a 100 ml	qs a 100 ml

[00133] Otras fuentes combinaciones y cantidades para los electrolitos y los aminoácidos pueden ser usadas. Es preferido que el fósforo venga de fuentes orgánicas y la anterior tabla indica la mayoría de las fuentes preferidas de los

13a

[00134] Haciendo referencia a la FIGURA 1, cada cámara del contenedor 10 es llenada con uno de los componentes de la formulación PN. En particular, los contenedores de una formulación PN para bebés pre-término puede incluir alrededor de 80 ml del componente de carbohidrato en la cámara 12, alrededor de 5 160 ml del componente de aminoácidos para la población PT en la cámara 14, y cerca de 60 ml del componente de lípidos en la cámara 16. En algunos casos puede no ser aconsejable administrar el componente de lípidos tal como si en el primer día, el paciente está sufriendo de choque séptico, anormalidades de coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el contenedor 10 10 permite la apertura selectiva de los sellos.

[00135] Para poder suministrar el MNRG para los _ aminoácidos, carbohidratos, lípidos y electrolitos cerca de 120 ml de la formulación PN debería ser infundida por kilogramo del paciente por día. El contenedor de 300 ml 15 entonces suministraría suficiente PN para un neonacido de 2,5 kilogramos (PT) durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra los valores aproximados de la formulación PN en un contenedor de tres cámaras:

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/día	64	32	24	120
ml/cámara	160	80	60	300

En una modalidad, la administración de alrededor de 120 ml/kg/día de la anterior 20 formulación PN para pacientes pre-término suministra alrededor de los siguientes nutrientes y electrolitos:

37

Nutrientes/Electrolitos	Cantidad (/kg/día)
Na+	2.6 mmoles
K+	2.5 mmoles
P	1.3 mmoles
P (Total) (incluye fósforo presente en el componente de lípidos)	1.5 mmoles
Ca++	1.5 mmoles
Mg++	0.5 mmoles
Cl-	3.7 mmoles
Acetato	3.6 mmoles
Aminoácidos	3.75 gramos
Glucosa	16 gramos
Lípidos	3 gramos

[00137] Es deseable suministrar los niveles del calcio y fosfato por encima del extremo inferior de los requerimientos medios recomendados. Sin embargo, incrementar el glicerofosfato de sodio podría causar que el nivel de sodio exceda el rango superior del rango de requerimiento medio recomendado. Aunque el calcio puede ser fácilmente incrementado mediante agregar más cloruro de calcio, esto alteraría la proporción recomendada calcio a fósforo de 1:1 o 1:1,1. En una modalidad, una forma inorgánica de fósforo es agregada al componente de aminoácidos para cumplir con el requerimiento medio recomendado. En conjunto con esta adición, se puede agregar preferiblemente más calcio para mantener la proporción correcta.

[00138] Puede ser deseable suministrar menos fluido que el requerimiento medio recomendado de modo que otra terapia de fluidos pudiera ser provista por el practicante del cuidado de la salud. Tal terapia de fluidos frecuentemente es necesaria en pacientes que requieren PN. Para permitir la administración de otros

mientras que la toma de nivel de fluido general requerida en neonatos pre-término es de 150-170 ml/kg/día.

[00139] Haciendo referencia a la FIGURA 5 en otra modalidad de la presente invención una formulación PN para niños entre el término y los dos años se ha suministrado en un contenedor de 500 ml que tiene tres cámaras preferiblemente el contenedor 110. La formulación PN puede incluir un componente de carbohidrato y puedes estar embasado en una cámara de extremo 112 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 155 ml y tiene una longitud longitudinal sustancialmente más grande que la longitud longitudinal de la cámara central 114. Esto para permitir la apertura selectiva del sello 124 adyacente a la cámara que contiene el carbohidrato 112 sin abrir el sello 122 adyacente a la cámara 116. Un componente de aminoácidos también puede estar incluido en la formulación PN y puede ser embasado en una cámara central 114 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 221 ml. También, una formulación de lípidos puede ser incluida en la formulación PN y puede ser embasada en una cámara de extremo 116 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 124 ml.

[00140] El componente de lípidos puede ser formulado como se describió anteriormente y el componente de aminoácidos puede ser formulado para la población PT como se muestra en la tabal A anterior.

[00141] Un componente de carbohidrato preferido para la formulación PN para todas las tres poblaciones pacientes (PT, TT y OT) puede comprender 50% de glucosa en agua para inyección. Uno o más carbohidratos pueden ser usados en lugar de la glucosa. En la modalidad preferida el pH puede ser ajustado alrededor de 4.0 con ácido clorhídrico.

[00142] Cada cámara es llenada con uno de los componentes. En particular, cerca de 155 ml del componente de carbohidrato puede llenar una cámara de extremo 112 como se describió anteriormente, alrededor de 221 ml del componente de aminoácido puede llenar la cámara central 114 como se describió anteriormente, y alrededor de 124 ml del componente de lípidos puede llenar una cámara de extremo 116 como se describió anteriormente. El sello arrancable opcional descrito anteriormente 124 permite mezclar los componentes de carbohidratos y aminoácidos o todos los sellos 122, 124 pueden ser abiertos para crear la formulación PN terciaria. Así, en algunos casos en donde no es aconsejable administrar el componente de lípidos tal como si en e primer día de vida, el paciente estuviera sufriendo de choque séptico, anormalidades de coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones, el contenedor permite la apertura selectiva de solamente el sello adyacente a una cámara de extremo que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de una cámara central sin abrir el sello adyacente de la cámara de los lípidos como se discutió anteriormente.

[00143] Para poder suministrar el MNRG para los aminoácidos, carbohidratos, lípidos y electrolitos cerca de 96,7 ml/kg/día de la formulación PN debería ser infundida por kilogramo de paciente por día. El contenedor de 500 ml entonces suministraría suficiente PN para un niño de alrededor de 5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra los valores aproximados de la formulación PN en un contenedor de tres cámaras:

Componente	Aminoácidos	Carbohidratos	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5.86	50	12.5	-

ml/kg/día	42.7	30.0	24	96.7
ml/cámara	221	155	124	500

[00144] La administración de 96,7 de la anterior formulación PN para niños que están entre el término y los dos años de edad suministran aproximadamente los siguientes nutriente y electrolitos ml/kg/día para niños con edades mayor a dos años suministra alrededor de los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutrientes/Electrolitos	Cantidad (por kg/día)
Na+	2.3 mmoles
K+	2.2 mmoles
P	0.62 mmoles
P (Total) (incluye el fósforo presente en el componente de lípidos)	0.84 mmoles
Ca++	0.60 mmoles
Mg++	0.30 mmoles
Cl	2.7 mmoles
Acetato	2.5 mmoles
Aminoácidos	2.5 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	3 gramos

Con todos los lípidos agregados, la toma de fósforo es más alta y la proporción P/Ca se incrementa, sin embargo, esta población de pacientes puede acomodar tal exceso pequeño de fósforo. La cantidad de fluido reducido permite que el profesional del cuidado de salud administrar otra terapia de fluido si es necesario lo que puede ser ventajoso en ciertas circunstancias. Haciendo referencia a la FIGURA 6, en otra modalidad de la invención, una formulación PN para niños con edades mayores de dos años es suministrada en un contenedor de 1000 ml que tiene tres cámaras, preferiblemente el contenedor 210. La formulación PN puede

incluir un componente de carbohidratos y puede ser embasados en una cámara de extremo 212 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 383 ml y tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la cámara central 214. Esto para es para permitir la apertura selectiva del sello 224
5 adyacente a la cámara que contiene los carbohidratos 212 sin abrir el sello 222 adyacente a la cámara 216. Un componente de aminoácidos puede ser incluido en la formulación PN y puede ser embasado en la cámara central 214 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 392 ml. En adición, un componente de lípidos puede ser incluido en la formulación PN y puede ser embasada en una
10 cámara de extremo 216 que tiene una capacidad volumétrica de alrededor de 225 ml.

[00145] El componente de lípidos puede ser formulado y de aminoácidos pueden ser formulados como se describió anteriormente y el componente de
15 aminoácidos puede ser formulado para la población TT como se muestra en la tabla A anterior.

[00146] Un componente de carbohidrato preferido para la formulación PN para todas las tres poblaciones pacientes (PT, TT y OT) puede comprender 50,0%
20 de glucosa en agua para inyección. Uno o más carbohidratos pueden ser usados en lugar de la glucosa. En la modalidad preferida el pH puede ser ajustado a alrededor de 4.0 con ácido clorhídrico.

[00147] Cada cámara es llenada con uno de los componentes. En particular,
25 cerca de 283 ml del componente de carbohidratos llena la cámara de extremo 112 como se describió anteriormente, cerca de 392 ml del componente de aminoácidos llena la cámara central 214, como se describió anteriormente, y

alrededor de 225 ml del componente de lípidos llena la cámara de extremo 216 como se describió anteriormente. Cada componente puede ser administrado al paciente de manera separada o todos los sellos 222, 224 pueden ser abiertos para crear la formulación PN. Sin embargo en algunos casos puede no ser aconsejable 5 administrar el componente de lípidos de modo que si en el primer día el paciente estuviera sufriendo de choque séptico, anormalidades de coagulación, alto nivel de bilirrubina u otras razones. En este caso, el contenedor permite la apertura selectiva de solamente el sello adyacente a una cámara de extremo que tiene una longitud longitudinal sustancialmente mayor que la longitud longitudinal de la 10 cámara central sin abrir el sello adyacente de la cámara de los lípidos como se discutió anteriormente.

[00148] Para poder suministrar el MNRG para los aminoácidos, carbohidratos, lípidos y electrolitos, cerca de 68,3 ml/kg/día de la formulación PN 15 debería ser infundida por kilogramo del paciente por día. El contenedor de 1000 ml entonces suministraría suficiente PN para un niño de alrededor de 2,5 kg durante un período de 24 horas. La siguiente tabla ilustra los valores aproximados de la formulación PN en un contenedor de tres cámaras:

20 **[00149]**

Componente	Aminoácido	Carbohidrato	Lípidos	Volumen total
Concentración (%)	5.86	50	12.5	-
ml/kg/día	30.7	30	17.6	78.3
ml/cámara	392	383	225	100

143

[00149] La administración de alrededor de 78,3 ml/kg/día de la anterior formulación PN para niños sobre edades sobre dos años suministra los siguientes nutrientes y electrolitos:

Nutrientes/Electrolitos	Cantidad (/kg/día)
Na+	3.6 mmoles
K+	2.5 mmoles
P	0.57 mmoles
P (Total) (incluye el fósforo presente en el componente de lípidos)	0.73 mmoles
Ca++	0.30 mmoles
Mg++	0.2 mmoles
Cl-	3.4 mmoles
Aminoácidos	1.8 gramos
Glucosa	15 gramos
Lípidos	2.2 gramos

5

[00150] El nivel de fluido reducido permite al profesional del cuidado de la salud administrar otra terapia de fluidos que puede ser deseable en ciertas circunstancias.

10 **[00151]** Haciendo referencia a la FIGURA 11, los contenedores de las formulaciones TPN de acuerdo con la presente invención pueden colocarse en bolsas seleccionadas para retener la viabilidad de la solución y proteger la solución de la degradación. En una modalidad de la presente invención, una sobre bolsa es suministrada para contener a un contenedor 10, 110, 210, 310, 410, 510

15 que tienen múltiples cámaras que contiene un componente de carbohidrato, un componente de lípidos y un componente de aminoácidos de una formulación TPN. La sobre bolsa es construida preferiblemente de una película plástica de múltiples

capas o una lámina e impide que el oxígeno ingrese al interior de la sobre bolsa. También es preferible que la sobre bolsa sea capaz de soportar la esterilización tal como el auto clave.

- 5 **[00152]** Una o más de las capas de la película usada para construir la sobre bolsa puede incluir polímeros secuestrantes de oxígeno o la capa puede suministrar una barrera física para impedir la permeabilidad al oxígeno.

- 10 **[00153]** La FIGURA 11 muestra una sección en corte transversal de una modalidad de la película 310 usada para construir la sobre bolsa. La película preferida 58 comprende cuatro capas 60, 62, 64 y 66. La capa 60 es la capa más exterior de la película y es preferiblemente un polímero con alta temperatura de fusión que tiene un recubrimiento de barrera contra el oxígeno. Como se ilustró, la capa 60 es un material de poliéster que tiene un recubrimiento de óxido de
- 15 aluminio 68. El espesor de la capa 60 puede variar entre 6 a cerca de 18 um, preferiblemente de alrededor a cerca de 14 um, más preferiblemente alrededor de 12 um. El recubrimiento 68 puede variar en espesor de alrededor de 400 Angstrom. La capa 312 está orientada de modo que la cara que recubre el óxido de aluminio está hacia el interior de la sobrebolsa.

20

- [00154]** Preferiblemente, la siguiente capa 62 que se mueve hacia el interior es igual a la capa 60 excepto que el recubrimiento 70 está cara hacia el exterior. Un polímero diferente que tiene cualidades impermeables al oxígeno puede ser usado en lugar de tal polímero secuestrante del oxígeno.

25

- [00155]** Las dos capas 60 y 62 están pegadas o soldadas juntas entre una variedad de maneras. Como se muestra en la FIGURA 111 un adhesivo 72 es

145

colocado entre las capas 60 y 62. El adhesivo puede ser aplicado en un rango de espesor de cerca de 1,5 hasta 5,5 um, preferiblemente cerca de 3,5 um. Aunque muchos adhesivos diferentes pueden ser usados, el adhesivo preferido es un adhesivo de resina de poliuretano-poliéster.

5

[00156] La capa 64 es preferiblemente un material de nylon, más preferiblemente nylon 6. El espesor de la capa 64 puede ir de 10 acerca de 20 um, con un espesor preferido alrededor de 15 um. La capa 64 está pegada a la capa 62 con el adhesivo 74 que en esta modalidad es el mismo adhesivo con el mismo espesor del adhesivo 72.

10

[00157] La capa 66 es la capa más interior y preferiblemente es un material de polipropileno, más preferiblemente un polipropileno fundido. El espesor de la capa 66 puede variar de alrededor de 30 hasta cerca de 70 um, más preferiblemente cerca de 50 um.

15

[00158] Las capas 64 y 66 también están pegadas juntas con un adhesivo 76 que en esta modalidad es el mismo adhesivo y tiene el mismo espesor del adhesivo 72.

20

[00159] En otra modalidad, la sobre bolsa puede ser hecha de dos bandas que tienen estructura diferente. La banda superior puede ser la estructura descrita anteriormente mientras que la banda inferior puede ser una estructura termoformable o una estructura opaca o podría tener una capa sellante que permita la apertura arrancable.

25

[00160] Un contenedor de múltiples cámaras 10 (FIGURA 1) almacena una formulación TPN es entonces colocado en la sobre bolsa. Preferiblemente el espacio en la parte de arriba de la sobre bolsa es llenado con un gas inerte tal como nitrógeno para remover el oxígeno atmosférico y entonces la sobre bolsa puede ser sellada. La sobre bolsa puede ser cerrada usando un adhesivo o mediante sellado por calor. Una vez que la sobre bolsa es cerrada y sellada el paquete completo puede ser esterilizado.

[00161] Se conoce que la esterilización por calor de las soluciones de aminoácidos que tienen aminoácidos con una función tiol, tal como cisteína o la n-acetil-cisteína puede producir el gas de sulfito de hidrógeno como un producto de descomposición y más probablemente también niveles ppb de otros compuestos sulfurados orgánicos volátiles detectables por su olor. El sulfito de hidrógeno se equilibra entre la fase líquida y la fase gaseosa o el espacio en la parte superior si está presente. Un límite de 1 ppm de sulfito de hidrógeno en la fase acuosa puede ser detectado como no tóxico para el paciente mediante la vía intravenosa. Pero aun si este límite en la fase acuosa es aplicado, algo del sulfito del hidrógeno y de los compuestos sulfurados relacionados en la fase gaseosa puede todavía estar presente en un nivel muy bajo pero a un nivel suficiente para producir un olor desagradable., (sulfito de hidrógeno puede ser oído en niveles de 0,1 ppm en la fase gaseosa). Este olor desagradable puede ser desconcertante para el paciente y para otros en el área y crear una impresión de que la formulación ppm está dañada o contaminada.

[00162] A este respecto, para remover cualquier olor desagradable vinculado con niveles muy bajos de sulfito de hidrógeno y/o compuestos sulfurados relacionados en la fase gaseosa, antes de sellar la sobre bolsa un absorbedor de

olores (no mostrado) puede ser colocado en la sobre bolsa. Existen muchos tipos de absorbedores que puede ser usados y la mayoría de ellos contienen carbón activo que atrae y liga las moléculas en la superficie de los poros con el mecanismo de las fuerzas Van der Waals. En adición, un absorbedor de oxígeno

5 también puede ser colocado en la sobre bolsa para absorber cualquier oxígeno que todavía pueda estar al interior de la sobre bolsa o que pueda ser difundido a través del material de la sobre bolsa durante la vida de almacenamiento del producto. El absorbedor de oxígeno tiene también la capacidad de absorber el H_2S mediante establecer el ligado covalente con el hierro para formar sulfuro de hierro.

10 También se puede contemplar que un secuestrante de oxígeno y olor combinado pueda ser usado.

[00163] Debería notarse que el contenedor que encierra la cisteína que contiene la formulación PTN debería ser permeable al sulfito de hidrógeno de modo que este pueda entrar al interior de la sobre bolsa en donde puede ser ab

15 sorbido o secuestrado.

[00164] En una modalidad adicional de la presente invención, la esterilización a una temperatura ligeramente más alta que el estándar industrial de $121^{\circ}C$ puede

20 llevarse a cabo para reducir el nivel de sulfito de hidrógeno. Por ejemplo, la esterilización a $125^{\circ}C$ y durante un período de tiempo más corto o el ciclo de esterilización que ha sido encontrado que reduce los niveles de sulfito de hidrógeno y reduce la degradación de algunos de los aminoácidos. Con menos degradación los niveles formulados de aminoácidos pueden estar más cerca a los

25 niveles deseados después de esterilización lo que facilita la habilidad para controlar mucho más estrictamente los niveles de aminoácidos.

[00165] En otra modalidad de la presente invención un indicador de oxígeno se ha suministrado. Los indicadores de oxígeno son usados para demostrar que los componentes sensibles a oxígeno de la formulación TPN tales como las emulsiones de lípidos no sean expuestos a niveles indeseables de oxígeno durante el transporte y/o el almacenamiento. Un indicador de oxígeno preferido que suministra un cambio distintivo y marcado de color para indicar que hay oxígeno presente aún después de sufrir la esterilización por calor. Más aún una vez que el cambio de color ha ocurrido el color oxidado entonces permanece sustancialmente sin cambio visual al observador en circunstancias en las cuales el indicador no ha sido observado por algún tiempo tal como durante un almacenamiento prolongado.

[00166] En una modalidad el indicador de la presente invención es colocado en la sobre bolsa y puede ser adherido al contenedor médico antes de la esterilización. Así el indicador puede ser capaz de soportar la esterilización por vapor. En otras palabras el color reducido del indicador, es decir el color del indicador antes de la exposición al oxígeno suficiente para oxidar el indicador, debería todavía cambiar de color cuando se oxida (expuesto a una cantidad suficiente de oxígeno) y el color oxidado debería permanecer sustancialmente sin cambio visual y distinto del color reducido. En una modalidad preferida, el indicador es fabricado en su forma oxidada y es reducido luego de la esterilización por vapor. Adicionalmente, tal como el color de la forma reducida y el color de la forma oxidada no deberían desvanecerse o cambiar significativamente durante el almacenamiento hasta tres meses a 40°C más preferiblemente hasta 6 meses a 40°C. Adicionalmente, tanto el color de la forma reducida como el color de la forma oxidada no debería desvanecerse o cambiar significativamente durante el almacenamiento hasta dos años a 25°C y 30°C

[00167] Típicamente los indicadores de oxígeno vienen en bolsas pequeñas que contienen una solución indicadora. La bolsas son construidas usualmente de una banda superior e inferior o banda de base que son selladas alrededor de sus
5 bordes una con la otra para crear una bolsa sellada. Un adhesivo tal como una cinta de doble cara puede ser colocado sobre la base de la banda para fijar la bolsa indicadora al interior del paquete secundario o al contenedor que encierra la formulación médica. En una modalidad preferida, el indicador es fijado sobre la superficie del absorbedor de oxígeno. El material que forma la bolsa puede ser
10 seleccionado para cumplir con la cinética del requerimiento de cambio de color.

Algunos de tales materiales pueden ser:

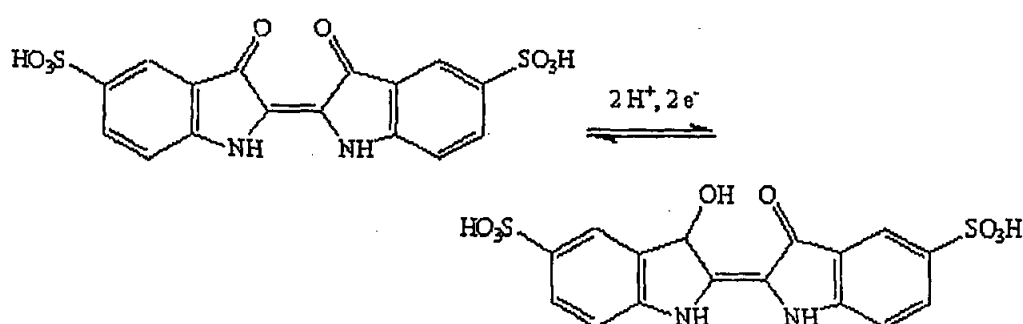
Banda superior: polipropileno orientado (OPP) 25 μ / polipropileno fundido (CCP) 40 μ . Una impresión multicolor puede ser aplicada entre las capas OPP y CPP.

Banda Base: tereftalato de polietileno (PET) 12 μ / polipropileno orientado (OPP) 20
15 μ / polipropileno fundido 30 μ . Cualquier impresión tal como una impresión blanca opaca puede ser colocada entre la capa PET y la capa OPP.

[00168] En una modalidad que utiliza la película anteriormente descrita, una exposición por un agujero de alfiler a un ambiente de oxígeno causó que el color
20 del indicador cambiara en menos de tres días para indicar la presencia de oxígeno. La solución indicadora incluye carmín de indigo que cambia de un color amarillo cuando está en la forma reducida que indica una carencia de oxígeno a un azul cuando es oxidado por la presencia de oxígeno.

25 **[00169]** Las bolsas son construidas preferiblemente con una porción transparente para visualizar el color de la solución indicadora. La solución indicadora es preparada bajo condiciones atmosféricas lo que significa que el

indicador está en su forma oxidada y con el color azul. Durante la fabricación de la bolsa que contiene la forma oxidada de la solución indicadora se coloca en una sobre bolsa con el contenedor que encierra una formulación TPN y la sobre bolsa es sellada y esterilizada. Durante el ciclo de esterilización, la solución indicadora es reducida y la solución se vuelve amarilla. La reacción de reducción de oxidación es mostrada adelante:



[00170] La reacción es reversible es decir la solución se vuelve azul nuevamente cuando se expone al oxígeno. En una modalidad preferida los indicadores debería ser formados usando componentes que no fueran tóxicos a los contenidos del contenedor y a aquellos usuarios del producto que pueden estar expuestos a la solución indicadora si existiera una fuga a través de una ruptura de la película. En una modalidad más preferida, los componentes consisten de aditivos de alimentos que son bien conocidos por no ser tóxicos.

15

[00171] Una modalidad de un indicador de oxígeno está basada en una concentración carmín de índigo de 3 g/l. La formulación específica es una mezcla de 20 ml de 1,5% de carmín de índigo, 80 ml de pirofosfato de sodio al 0,13 n y 18 g de celulosa microcristalina y el pH es ajustado a 8.75 con HCl. El color oxidado de este indicador de oxígeno usualmente disponible produce un color azul cuando está oxidado pero este color se degrada relativamente rápido. Después de 3 meses de almacenamiento a 40°C el color azul se desvanece a un color piel que no se distingue suficientemente del color amarillo o de la forma reducida del

20

indicador. Este color desvanecido fallaría en suministrar una identificación no ambigua de la exposición al oxígeno. Resultados similares fueron observados para una muestra mantenida a 30°C durante 8 meses y 25°C durante 12 meses.

5 **[00172]** En un intento para solucionar este inconveniente, la concentración de carmín de índigo fue incrementada a una concentración de 6 g/l y se comparó con el indicador actualmente disponible (de referencia). La tabla que sigue suministra detalles de cada formulación.

	Carmin de índigo 1,5%	Pirofosfato de sodio al 0,13 m	Celulosa	pH ajustado por HCl
Referencia	20 mL	80 mL	18 g	- 8.75
Alternativa 1	40 mL	60 mL	30 g	8.75

10

[00173] Ya que la celulosa está provista para actuar como un agente de reducción, el contenido de celulosa fue incrementado en esta segunda modalidad (alternativa 1) del indicador para compensar por el incremento de carmín de índigo. En otras palabras, más celulosa se requiere para asegurar que el indicador

15 se reduzca durante la esterilización.

[00174] Las muestras de cada una de los indicadores fueron analizadas en cuanto a sus densidades ópticas en unidades de absorción (au) a 610 nm, que es rango de absorbancia para el color azul oxidado, después de la formulación, la

20 esterilización, y el almacenamiento a poca temperatura durante el tiempo. Los resultados se muestran en la siguiente tabla:

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

152

				25°C	30°C	40°C
0	1.185	1.281	1.281	2.116	22.116	2.116
1	0.814	0.827	0.82	1.4614	1.3934	1.4246
15				1.33382	1.2337	1.1308
21	0.7162	0.603	0.2973			
40				1.2816	1.1279	0.711
46	0.6312	0.4465	0.1168			
63				1.1903	1.1008	0.4358
69	0.5975	0.3726	0.0960			
82				1.0662	0.9486	0.2445
87	0.5645	0.332	0.0574			

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

[00175] Una representación gráfica de la fecha anterior se muestra en la

5 FIGURA 12.

[00176] La absorbancia inicial después de la esterilización es de alrededor de 1,4 AU con la formulación de la alternativa 1 versus 0,8 AU para la primera interacción. Como se muestra en la FIGURA 9, la tendencia a disminuir es similar para ambas interacciones. Una estabilidad mayor del color oxidado es esperada pero la estabilidad esperada durante 24 meses puede ser la línea borde con esta formulación.

[00177] Otros tipos de celulosa también fueron investigados usando la formulación indicadora de referencia, específicamente la celulosa DS-0 TLC, la celulosa microcristalina coloidal, polvo para celulosa de cromatografía, polvo para celulosa lavada con ácido para cromatografía, sal de sodio de carboximetilcelulosa de baja y alta viscosidad, acetato de celulosa y metilcelulosa. No hubo mayor diferencia observada entre las formulaciones que incluyen otros compuestos de

celulosa insolubles. Los ensayos mostraron que la celulosa insoluble no puede ser reemplazada por celulosa injertada soluble. En adición, el EDTA fue investigado como un aditivo conocido como agente estabilizador. Nuevamente, el EDTA no dio ningún efecto significativo sobre la degradación del color oxidado del indicador.

5

[00178] Un incremento adicional de la concentración del carmín de índigo causó complicaciones de fabricación mediante el incremento del contenido de celulosa y se vio que incrementar el nivel por encima de 300g/l de celulosa usada en la alternativa 1 el indicador tubo problemas de fabricación en la bolsa
10 indicadora y creó una mezcla similar a pasta indeseable. Cualquier incremento adicional exacerbaría adicionalmente estos problemas y aún fallaría en incrementar el nivel de celulosa lo que lleva a una inhabilidad para reducir adecuadamente los mayores niveles de carmín de índigo durante la esterilización.

15 **[00179]** Se ha determinado que agregar una cantidad apropiada de un agente de reducción y en un ejemplo preferido un azúcar fuertemente reductor tal como la dextrosa permite que la concentración de carmín de índigo sea incrementada más allá de la concentración de 6 g/l mientras que se mantiene el contenido de celulosa en el nivel más preferido de 180 g/l.

20

[00180] En una modalidad, la solución indicadora incluye, en adición a el carmín de índigo, un amortiguador para ajuste de pH en el rango de 9,0 acerca de 9,75 antes de la esterilización y desde 7,0 acerca de 9,0 después de la esterilización, celulosa y un ajuste de reducción.

25

[00181] El carmín de índigo se cree que no es una sustancia peligrosa bajo la Directiva de la Comunidad Europea 67/548/EEC. La concentración de carmín de

1544

índigo puede ser mayor de 6g/l y menor de 60 g/l, preferiblemente entre cerca de 10 a cerca de 40 g/l, más preferiblemente alrededor de 14 a 20 g/l, con una concentración menor produce un indicador visual más agradable. Las concentraciones de carmín de índigo por encima de 20 g/l exceden adicionalmente el límite de solubilidad y uno podría observar una carencia de homogeneidad en el color tal como puntos o manchas de color oscuro.

[00182] Los amortiguadores pueden incluir amortiguadores de fosfato y acetato. Los amortiguadores específicos incluyen amortiguadores de fosfato de sodio y amortiguador de acetato de sodio con el amortiguador de pirofosfato de sodio siendo el preferido. El pirofosfato de sodio se cree que no es una sustancia peligrosa bajo la Directiva de la Comunidad Europea 67/548/EEC. La concentración del amortiguador de pirofosfato de sodio puede estar entre cerca de 11 m a cerca de 0,18 m, preferiblemente entre 0,13 m a cerca de 0,17 m. otros amortiguadores pueden ser adecuados para llegar al pH deseados entre 7 a 9 después de la esterilización. Se ha observado que para el ciclo de esterilización usado para tales productos nutricionales que un pH antes de la esterilización entre 9,0 a 10,0 llevará al pH deseado después de la esterilización.

[00183] El color y/o los agentes espesantes pueden incluir compuestos de celulosa insoluble ya que esta también tiene una habilidad de reducción y es un aditivo para alimentos aprobada. La celulosa preferida es la celulosa microcristalina incluida entre cerca de 150 acerca de 210 g/l, más preferiblemente alrededor de 180 g/l. La celulosa microcristalina se cree que no es una sustancia peligrosa bajo la Directiva de la Comunidad Europea 67/548/EEC. Los niveles de celulosa hasta de 300 g/l fueron usados pero la mezcla se volvió una mezcla similar a pasta lo que crea problemas en la fabricación usando el equipo preferido.

Se ha visualizado que concentraciones mayores son factibles usando otras técnicas de fabricación para producir el indicador.

[00184] Un agente de reducción adicional es incluido tal como uno o más azúcares reductores. Un azúcar reductor preferido puede ser la dextrosa aunque otros agentes de reducción y azúcares pueden ser empleados. Sin embargo como se describió previamente, en una modalidad preferida los azúcares reductores que son aprobados como aditivos para alimentos son usados. Por ejemplo la dextrosa es un ingrediente común usado en fluidos para infusión. La concentración de la dextrosa tiene que ser ajustada en función a la concentración de carmín de índigo. Esta puede estar entre cerca de 1 a cerca de 5 g/l de dextrosa anhidra, preferiblemente desde cerca de 2 a cerca de 4 g/l, más preferiblemente desde cerca de 2,5 a cerca de 4 g/l. Niveles mayores de dextrosa llevan a una disminución en el pH y la mezcla resultantes después de esterilización lo que impacta de manera negativa en el desempeño del indicador.

[00185] En una modalidad de un indicador de la presente invención, una mezcla de carmín de índigo retiene el color amarillo y permanece funcional es decir cambia de amarillo a azul luego de la exposición a oxígeno, después de por lo menos tres meses de almacenamiento a 40°C y más preferiblemente hasta 6 meses de almacenamiento a 40°C.

[00186] En una modalidad, una mezcla indicadora está hecha mediante disolver alrededor de 14 hasta 20 gramos de carmín de índigo en un litro de agua. El agua es preferiblemente destilada. La mezcla también incluye cerca de 2,5 a cerca de 4,0 gramos/L de dextrosa y desde cerca de 60 gramos/L hasta 75 gramos/L de pirofosfato de tetrasodio. Un agente espesante que actúa como

mejorador del color y que tiene una habilidad de reducción es incluida en la mezcla tal como la celulosa microcristalina agregada alrededor de 180 gramos/L.

[00187] Ejemplo 2

5

[00188] Una mezcla de indicador carmín de índigo fue hecha como sigue:

14 g de carmín de índigo, 60 de pirofosfato de tetrasodio, 2,75 g de dextrosa anhidra, y 180 g de celulosa microcristalina fueron agregados a un litro de agua destilada.

10

[00189] Esta mezcla fue colocada en bolsas pequeñas que fueron empacadas con absorbedor de oxígeno en una sobre bolsa con barrera al oxígeno y se expusieron a esterilización al vapor a 121°C. Las muestras fueron entonces almacenadas en forma reducida y la forma reducida, es decir color amarillo de la mezcla del indicador, todavía seguía amarillo después del almacenamiento en un ambiente sustancialmente libre de oxígeno durante 112 días a 50°C.

15

[00190] Cuando empaques similares fueron expuestos a oxígeno después de haber sido primero colocados en un estado reducido como se describió anteriormente, la mezcla cambió a la forma oxidada, es decir un color azul oscuro. La mezcla permaneció azul oscuro después de almacenamiento durante 112 días a 50°C.

20

[00191] Ejemplo 3

25

[00192] Una mezcla de indicador de carmín de índigo fue hecha como sigue:

157

14 g de carmín de índigo, 60 g de pirofosfato de tetrasodio, 2,00 g de dextrosa anhidra, y 180 g de celulosa microcristalina fueron agregadas a un litro de agua destilada. Los resultados fueron similares a aquellos encontrados en el Ejemplo 2 anterior.

5

[00193] Ejemplo 4

[00194] Una solución de 14 g/L de carmín de índigo fue hecha para determinar las cinéticas de degradación del color azul o de la forma oxidada durante unos pocos meses de almacenamiento. El indicador fue hecho mediante
10 mezclar 14 g de carmín de índigo, 60 de pirofosfato de tetrasodio, 2,5 g de dextrosa anhidra, y 180 g de celulosa en un litro de agua destilada.

[00195] Bolsas vacías de volumen nominal de 50 ml fueron llenadas con esta
15 formulación indicadora de 14 g/l, luego se pusieron en la bolsa con absorbedor de oxígeno y se esterilizó. Durante la esterilización, el color de la mezcla indicadora se volvió de azul (forma oxidada) a amarillo (forma reducida).

[00196] La sobre bolsa fue entonces perforada y la mezcla indicadora se le
20 permitió reaccionar con el oxígeno atmosférico bajo condiciones ambiente. Entonces el color de la mezcla indicadora se volvió de nuevo azul (forma oxidada). Usando una jeringa con aguja, una mezcla indicadora de 1,0 ml fue retirada a través de la puerta de medicación del contenedor. Esta alícuota fue diluida a 50 ml con agua y la celulosa fue removida mediante filtración o centrifugación.
25 Finalmente, 200 µl de la solución fueron dispensados en un poso de una placa de micro titulación de poliestireno y la absorbencia fue registrada a 610 nm, es decir la longitud de onda máxima a densidades de pico óptico del carmín de índigo en

su forma oxidada. Un gráfico de las densidades ópticas (O.D.), se midió desde 350 hasta 750 nm como se muestra en la FIGURA 13.

[00197] Las unidades de ensayo fueron almacenadas a 25°C, 30°C y 40°C.

5 Las muestras fueron tomadas en varios intervalos de tiempo y las medidas espectro métricas fueron hechas. La siguiente tabla muestra los resultados:

Días	Formulación con 14 g/L		
	Densidad óptica a 610 nm (A.U)		
	T=25°C	T=30°C	T=40°C
0	3.118	2.9853	2.7592
0	3.0046	2.7807	2.7297
15	3.118	2.9853	2.7592
15	3.0046	2.7807	2.7297
57	3.0515	2.9714	2.5663
57	2.9727	2.8054	2.3863
130	2.7753	2.6868	2.3288
130	2.7006	2.6237	2.0991

Nota: las medidas p0 no está disponibles y las medidas p15 fueron por lo tanto reportadas en p0.

10

[00198] Estos datos se ajustan en una curva exponencial que es mostrada en la FIGURA 14.

[00199] Los valores registrados hasta 130 días indican que el color oxidado
15 es aceptable después de tres meses a tres temperaturas y que a los seis meses la estabilidad del color azul oxidado todavía era lograda en las tres temperaturas de almacenamiento.

[00200] Ejemplo 5

[00201] Una mezcla indicadora de carmín de índigo fue hecha como sigue:
20 g de carmín de índigo, 75 g de pirofosfato de tetrasodio, 4,0 g de dextrosa
anhidra, y 180 g de celulosa microcristalina fueron agregados a un litro de agua
5 destilada. Esta mezcla fue colocada en bolsas pequeñas que fueron empacadas
con absorbedor de oxígeno en una sobre bolsa con barrera al oxígeno y
expuestas a esterilización por vapor a 121°C. Las muestras fueron entonces
almacenadas en forma reducida, y la forma reducida, es decir el color amarillo de
la mezcla indicadora, todavía siguió amarilla después de almacenamiento en un
10 ambiente sustancialmente libre de oxígeno durante 112 días a 50°C.

[00202] Cuando empaques similares fueron expuestos al oxígeno después
de haber sido primero colocados en un estado reducido como se describió
anteriormente, la mezcla cambió a forma oxidada, es decir color azul oscuro. La
15 mezcla permaneció azul oscuro después del almacenamiento durante 112 días a
50°C.

[00203] El análisis espectrográfico fue conducido sobre la forma oxidada de
esta mezcla indicadora (20g/L) de la misma manera descrita con respecto a la
20 formulación con 14 g/L de carmín de índigo y los resultados se muestran en la
siguiente tabla:

Días	Formulación con 20 g/L		
	Densidad óptica a 600 nm (A.U.)		
	T=25°C	T=30°C	T=40°C
0	3.434	3.473	3.465
7	3.4463	3.5024	3.6194
51	3.5678	3.5471	4.0000

160

124	3.5293	3.5593	4.0000
Después de dilución 1/10			
0	0.606	0.683	0.634
7	0.613	0.562	0.620
51	0.731	0.711	0.646
124	0.631	0.626	0.572

[00204] Los resultados están también representados gráficamente en la FIGURA 15.

5 [00205] De acuerdo con los datos de absorbancia esta formulación de 20 g/L no mostró degradación del color oxidado después de 124 días, pero esto puede ser debido a la saturación del detector con valores de absorbancia que se acercan a 4 A.U. en conjunto con alguna pérdida de agua. Cuando las mezclas son diluidas 10 veces, una tendencia ligera de disminución en la absorbancia es
10 observada a 40°C pero nuevamente, el resultado indica que existe estabilidad a los seis meses del color azul oxidado a 40°C alcanzado con esta formulación.

[00206] Ejemplo 6

15 [00207] Los estudios de estabilidad a largo plazo fueron conducidos entonces para mostrar que los indicadores funcionarían durante una vida de almacenamiento deseada de los productos que emplean el indicador. Dos litros de un indicador de carmín de índigo a 14 g/L y una formulación del indicador de carmín de índigo a 20 g/L fueron hechos para determinar la actividad indicadora y
20 la degradación del color. La formulación de 14 g/L fue hecha mediante disolver 120 g de pirofosfato de sodio en 2000 ml de agua. En esta solución 28 g de carmín de índigo fueron agregados seguido por 5 g de dextrosa anhidra. La solución fue agitada durante unos pocos minutos para maximizar la disolución del

(61)

carmin de indigo. 360 g de celulosa fueron agregados. El pH fue medido pero no fue ajustado. El pH debería estar por encima de 9,4. La formulación de 20 g/L fue hecha mediante disolver 150 g de pirofosfato de sodio en 2000 ml de agua. En esta solución se agregó 40 g de carmin de indigo seguido por 8 g de dextrosa
5 anhidra. La solución fue agitada durante unos pocos minutos para maximizar la disolución del carmin de indigo. 360 g de celulosa fueron entonces agregados. El pH fue medido pero no se ajustó. El pH debería estar por encima de 9,4.

[00208] Un número grande de pequeñas bolsas fueron producidas con la
10 mitad de las cuales fueron llenadas con cerca de 0.12 ml de la formulación indicadora de 14 g/L y la otra mitad con la formulación indicadora de 20 g/L. Estas bolsas indicadoras fueron entonces colocadas en sobre bolsas separadas que contienen las bolsas multicámara de agua. La mitad de las sobre bolsas que contienen los indicadores de 14 g/L fueron esterilizados por calor usando un
15 procedimiento de esterilización por calor corto, específicamente 27 minutos de exposición a 121°C para determinar si los indicadores cambiaban de la forma oxidada (color azul) a la forma reducida (color amarillo) y la otra mitad del indicador 14 g/L fue esterilizado por calor usando un procedimiento de esterilización por calor largo, específicamente mas de 42 minutos de exposición a
20 122°C para ensayar la estabilidad de tanto el color reducido como el color oxidado. Lo mismo se llevó a cabo en las sobre bolsas que contenían los indicadores de 20 g/L.

[00209] La mitad de las muestras o cada lote fueron expuestas a oxígeno
25 mediante perforar la sobre bolsa usando una aguja calibre 21 g para crear un agujero de alfiler. Todos estos indicadores en estas mezclas expuestas se volvieron azules.

162

[00210] Todas las muestras fueron divididas y almacenadas en cuartos climáticos controlados. Uno de los cuartos fue mantenido a 25°C, y una humedad relativa de 40%, un segundo cuarto fue mantenido a 30°C, con humedad relativa de 35% y un tercer cuarto fue mantenido a 40°C con humedad relativa de 25%. Estos cuartos fueron mantenidos en estas condiciones con una tolerancia de +/- 2°C para la temperatura y +/- 5% para la humedad relativa. Las muestras mantenidas a 40°C fueron ensayadas a los 0, 2, 4 y 6 meses y las muestras en los cuartos de 25°C y 30°C fueron ensayadas a los 0, 2, 4, 6, 9, 12, 15, meses para cada condición de almacenamiento. Las muestras fueron inspeccionadas visualmente y categorizadas con la referencia más cercana Pantone® vía la guía de la fórmula Pantone®-sólido recubierto (segunda edición 2004) para cada período y a cada temperatura. En cada período de ensayo un subconjunto de las muestras almacenadas fue seleccionado para los lotes expuestos y los lotes no expuestos en cada cuarto. El indicador del lote expuesto fue examinado para determinar si el indicador todavía indicaba la presencia de oxígeno mediante mostrar un color azul. Las muestras no expuestas, fueron inicialmente examinadas para determinar si el indicador todavía indicaba la ausencia de oxígeno, luego la sobre bolsa fue perforada con al aguja calibre 21 g para permitir que el oxígeno fluya dentro del producto en la sobre bolsa y se observó que los indicadores cambiaban de color lo suficiente para mostrar la presencia de oxígeno.

[00211] En resumen, a 40°C y 6 meses todas las muestras de los indicadores de oxígeno se comportaron como se deseaba. Todas las muestras expuestas continuaron mostrando un color azulado suficiente para indicar la presencia de oxígeno. Todas las muestras no expuestas mostraron el color amarillo para indicar la ausencia de oxígeno. Cuando la sobre bolsa fue perforada, todas las muestras

163

no expuestas y ahora expuestas cambió al color azulado lo suficiente para indicar la presencia de oxígeno. Después de 6 meses el ensayo a 40°C fue concluido.

[00212] Resultados similares se encontraron en las muestras mantenidas a 25°C y 30°C a los 2, 4, 6, 9, 12, y 15 meses de intervalos. Las muestras expuestas continuaron mostrando un color indicador de la presencia de oxígeno y las muestras no expuestas continuaron mostrando un color indicador de la ausencia de oxígeno. Cuando las muestras no expuestas fueron entonces expuestas al oxígeno mediante la penetración de la sobre bolsa con una aguja, las muestras cambiaron de color para indicar la presencia de oxígeno dentro de 67 horas.

[00213] Los resultados son mostrados en las FIGURAS 16, 17 y 18. Las cuales indican que el color reducido de las unidades de oxígeno, no varió significativamente después de 6 meses de almacenamiento bajo cualquiera de las condiciones de ensayo de almacenamiento.

[00214] Después de la esterilización dos unidades por formulación por ciclo de esterilización (8 unidades en total) fueron expuestas a iluminación constante de 2000 lux con un tubo TL (tubo de luz día) durante 30 días a 25°C, usando una caja de luz. Las referencias Pantone® se muestran en la FIGURA 20 indican que las formulaciones no se deterioran por la exposición a la luz.

[00215] Un agujero de alfiler fue abierto en la sobre bolsa una aguja calibre 21 g de todas las unidades incluyendo las unidades iluminadas. Todas las unidades se volvieron azul después de la perforación dentro de 1 a 67 horas. Las referencias más cercanas Pantone® se estimaron en cada temperatura y período y los resultados para cada temperatura y período se muestran en las Figuras 21,

21, 22 que indican que color oxidado de las unidades de oxígeno, no varió significativamente después de 6 meses de almacenamiento bajo cualquiera de las condiciones de almacenamiento ensayadas.

- 5 **[00216]** De lo anterior, se puede observar que numerosas variaciones y modificaciones pueden efectuarse sin salirse del espíritu y alcance de la invención. Debe entenderse que no hay limitación con respecto al aparato específico ilustrado aquí. Por supuesto, se propone cubrir todas las variaciones por las reivindicaciones adjuntas de manera que caigan dentro del alcance de las
- 10 reivindicaciones.

165

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

5 1. Un indicador de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un contenedor médico, el indicador de oxígeno comprende:

a) más de 6 y menos de 60 g/L de carmín de índigo;

10 b) un amortiguador para ajustar el pH a un rango de aproximadamente 9.0 a aproximadamente 9.75;

c) celulosa;

d) un agente de reducción;

e) agua; y

15 f) un color de una forma oxidada del indicador de oxígeno que es distinto de un color de una forma reducida del indicador de oxígeno;

20 En donde luego de la esterilización por auto clave, el color de la forma reducida permanece distinto del color de la forma oxidada, y el color de la forma oxidada permanece distinto del color de la forma reducida durante por lo menos seis meses a 40° C.

2. El indicador de oxígeno de la reivindicación 1 en donde el carmín de índigo está presente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 g/L. El amortiguador es un amortiguador de fosfato, y el agente de reducción es un azúcar de reducción.

166

3. El indicador de oxígeno escrito de la reivindicación 2 en donde el carmín de índigo está presente de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L, el amortiguador es pirofosfato tetrasodio, y el agente de reducción es dextrosa.

5

4. El indicador de oxígeno de la reivindicación 3 que incluye adicionalmente celulosa en donde el pirofosfato tetrasodio está presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 g/L y la dextrosa está presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L.

10

5. El indicador de oxígeno de la reivindicación 4 en donde el pirofosfato tetrasodio está presente de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/L, la dextrosa está presente de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4 g/L de dextrosa y la celulosa es una celulosa insoluble en agua presente en aproximadamente 180 g/L.

15

6. El indicador de oxígeno de la reivindicación 5 que incluye adicionalmente un paquete permeable al oxígeno que aloja una cantidad del indicador de oxígeno en donde el indicador de oxígeno incluye aproximadamente 14 g/L del carmín de índigo, aproximadamente 60 g/L de pirofosfato tetrasodio, aproximadamente 2.5 g/L de dextrosa, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua y agua.

20

7. El indicador de oxígeno de la reivindicación 5 que incluye adicionalmente un paquete permeable al oxígeno que aloja una cantidad del indicador de oxígeno, el indicador de oxígeno que incluye aproximadamente 20 g/L de carmín de índigo, aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio, aproximadamente 4 g/L de dextrosa, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua y agua.

25

8. El indicador de oxígeno de la reivindicación 7 en donde el paquete permeable al oxígeno se adhiere a un contenedor de múltiples cámaras que tiene barreras frágiles que separan las múltiples cámaras, cada cámara aloja un componente de una formulación nutricional para pacientes de flujo restringido en donde uno de los componentes incluye cisteína.

9. Un paquete indicador de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un contenedor médico, el paquete que indica oxígeno comprende:

10

a) un indicador de oxígeno que incluye:

i) un color oxidado y un color reducido, el color oxidado es distinto del color reducido;

ii) más de 6 y menos de aproximadamente 40 g/L de carmín de índigo;

iii) un amortiguador;

15 iv) un agente de reducción;

v) celulosa; y

vi) agua;

20 en donde luego de esterilización por auto clave el color reducido permanece sustancialmente y visualmente sin cambio y el color oxidado permanece sustancialmente y visualmente sin cambio después de por lo menos seis meses a 40° C.

10. El paquete indicador de oxígeno de la reivindicación 9 en donde el carmín de índigo está presente de aproximadamente 9 a aproximadamente 30 g/L, el amortiguador es un amortiguador de fosfato, el agente de reducción es un azúcar de reducción, y el ligador es celulosa.

Resumen

Se proporciona un indicador de oxígeno para revelar la presencia de oxígeno en un contenedor que aloja una formulación médica. El indicador se puede formular con componentes que parecen seguros para uso con productos médicos. Un indicador de oxígeno preferido puede soportar esterilización por calor y almacenamiento prolongado y pueden suministrar un cambio de color marcado y distinto para indicar la presencia de oxígeno. Preferidamente, el indicador se puede fabricar en su forma oxidada y reducida luego de esterilización con vapor. Adicionalmente, el color de la forma reducida y el color de la forma oxidada no deben decolorarse o cambiar significativamente durante almacenamiento. Más aún, una vez ha ocurrido un cambio de color que indica la presencia de oxígeno, el color oxidado preferidamente permanece sustancialmente sin cambio visualmente al observador aún después de almacenamiento prolongado. El indicador de oxígeno se puede alojar en un paquete o bolsa polimérica que tiene una



15 porción transparente para ver el color del indicador. ■

130

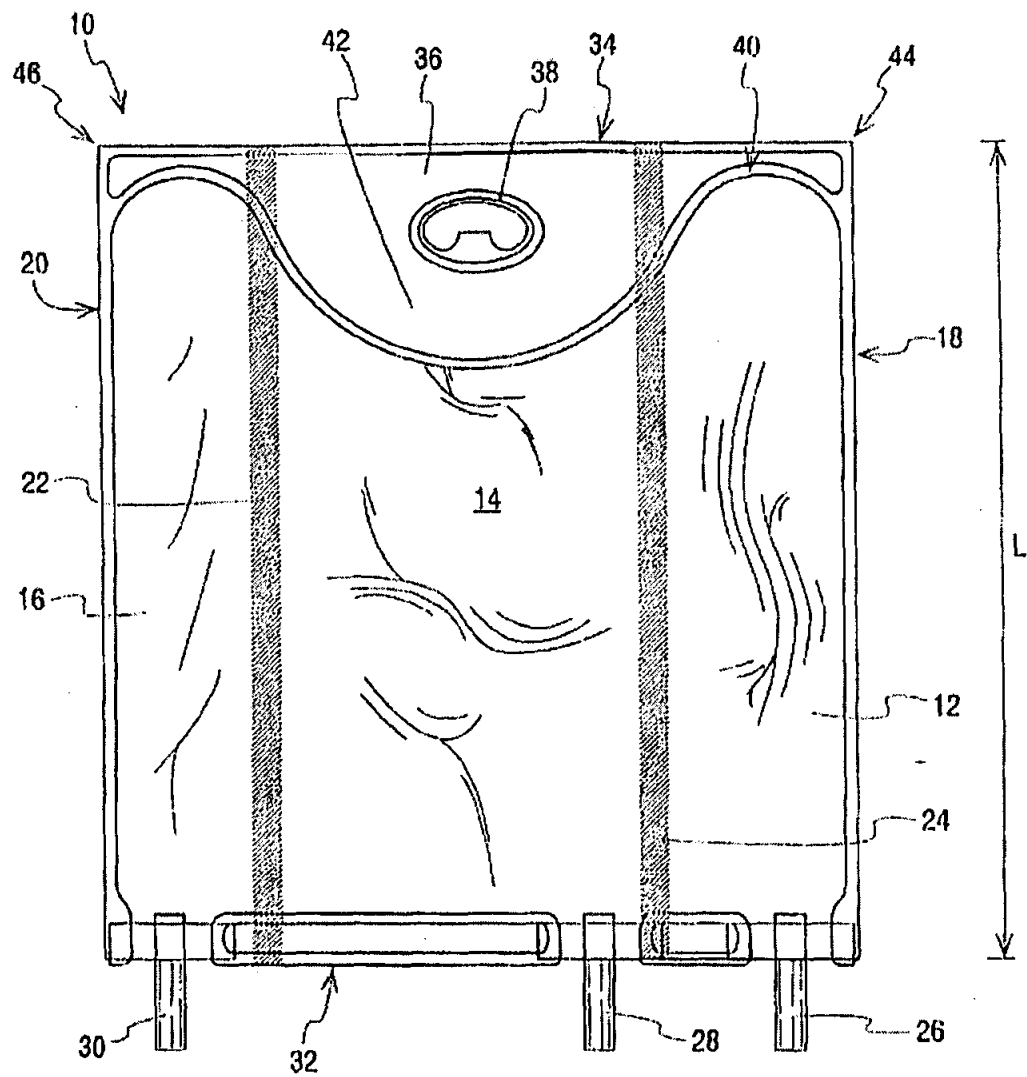


Fig. 1

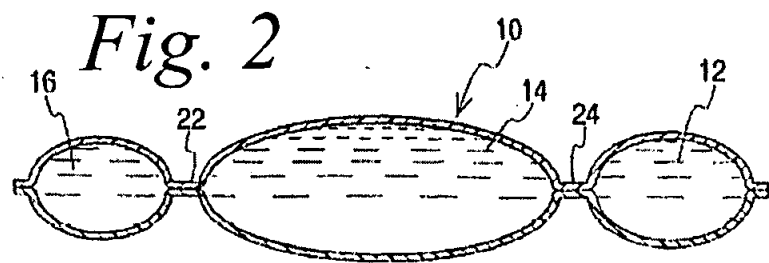


Fig. 2

Fig. 3

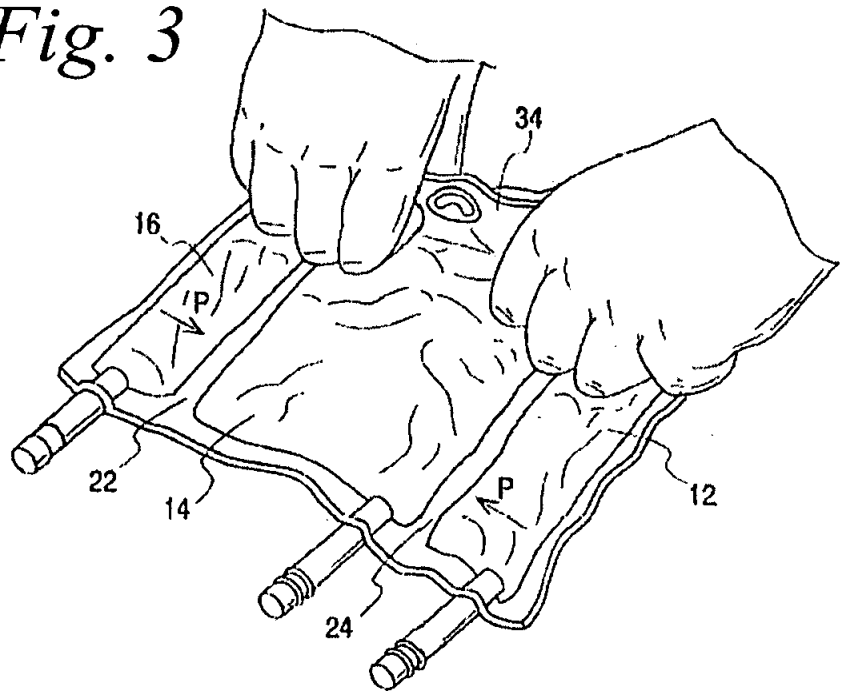
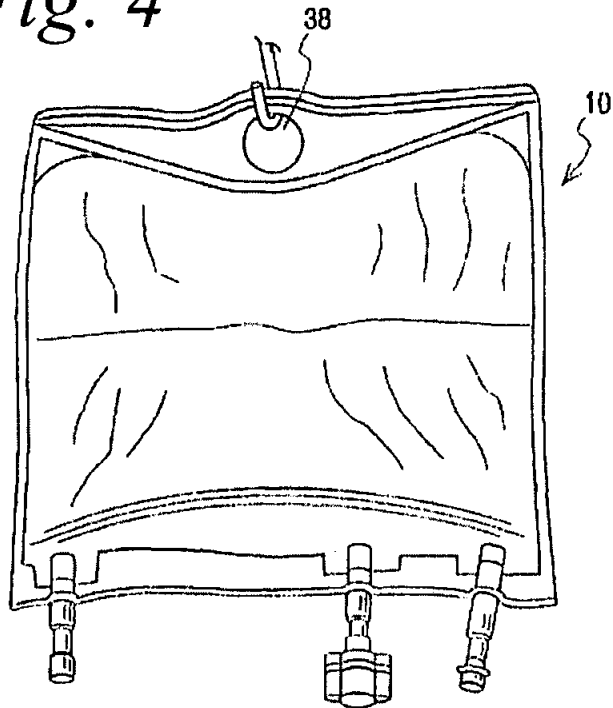


Fig. 4



177

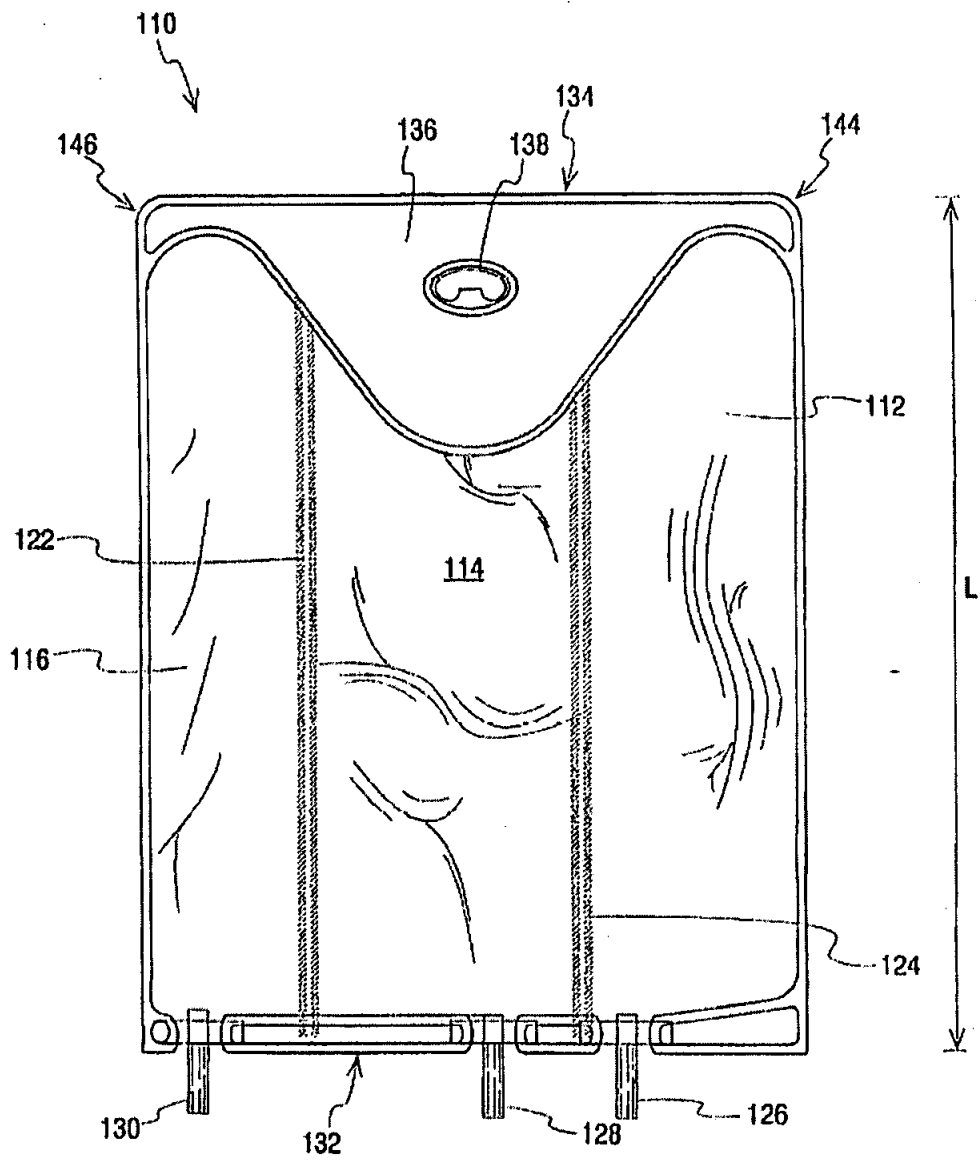


Fig. 5

173

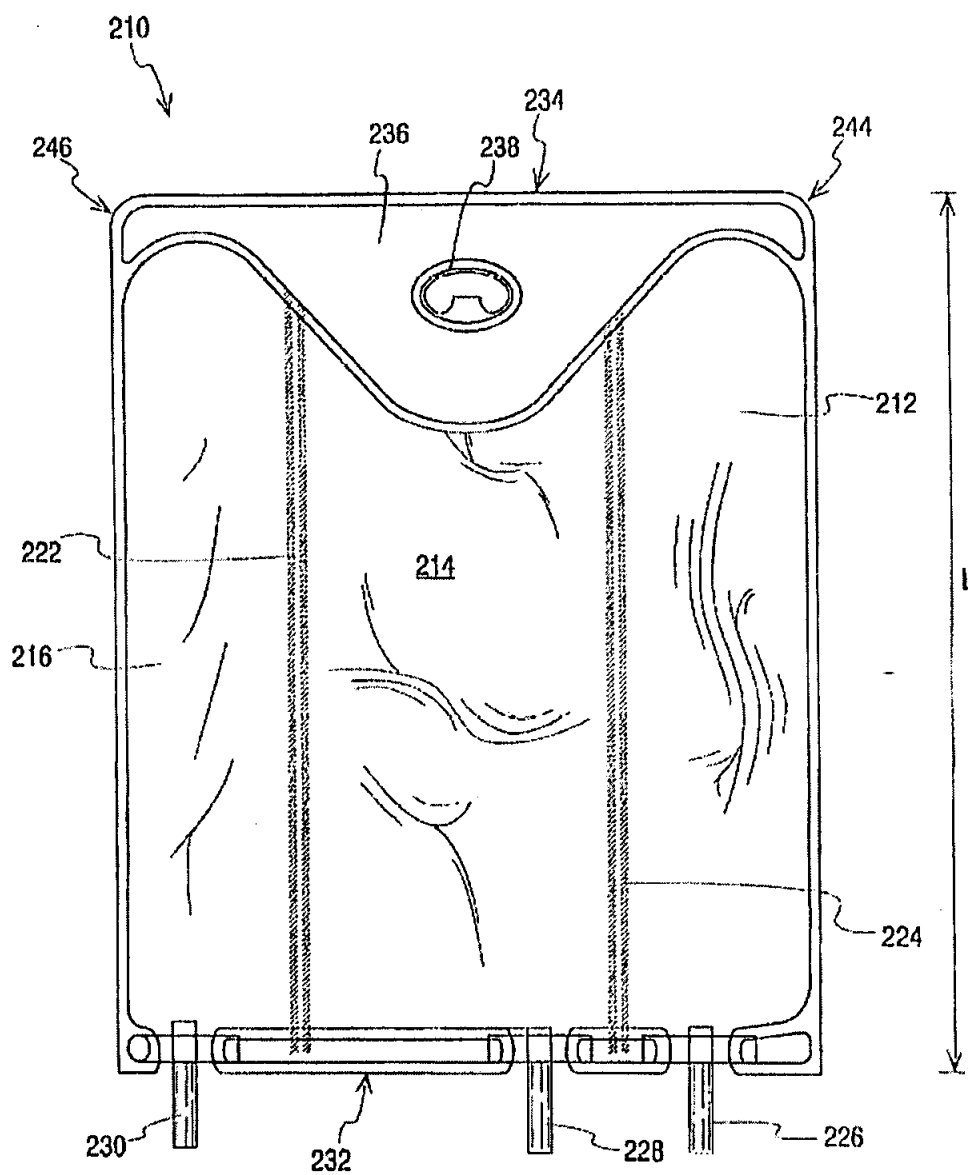


Fig. 6

174

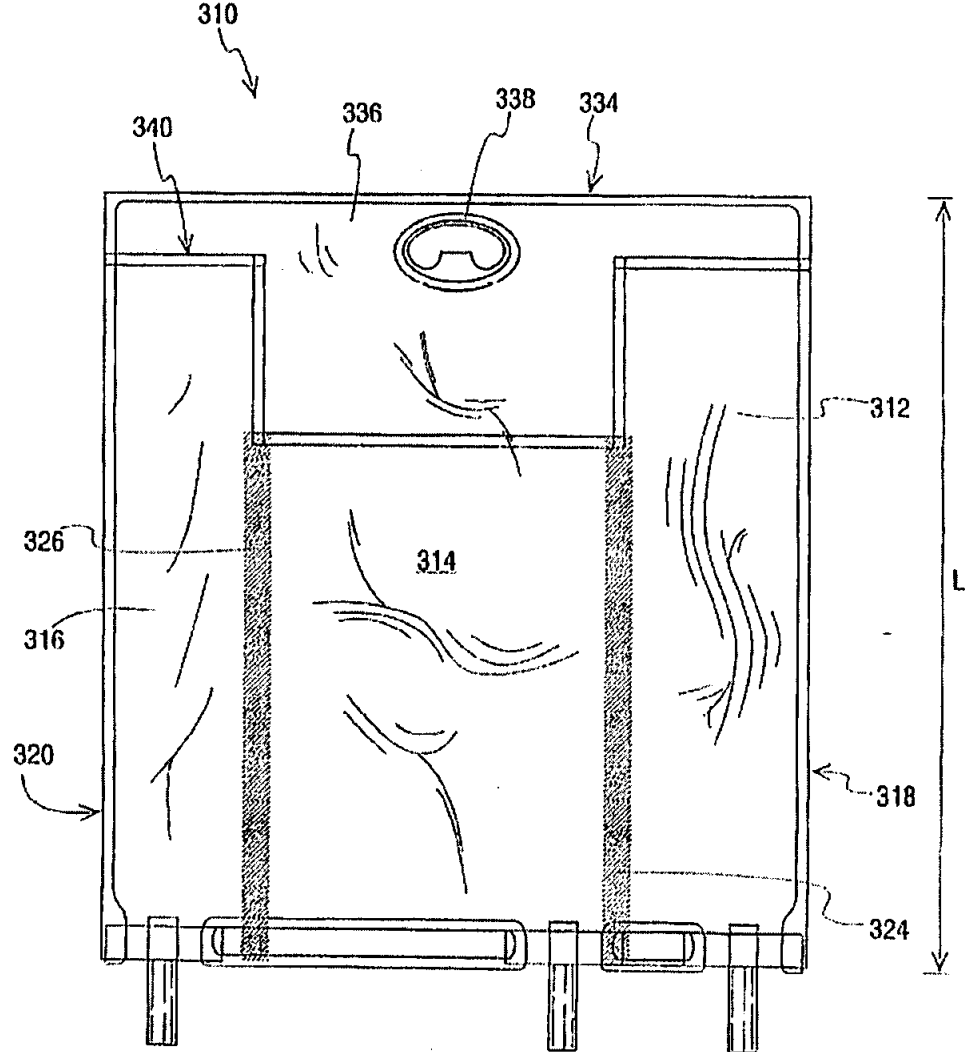


Fig. 7

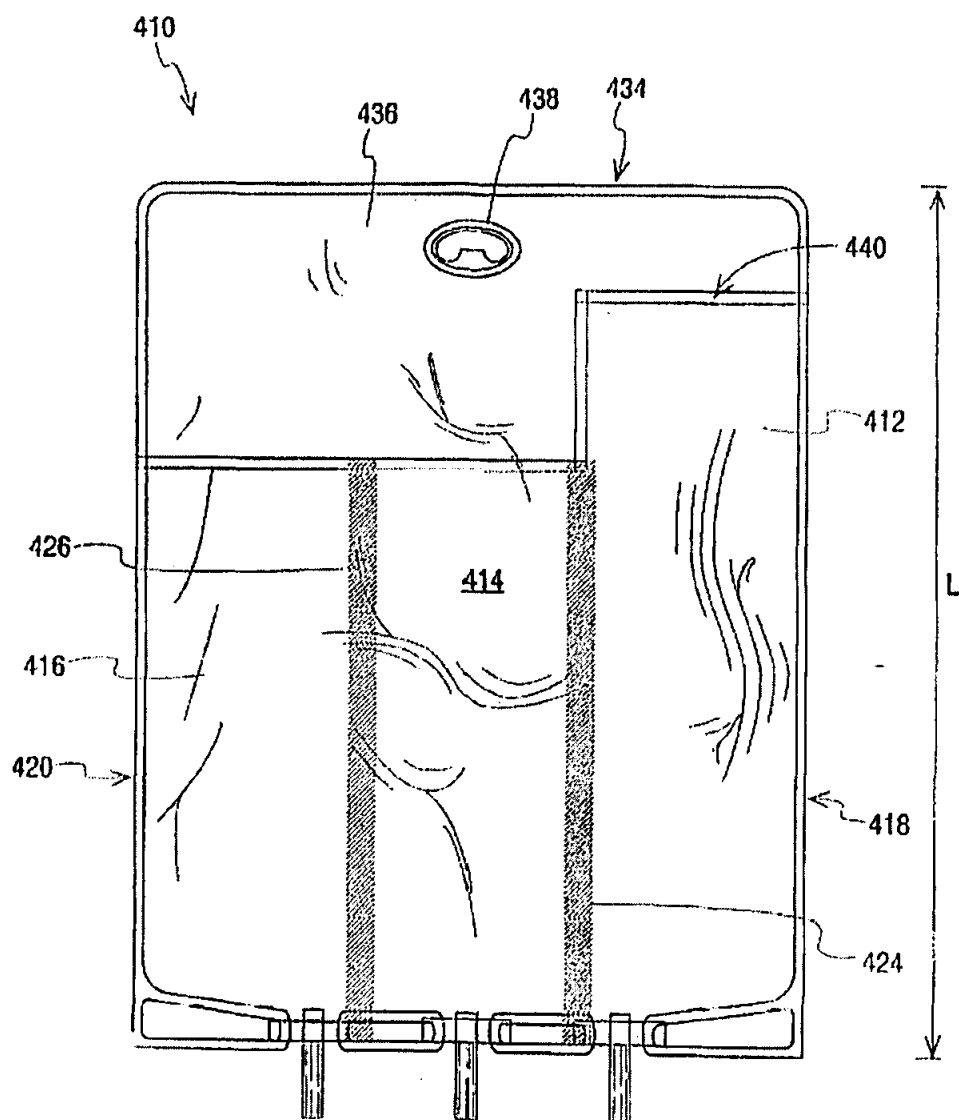


Fig. 8

176

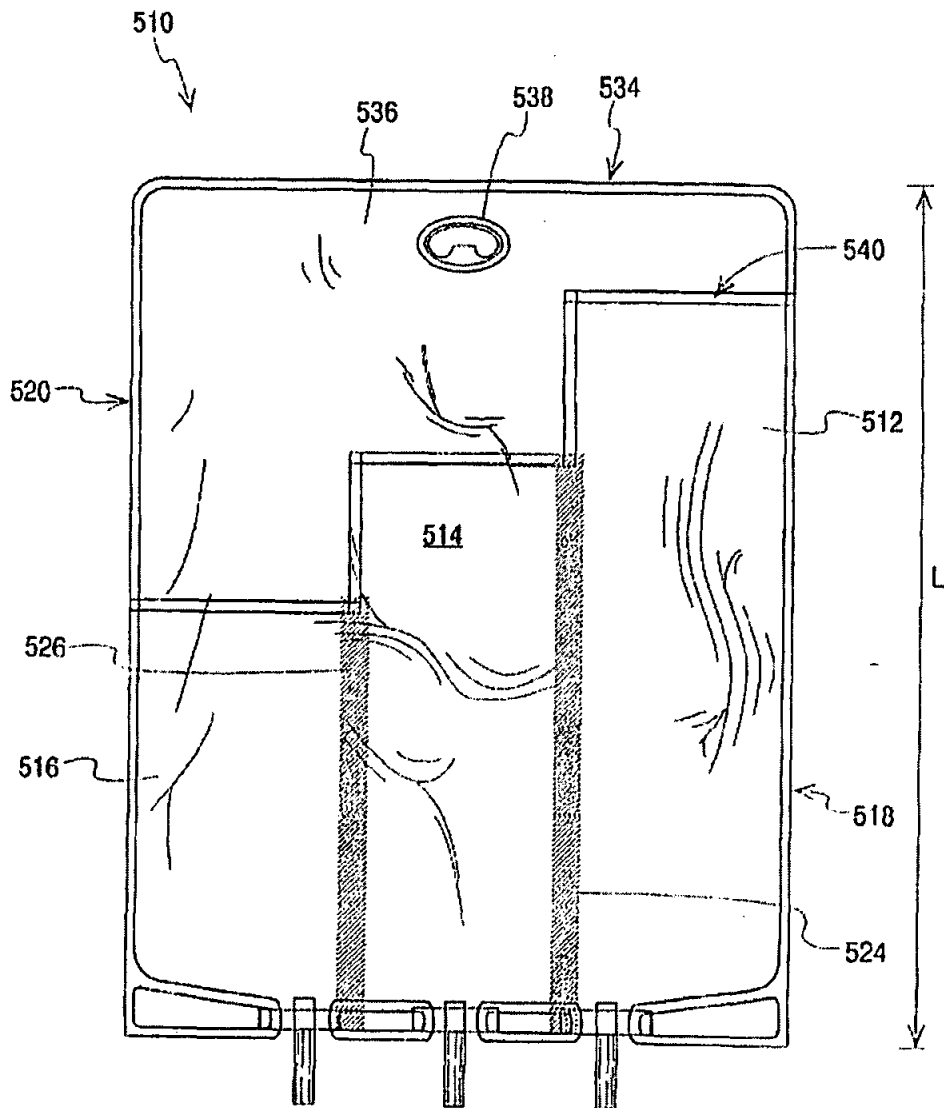


Fig. 9

177

Fig. 10

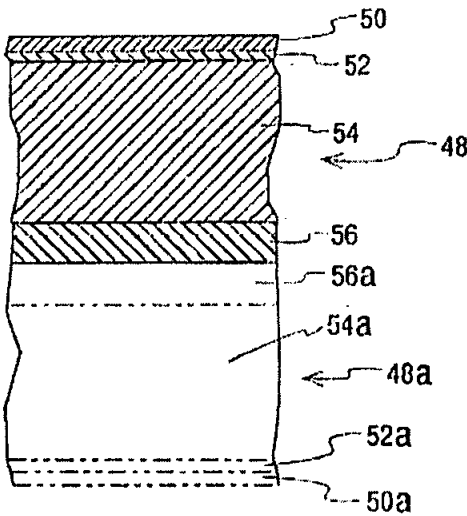
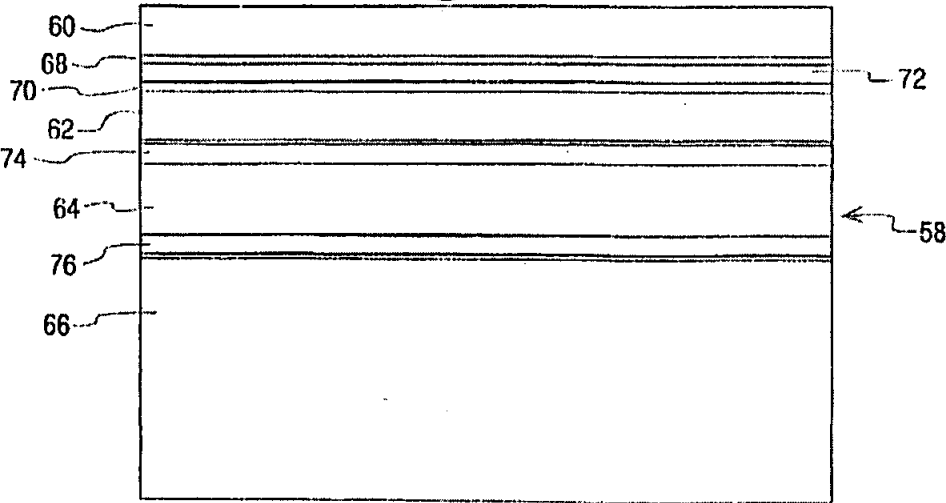


Fig. 11



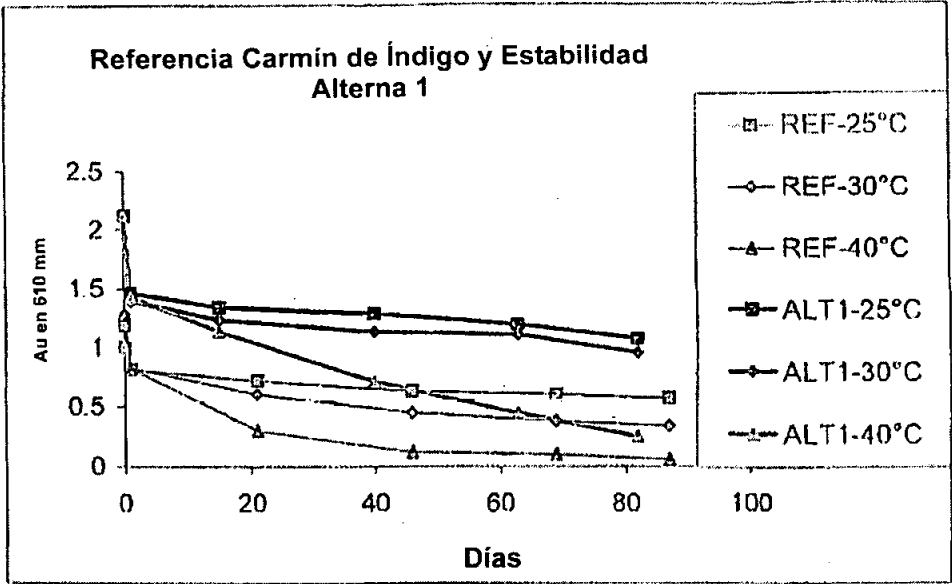


Fig. 12

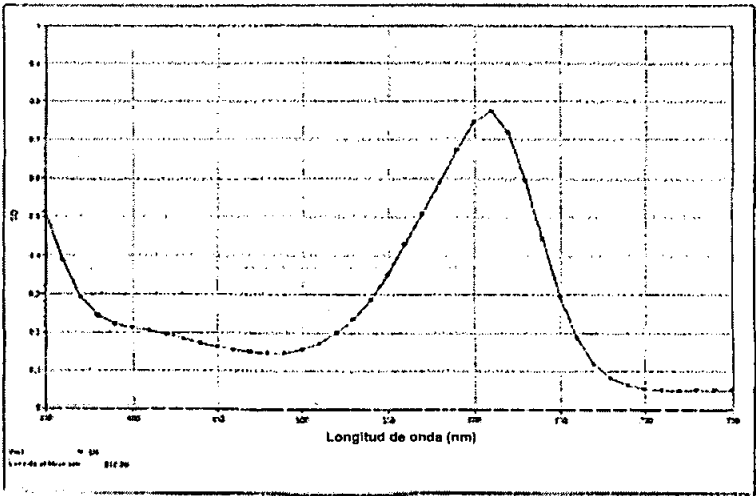


Fig. 13

179

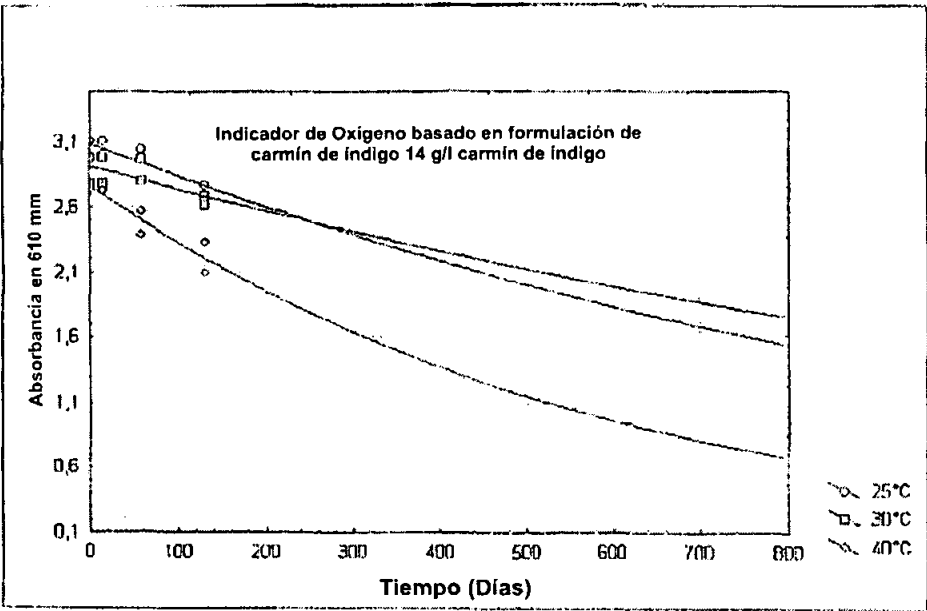


Fig. 14

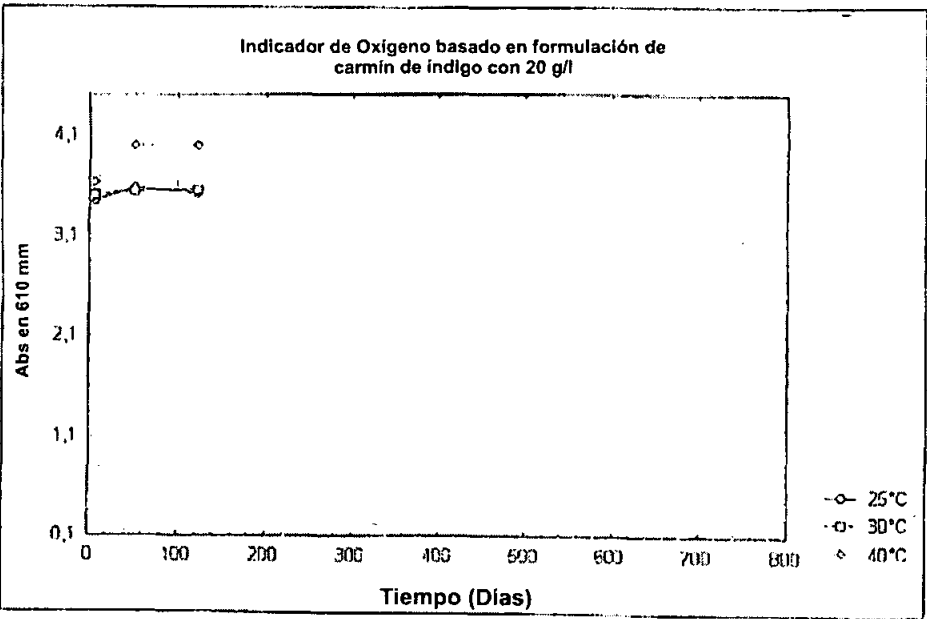


Fig. 15

180

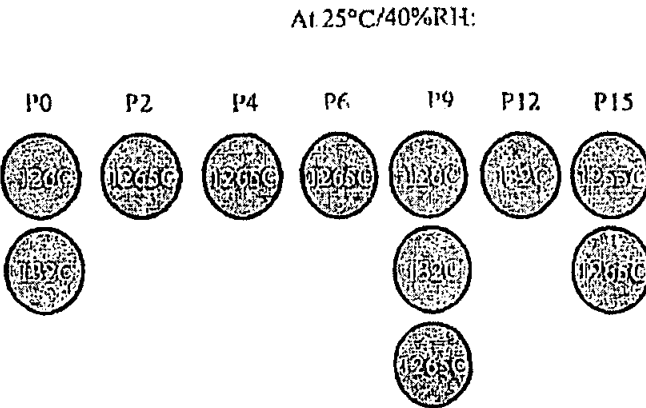


Fig. 16

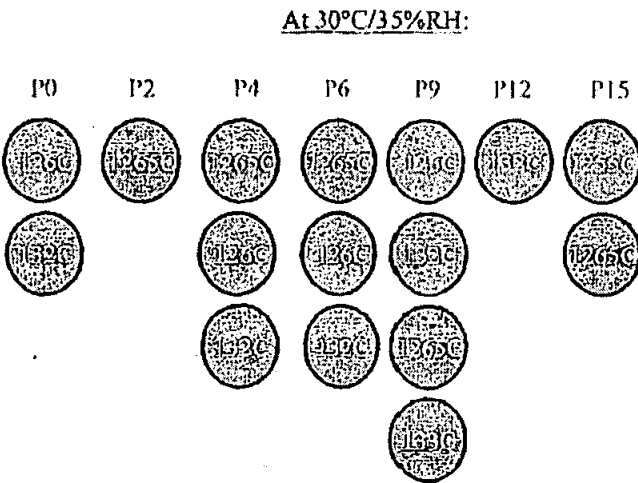


Fig. 17

(8)

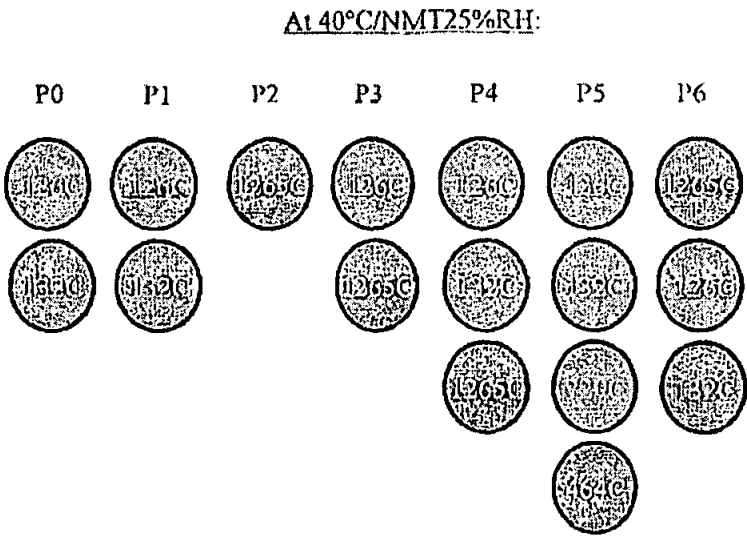


Fig. 18



Fig. 19

582

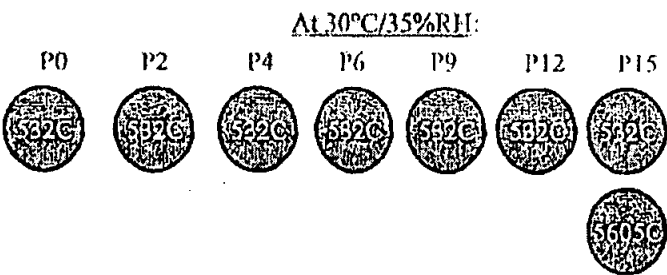
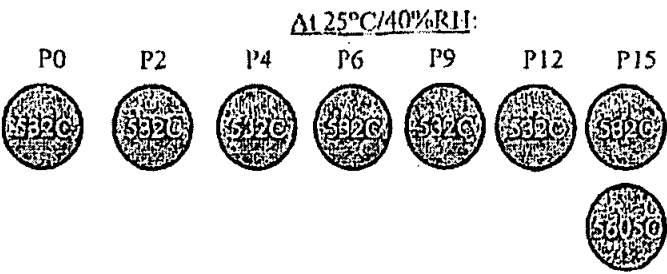


Fig. 21

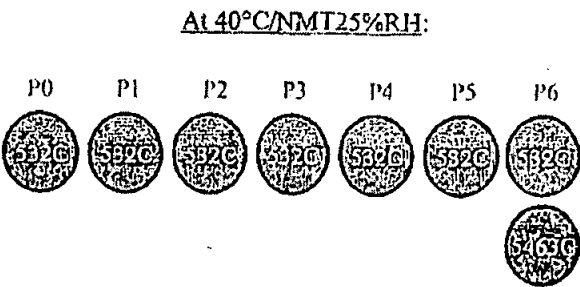


Fig. 22

ATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference SMNU-6221 CIP C	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/030051	International filing date (day/month/year) 02/08/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 02/08/2005
Applicant BAXTER INTERNATIONAL INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

184

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2006/030051

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61J1/00 G01N31/22		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61J G01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 169 811 A (MITSUBISHI GAS CHEMICAL CO) 2 October 1979 (1979-10-02) column 2, lines 25-30 column 4 column 5, lines 4-32 column 5, lines 10-44	1-10
Y	US 2005/049157 A1 (MACDONALD JOHN GAVIN [US] ET AL) 3 March 2005 (2005-03-03) paragraph [0005] paragraphs [0016] - [0021] paragraph [0028] paragraphs [0037], [0038]	1-10
Y	US 6 561 008 B1 (MULHOLLAND LINDSAY [CA] ET AL) 13 May 2003 (2003-05-13) column 1, line 41 - column 2, line 44 claims 1-12	1-10
----- -/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 March 2007		Date of mailing of the international search report 19/03/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Michalitsch, Richard

85

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/030051

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/080595 A (UNIV STRATHCLYDE [GB]; MILLS ANDREW [GB]; LEE SOO-KEUN [KR]) 23 September 2004 (2004-09-23) page 4, line 10 - page 5, line 13 page 10, line 21 - page 11, line 23 page 1, lines 10-16 page 19, lines 5-14 table 1 page 32, lines 11-15; example 5 -----	1-10
Y	DE 27 42 875 A1 (MERCK PATENT GMBH) 5 April 1979 (1979-04-05) page 3, lines 26-30 page 4 example 1 claims 1-4 -----	1-10

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	A61J 001/000	
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	BAXTER INTERNATIONAL INC. Y BAXTER HEALTHCARE S.A.	
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País	
		60/704,555		02/08/2005		US	
					(72) Inventor(es)	JEAN-LUC TROUILLY Y OTROS	
					(74) Apoderado:	EMILIO FERRERO	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 02/03/2008					(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					Fecha:	08/02/2007
	Fecha de presentación de la solicitud: 02/08/2006					N° publicación:	WO 2007/01661 A3
	No. de solicitud PCT/US2006/030051						
(54) Titulo: INDICADOR DE OXIGENO PARA USO EN PRODUCTOS MEDICOS							

Reivindicación(es):

1. Un indicador de oxígeno para detectar la presencia de oxígeno en un contenedor médico, el indicador de oxígeno comprende:

- a) más de 6 y menos de 60 g/L de carmín de índigo;
- b) un amortiguador para ajustar el pH a un rango de aproximadamente 9.0 a aproximadamente 9.75;
- c) celulosa;
- d) un agente de reducción;
- e) agua; y
- f) un color de una forma oxidada del indicador de oxígeno que es distinto de un color de una forma reducida del indicador de oxígeno;

En donde luego de la esterilización por auto clave, el color de la forma reducida permanece distinto del color de la forma oxidada, y el color de la forma oxidada permanece distinto del color de la forma reducida durante por lo menos seis meses a 40° C.

2. El indicador de oxígeno de la reivindicación 1 en donde el carmín de índigo está presente de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 g/L. El amortiguador es un amortiguador de fosfato, y el agente de reducción es un azúcar de reducción.

3. El indicador de oxígeno escrito de la reivindicación 2 en donde el carmín de índigo está presente de aproximadamente 14 a aproximadamente 20 g/L, el amortiguador es pirofosfato tetrasodio, y el agente de reducción es dextrosa.

4. El indicador de oxígeno de la reivindicación 3 que incluye adicionalmente celulosa en donde el pirofosfato tetrasodio está presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 g/L y la dextrosa está presente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 g/L.

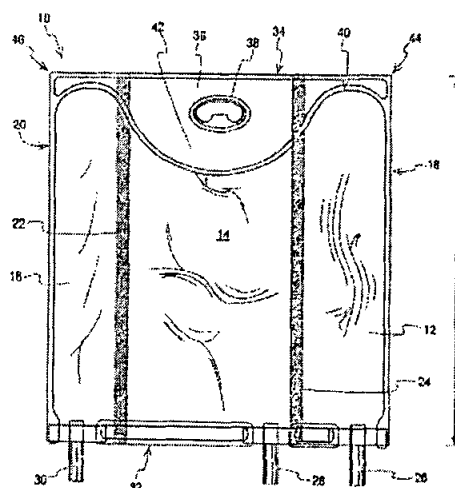
5. El indicador de oxígeno de la reivindicación 4 en donde el pirofosfato tetrasodio está presente de aproximadamente 60 a aproximadamente 75 g/L, la dextrosa está presente de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 4

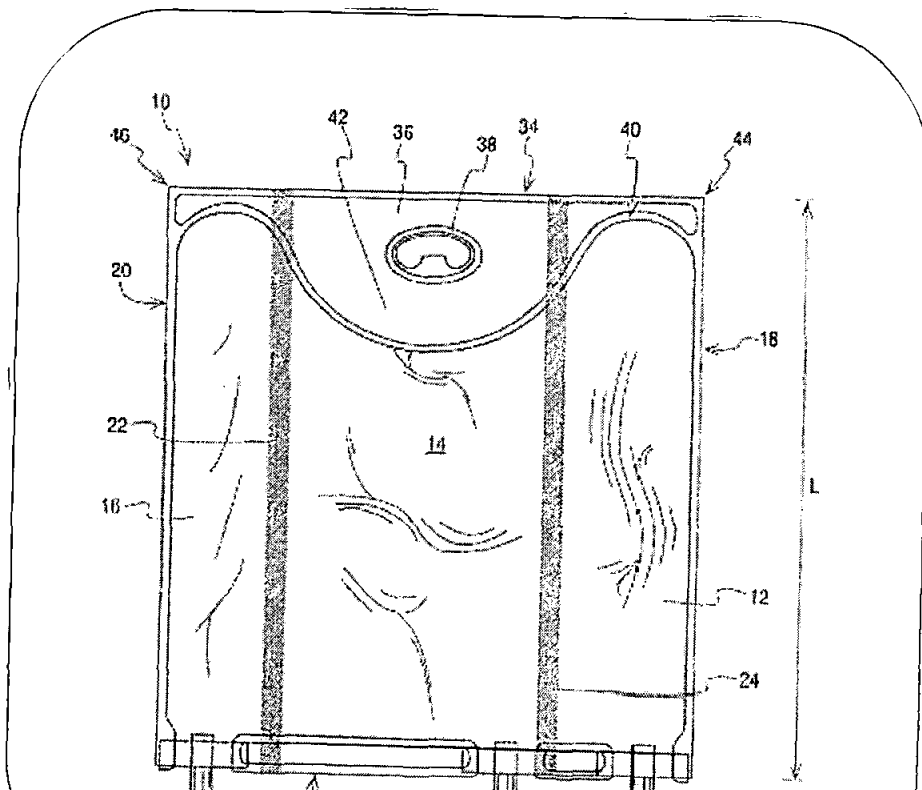
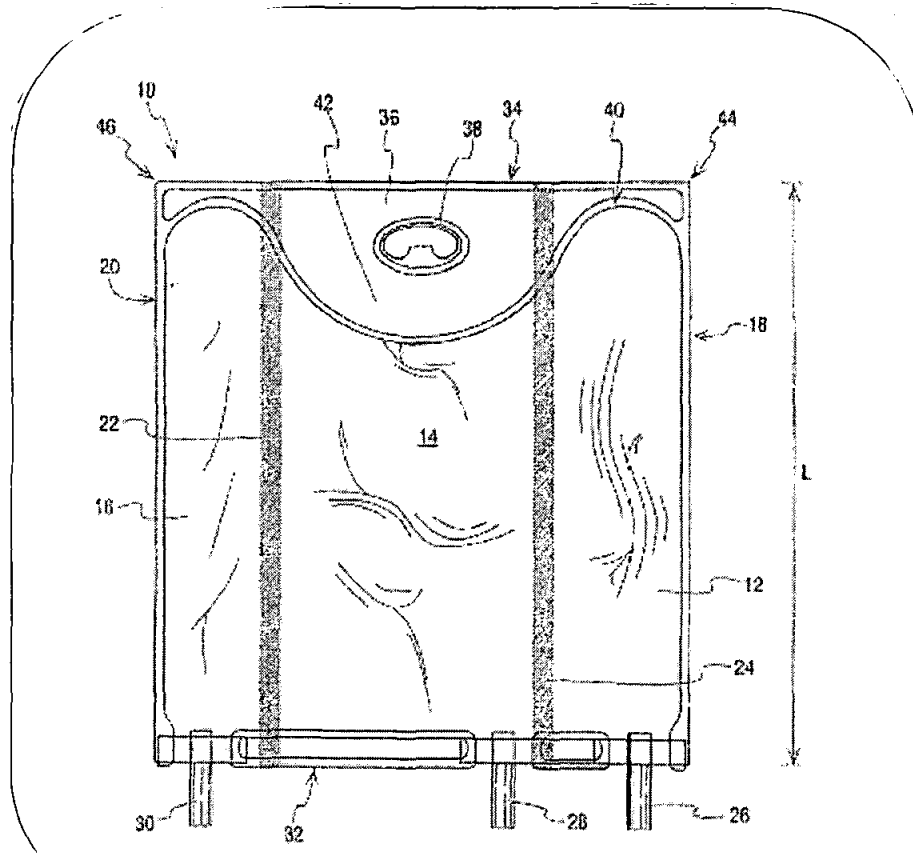
g/L de dextrosa y la celulosa es una celulosa insoluble en agua presente en aproximadamente 180 g/L.

6. El indicador de oxígeno de la reivindicación 5 que incluye adicionalmente un paquete permeable al oxígeno que aloja una cantidad del indicador de oxígeno en donde el indicador de oxígeno incluye aproximadamente 14 g/L del carmín de índigo, aproximadamente 60 g/L de pirofosfato tetrasodio, aproximadamente 2.5 g/L de dextrosa, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua y agua.

7. El indicador de oxígeno de la reivindicación 5 que incluye adicionalmente un paquete permeable al oxígeno que aloja una cantidad del indicador de oxígeno, el indicador de oxígeno que incluye aproximadamente 20 g/L de carmín de índigo, aproximadamente 75 g/L de pirofosfato tetrasodio, aproximadamente 4 g/L de dextrosa, aproximadamente 180 g/L de celulosa insoluble en agua y agua.

8. El indicador de oxígeno de la reivindicación 7 en donde el paquete permeable al oxígeno se adhiere a un contenedor de múltiples cámaras que tiene barreras frágiles que separan las múltiples cámaras, cada cámara aloja un componente de una formulación nutricional para pacientes de flujo restringido en donde uno de los componentes incluye cisteína.





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-021889- -00000-0000

Fecha: 2008-02-29 17:29:42 Dep. 2020 NUECREACION!
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 189

SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Claudia M. Nava Cortés
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

191

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
BAXTER INTERNATIONAL INC.
BAXTER HEALTHCARE S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	8 21889
	Solicitud internacional	PCT/US2006/030051
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

4645

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 04 ABR. 2008
jfernand