

COMPOSICIONES PARA PROPORCIONAR NUTRICIÓN PARENTERAL A PACIENTES PEDIÁTRICOS

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a composiciones para su uso en la provisión de nutrición parenteral a pacientes pediátricos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La nutrición parenteral es un componente esencial en el tratamiento de los pacientes pediátricos, cuando la alimentación oral o enteral no sea suficiente para
15 satisfacer las necesidades nutricionales o sea imposible por otras razones, por ejemplo, en bebés prematuros, en pacientes pediátricos con síndrome del intestino corto, o en pacientes pediátricos sometidos a cirugía abdominal, quimioterapia o trasplante de médula ósea.

20 Las composiciones convencionales para proporcionar nutrición parenteral a adultos que comprenden soluciones de aminoácidos, soluciones de glucosa y emulsiones de lípidos, comprendidas en bolsas de 3 cámaras, están ampliamente disponibles en el mercado. Sin embargo, este no es el caso de los niños cuyas necesidades nutricionales difieren claramente de las necesidades nutricionales de
25 los adultos. Igualmente, las necesidades nutricionales de los niños varían según su peso y edad. Por este motivo, la nutrición parenteral para pacientes pediátricos a menudo se prescribe y se prepara individualmente. Esta práctica tiene desventajas, por ejemplo, existe el riesgo de cometer errores individuales en el cálculo de las necesidades nutricionales, errores de preparación o desconocimiento de
30 determinadas incompatibilidades químicas en los componentes que deben administrarse.

Por ende, existe la necesidad de composiciones para su uso en la provisión de nutrición parenteral a pacientes pediátricos que comprendan una solución de
35 glucosa, una solución de aminoácidos y una emulsión de lípidos convenientemente proporcionadas en bolsas de 3 cámaras listas para usar.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición para su uso en la provisión de nutrición parenteral a un paciente pediátrico, en donde la composición
5 está comprendida en una bolsa de 3 cámaras y comprende

- (i) en la primera cámara una solución de glucosa que proporciona 14-22 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa,
- 10 (ii) en la segunda cámara una solución de aminoácidos que proporciona 6,3-6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8-10 % en peso de L-alanina, el 6-9 % en peso de L-arginina, el 0,5-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3-5 % en peso de L-histidina, el 4-8 % en peso de L-isoleucina, el 10-13 % en peso de L-leucina, el 8-11 % en peso de L-lisina, el 2-4 % en peso de L-metionina, el 3-
15 5 % en peso de L-fenilalanina, el 3-10 % en peso de L-prolina, el 4-8 % en peso de L-serina, el 0,3-0,7 % en peso de taurina, el 3-6 % en peso de L-treonina, el 1,8-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5-9 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los
20 aminoácidos, y
- (iii) en la tercera cámara una emulsión de lípidos que proporciona 20-22 g de lípidos por 100 ml de la emulsión de lípidos y que comprende el 14-19 % en peso de ácido caprílico, el 10-14 % en peso de ácido cáprico, el 24-29 % en
25 peso de ácido oleico, el 16-21 % en peso de ácido linoleico, el 1,5-3,5 % en peso de ácido eicosapentaenoico y el 2-3 % en peso de ácido docosahexaenoico basado en el peso total de los lípidos, en donde los ácidos grasos están presentes en una forma unida a triglicéridos,
- 30 en donde el contenido de las 3 cámaras se mezcla antes de administrar la composición por vía intravenosa al paciente pediátrico,

en donde la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos están comprendidas en la composición y se administran al paciente pediátrico en
35 una proporción en volumen de 4,6-7,1: 2,9-6,1: 1, y

en donde la composición se administra a una dosis de 30-140 ml por kg de peso corporal al día.

La composición de acuerdo con la presente invención se administra por vía parenteral, preferentemente intravenosa, después de haber mezclado el contenido de las 3 cámaras. La mezcla, que se administra por vía parenteral, preferentemente intravenosa, tiene una osmolaridad no superior a 1000 mOsmol/kg, preferentemente no superior a 950 mOsmol/kg, más preferentemente no superior a 920 mOsmol/kg. Preferentemente, la osmolaridad de la mezcla es de entre 800 y 1000 mOsmol/kg, más preferentemente entre 800 y 950 mOsmol/kg, lo más preferentemente entre 820 y 920 mOsmol/kg, por ejemplo, entre 830 y 850 mOsmol/kg, entre 880 y 900 mOsmol/kg, entre 850 y 870 mOsmol/kg, o entre 800 y 920 mOsmol/kg.

El pH de la mezcla es de entre 5 y 8, preferentemente entre 5,5 y 7,5, más preferentemente entre 6,0 y 7,4.

La emulsión de lípidos

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una emulsión de lípidos. La emulsión de lípidos es una emulsión de aceite en agua y comprende del 20 al 22 % en peso de una fase oleosa basada en el peso total de la emulsión.

La fase oleosa

La fase oleosa comprende el 14-19 % en peso de ácido caprílico, el 10-14 % en peso de ácido cáprico, el 24-29 % en peso de ácido oleico, el 16-21 % en peso de ácido linoleico, el 1,5-3,5 % en peso de ácido eicosapentaenoico y el 2-3 % en peso de ácido docosahexaenoico basado en el peso total de los lípidos, en donde los ácidos grasos están presentes en una forma unida a triglicéridos.

En este contexto debe entenderse que la fase oleosa (y la emulsión de lípidos) puede comprender cantidades menores de ácidos grasos no esterificados, estando las cantidades menores dentro de los límites de la farmacopea. Preferentemente, en el contexto de la presente invención, la emulsión de lípidos

comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención, la cantidad total de ácidos grasos no esterificados no excede los 2,8 g, más preferentemente 2,2 g, por litro de emulsión de lípidos.

5 Preferentemente, la fase oleosa comprende aceite de soja, aceite de oliva, aceite de pescado y triglicéridos de cadena media.

Más preferentemente, la fase oleosa comprende el 30 % en peso de aceite de soja, el 30 % en peso de triglicéridos de cadena media, el 25 % en peso de aceite
10 de oliva y el 15 % en peso de aceite de pescado basado en el peso total de la fase oleosa.

La expresión "aceite de pescado" se refiere a "aceite de pescado purificado" y a "aceite de pescado purificado rico en ácidos grasos omega-3", este último según
15 la Farmacopea Europea 6.0 que comprende al menos el 9 % (p/p) del ácido graso omega-3 ácido docosahexaenoico (DHA) y al menos el 13 % (p/p) del ácido graso omega-3 ácido eicosapentaenoico (EPA) expresados como triglicéridos. Los aceites de pescado están disponibles en el mercado.

20 En el contexto de la presente divulgación, la expresión "aceite de pescado" también se refiere a extractos de aceite de pescado que pueden estar además enriquecidos o degradados, respectivamente, en determinados ácidos grasos. Estos extractos de aceite de pescado están disponibles en el mercado, por ejemplo, comercializados por Solutex S.L.

25

La expresión "triglicéridos de cadena media" (MCT o *medium chain triglycerides*) se refiere a triglicéridos de ácidos grasos que tienen una longitud de 6 a 12 átomos de carbono, que incluyen ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico y ácido láurico. Los MCT están disponibles en el mercado.

30

El tamaño de las gotitas

Como la emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención es una emulsión de aceite en agua, la fase continua es
35 acuosa y comprende gotitas de aceite. Estas gotitas de aceite se estabilizan en la fase acuosa mediante al menos un emulsionante y, opcionalmente, otros aditivos.

El tamaño de las gotitas de aceite depende de la composición cualitativa y cuantitativa de la emulsión y de su preparación.

5 Las gotitas de aceite de la emulsión tienen preferentemente un diámetro medio (basado en el volumen) de 130 a 450 nm, preferentemente de 150 a 400 nm, más preferentemente de 180 a 350 nm, cuando se mide directamente tras la esterilización utilizando un dispositivo Mastersizer 3000 (Malvern) según el capítulo <729> de la USP (Farmacopea de Estados Unidos).

10 El valor de PFAT₅

Según la USP, en una emulsión de aceite en agua para administración parenteral el porcentaje de grasa que reside en las gotitas de aceite de más de 5 µm de diámetro (valor PFAT₅) no debe exceder el 0,05 %.

15

Cuando una emulsión para administración parenteral se mezcla con una solución de aminoácidos y/o una solución de glucosa antes de su administración, el valor de PFAT₅ debe permanecer inferior al 0,05 % durante al menos 24 horas, preferentemente durante al menos 48 horas, después de que la emulsión se haya
20 mezclado con la solución de aminoácidos y/o la solución de glucosa.

El valor de PFAT₅ se mide de acuerdo con uno de los métodos según el capítulo <729> de la USP.

25 La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención tiene un valor de PFAT₅ inferior al 0,05 %, preferentemente inferior al 0,04 %, más preferentemente inferior al 0,3 %. El valor de PFAT₅ permanece inferior al 0,05 %, preferentemente inferior al 0,04 %, más preferentemente inferior al 0,03 %, durante la vida útil de la emulsión. La vida útil de
30 la emulsión es preferentemente de al menos 1 año, más preferentemente de al menos 1,5 años, más preferentemente de al menos 2 años, cuando se almacena a una temperatura de 5 °C a 25 °C y una humedad relativa del 40 al 60 %.

El valor de PFAT₅ de la emulsión de lípidos comprendida en las
35 composiciones de acuerdo con la presente invención permanece inferior al 0,05 % durante al menos 24 horas, preferentemente durante al menos 48 horas, después

de haberla mezclado con la solución de aminoácidos y/o la solución de glucosa comprendidas en la composición de acuerdo con la presente invención.

El emulsionante

5

La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención comprende al menos un emulsionante farmacéuticamente aceptable. El término "emulsionante" se refiere a compuestos que estabilizan la composición reduciendo la tensión interfacial entre la fase oleosa y la fase acuosa y que normalmente comprenden al menos un grupo hidrófobo y al menos un grupo hidrófilo. Estos emulsionantes (que también se pueden denominar tensioactivos) se usan preferentemente en cantidades eficaces para proporcionar, opcionalmente junto con otros tensioactivos presentes, una distribución estable y uniforme de la fase oleosa en la fase acuosa.

15

El al menos un emulsionante comprende al menos un fosfolípido. En el sentido de la presente divulgación, el término "fosfolípido" se refiere a fosfolípidos naturales o sintéticos que pueden estar refinados adecuadamente. Fosfolípidos adecuados incluyen, pero sin limitación, fosfolípidos derivados del maíz, la soja, el huevo u otro origen animal, o mezclas de estos. Los fosfolípidos normalmente comprenden mezclas de diglicéridos de ácidos grasos unidos al éster de colina del ácido fosfórico y pueden contener diferentes cantidades de otros compuestos dependiendo del método de aislamiento. Normalmente, los fosfolípidos comerciales son una mezcla de fosfátidos insolubles en acetona. Preferentemente, los fosfolípidos se obtienen a partir de huevo u otro origen animal, o de semillas, incluidas la soja y el maíz, usando métodos bien conocidos en la técnica. Los fosfolípidos obtenidos de la soja se denominan en el presente documento fosfolípidos de soja. Los fosfolípidos obtenidos del huevo se denominan en el presente documento fosfolípidos de huevo.

30

La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención comprende fosfolípidos como emulsionante, más preferentemente los fosfolípidos se seleccionan entre el grupo que consiste en fosfolípidos de huevo, fosfolípidos de soja y mezclas de estos, lo más preferentemente los fosfolípidos son fosfolípidos de huevo.

35

Estos emulsionantes están disponibles en el mercado.

Preferentemente, el emulsionante se utiliza en una cantidad del 0,5 al 5 % (p/v), más preferentemente del 0,5 al 3 % (p/v), lo más preferentemente del 1,0 al 2,0 % (p/v) basado en el volumen total de la emulsión.

El cotensioactivo

La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención puede comprender además un cotensioactivo farmacéuticamente aceptable.

Un cotensioactivo es una molécula anfifílica, es decir, una molécula que contiene grupos hidrófilos y lipófilos. Habitualmente, un cotensioactivo se acumula sustancialmente con el emulsionante en la capa interfacial. El valor del equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) se utiliza como una medida de la proporción de grupos hidrófilos y lipófilos presentes en un tensioactivo o cotensioactivo, respectivamente. Preferentemente, se usa un cotensioactivo con un valor de HLB muy bajo (por tanto, con una afinidad relativamente alta por el aceite) junto con un emulsionante con un HLB alto para modificar el HLB global del sistema. A diferencia del emulsionante, el cotensioactivo puede no ser capaz de formar estructuras autoasociadas, como micelas, por sí mismo. Varios tipos de moléculas, que incluyen emulsionantes no iónicos, alcoholes, aminas y ácidos, pueden actuar como cotensioactivos en un sistema dado. El cotensioactivo se suele utilizar en una cantidad menor que la del emulsionante. Además de modificar el valor del HLB global del sistema, el cotensioactivo tiene el efecto de reducir aún más la tensión interfacial y aumentar la fluidez de la interfaz. Los cotensioactivos también pueden ajustar la curvatura de la película interfacial dividiéndola entre las colas de las cadenas del emulsionante, permitiendo una mayor penetración del aceite entre las colas del emulsionante.

Preferentemente, el cotensioactivo es un ácido graso de cadena larga libre o una sal de este, preferentemente un ácido graso insaturado libre o una sal de este, preferentemente un ácido graso omega-9 o una sal de este, más preferentemente un ácido graso omega-9 monoinsaturado o una sal de este, más preferentemente ácido oleico u oleato de sodio.

La cantidad total de cotensioactivo está preferentemente en el intervalo del 0,01 % al 1 %, más preferentemente en el intervalo del 0,02 % al 0,5 %, más preferentemente en el intervalo del 0,02 % al 0,2 % basado en el volumen total de la emulsión (p/v).

5

El agente de tonicidad

La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos un agente de tonicidad farmacéuticamente aceptable. Los agentes de tonicidad se usan para conferir tonicidad. Los agentes de tonicidad se pueden seleccionar entre el grupo que consiste en cloruro sódico, manitol, lactosa, dextrosa, sorbitol, glicerol y mezclas de estos. Preferentemente, el agente de tonicidad es glicerol.

Preferentemente, la cantidad total de agentes de tonicidad está en el intervalo del 0,1 a 10 %, más preferentemente del 1 % al 5 %, más preferentemente del 1 % al 4 %, más preferentemente del 1 % al 3 %, más preferentemente del 1,5 % al 2,8 %, y aún más preferentemente del 2,0 % al 2,5 % basado en el volumen total de la emulsión (p/v).

20

En caso de que el agente de tonicidad sea glicerol, la cantidad preferente es del 2,0 % al 2,8 %, la cantidad más preferente es del 2,1 % al 2,6 % basado en el volumen total de la emulsión (p/v).

Preferentemente, la emulsión de lípidos tiene una osmolalidad en el intervalo de 200 a 400 mOsmol/kg, más preferentemente entre 250 y 350 mOsmol/kg, lo más preferentemente entre 250 y 300 mOsmol/kg.

El antioxidante

30

La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos un antioxidante farmacéuticamente aceptable.

Un antioxidante puede ser cualquier compuesto farmacéuticamente aceptable que tenga actividad antioxidante, por ejemplo, el antioxidante se puede

seleccionar entre el grupo que consiste en metasulfito de sodio, bisulfito de sodio, sulfito de sodio, tiosulfato de sodio, tioglicerol, tiosorbitol, ácido tioglicólico, clorhidrato de cisteína, N-acetilcisteína, ácido cítrico, alfa-tocoferol, beta-tocoferol, gamma-tocoferol, delta-tocoferol, tocotrienoles, formas solubles de la vitamina E, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), *t*-butilhidroquinona (TBHQ), monotioglicerol, galato de propilo, histidina, enzimas tales como la superóxido dismutasa, catalasa, selenio glutatión peroxidasa, hidroperóxido de fosfolípidos y glutatión peroxidasa, coenzima Q10, carotenoides, quinonas, bioflavonoides, polifenoles, bilirrubina, ácido ascórbico, ácido isoascórbico, ácido úrico, proteínas de unión a metales, palmitato de ácido ascórbico y sus mezclas.

El al menos un antioxidante se selecciona particularmente entre el grupo que consiste en alfa tocoferol, beta tocoferol, gamma tocoferol, delta tocoferol, tocotrienoles, ácido ascórbico, y una mezcla de dos o más de estos. Preferentemente, el antioxidante es alfa tocoferol o una mezcla de alfa tocoferol, beta tocoferol y gamma tocoferol.

Si están presentes, la cantidad total de agentes con actividad antioxidante está preferentemente en el intervalo del 0,01 % al 0,05 %, más preferentemente del 0,01 % al 0,04 %, más preferentemente del 0,01 % al 0,03 %, y aún más preferentemente del 0,015 % al 0,025 % basado en el volumen total de la emulsión (p/v).

El agente de ajuste del Ph

El pH de la emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención se puede ajustar añadiendo soluciones de ácidos o bases convencionalmente conocidos tales como HCl y NaOH o utilizando tampones, tales como tampones de fosfato.

El pH final de la emulsión está preferentemente en el intervalo de 7,0 a 10,0, más preferentemente entre 7,5 y 9,5, lo más preferentemente entre 7,5 y 9,0.

Preferentemente, el pH de las emulsiones de aceite en agua elaboradas de acuerdo con el proceso de la presente invención se ajusta usando una solución de NaOH.

El conservante

La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención puede comprender además un conservante farmacéuticamente
5 aceptable.

Como conservantes son adecuados el ácido 4-hidroxibenzoico así como sales y ésteres de este, ácido sórbico, así como sales y derivados de este, tiomersal, clorbutanol, clorhexidina y sales de esta, sales de fenilmercurio, *p*-clorocresol, ácido
10 etilendiaminotetraacético y sales de este, fenoxietanol o mezclas de estos.

Normalmente, el conservante se usa en concentraciones entre el 0,001 y el 2,0 % en peso basado en el peso total de la emulsión.

15 Preferentemente, el conservante es ácido etilendiaminotetraacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Cuando el conservante es ácido etilendiaminotetraacético o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se usa preferentemente en una
20 concentración del 0,05 al 0,8 % en peso, preferentemente del 0,1 al 0,7 % en peso, basado en el peso total de la emulsión.

Preparación de la emulsión de lípidos

25 La emulsión de lípidos comprendida en las composiciones de acuerdo con la presente invención se elabora mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

- (a) proporcionar una fase oleosa que comprende el 14-19 % en peso de ácido caprílico, el 10-14 % en peso de ácido cáprico, el 24-29 % en peso de ácido oleico, el 16-21 % en peso de ácido linoleico, el 1,5-3,5 % en peso de ácido eicosapentaenoico y el 2-3 % en peso de ácido docosahexaenoico basado en el peso total de los lípidos, en donde los ácidos grasos están presentes en una forma unida a triglicéridos,
- (b) proporcionar una fase acuosa 1 que comprende agua,
- 35 (c) obtener una preemulsión mezclando la fase oleosa proporcionada en la etapa a) con la fase acuosa 1 proporcionada en la etapa b),

- (d) obtener una primera emulsión homogeneizando la preemulsión obtenida en la etapa c),
- (e) proporcionar una fase acuosa 2 que comprende agua,
- (f) obtener la emulsión de aceite en agua mezclando la primera emulsión obtenida en la etapa d) con la fase acuosa 2 proporcionada en la etapa e) y
- (g) esterilizar la emulsión de aceite en agua obtenida en la etapa f) y llenar un envase adecuado con ella antes o después de la esterilización.

Etapas a: proporcionar la fase oleosa

10

La etapa a) se lleva a cabo preferentemente mezclando el aceite o los aceites y opcionalmente un antioxidante farmacéuticamente aceptable y/o un cotensioactivo farmacéuticamente aceptable. Esta etapa se lleva a cabo preferentemente mezclando, por ejemplo, con un dispositivo un Ultra-Turrax, por ejemplo, a 5000 rpm, por ejemplo, durante 5 minutos, a una temperatura de 55 a 85 °C, por ejemplo, de 60 a 70 °C, hasta obtener una fase homogénea y clara.

En particular, debe entenderse que se puede añadir el al menos un emulsionante farmacéuticamente aceptable en la etapa a) o en la etapa b).

20

Preferentemente, cuando el emulsionante se añade en la etapa a), el emulsionante se añade después de que la fase oleosa se haya calentado a una temperatura de 55 a 85 °C.

Etapas b - proporcionar la fase acuosa 1

La etapa b) se lleva a cabo preferentemente proporcionando agua para inyección y opcionalmente añadiendo un agente de tonicidad farmacéuticamente aceptable y/o un cotensioactivo farmacéuticamente aceptable y/o un conservante farmacéuticamente aceptable.

Opcionalmente, el pH de la fase acuosa 1 se ajusta a 8,5-10,0, preferentemente de 9,0 a 10,0.

A continuación se calienta la fase acuosa hasta una temperatura de 55 a 85 °C, por ejemplo, de 60 a 70 °C.

En particular, debe entenderse que se puede añadir el al menos un emulsionante farmacéuticamente aceptable en la etapa a) o en la etapa b).

Preferentemente, cuando el emulsionante se añade en la etapa b), el emulsionante se añade después de que la fase acuosa se haya calentado a una temperatura de 55 a 85 °C.

Etapas c - obtener la preemulsión

En la etapa c) la fase oleosa proporcionada en la etapa a) se mezcla con la fase acuosa 1 proporcionada en la etapa b) formando así una preemulsión. La mezcla se puede llevar a cabo mediante cualquier método conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, con un dispositivo un Ultra-Turrax, por ejemplo, durante 5 a 15 minutos, por ejemplo, durante 10 a 12 minutos a, por ejemplo, 5000 a 15.000 rpm, por ejemplo, a 10.000 rpm.

Preferentemente, la fase oleosa se añade a la fase acuosa o viceversa a una temperatura en el intervalo de 55 a 85 °C, por ejemplo, a una temperatura entre 60 y 70 °C.

Opcionalmente, el pH de la preemulsión se puede ajustar a un pH en el intervalo de 8,5 a 10,0, preferentemente a un pH de 9,0 a 10,0.

Opcionalmente, se añade agua para inyección para compensar la posible pérdida de agua durante el procesamiento de la preemulsión.

La concentración de la fase oleosa en la preemulsión obtenida en la etapa c) y en la primera emulsión obtenida en la etapa d) es mayor que la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f). Esto se debe a que en la etapa f) la primera emulsión obtenida en la etapa d) se diluye con la fase acuosa 2 proporcionada en la etapa e).

Preferentemente, la concentración de la fase oleosa en las etapas c) y d) es al menos el 130 % de la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f), por ejemplo, del 130 % al 330 % de la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f).

Más preferentemente, la concentración de la fase oleosa en las etapas c) y d) es al menos el 150 % de la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f), por ejemplo, del 150 % al 330 % de la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f).

5

Lo más preferentemente, la concentración de la fase oleosa en las etapas c) y d) es al menos el 180 % de la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f), por ejemplo, del 180 % al 330 %, del 180 % al 300 % o del 180 % al 250 % de la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f).

10

En una realización particularmente preferente, la concentración de la fase oleosa en las etapas c) y d) es el 200 % de la concentración de la fase oleosa en la emulsión obtenida en la etapa f).

15

Etapas d - obtener la primera emulsión

En la etapa d) se homogeneiza la preemulsión obtenida en la etapa c), por ejemplo, con un homogeneizador de alta presión o un dispersor de chorro a contracorriente, preferentemente a una temperatura de 40 a 80 °C, más preferentemente a una temperatura de 50 a 75 °C, lo más preferentemente a una temperatura de 60 a 70 °C.

20

Opcionalmente, en la etapa d) el pH se ajusta a valores entre 8,5 y 10,0, preferentemente a valores entre 9,0 y 10,0.

25

Etapas e - proporcionar la fase acuosa 2

La etapa e) se lleva a cabo preferentemente proporcionando agua para inyección y opcionalmente añadiendo un agente de tonicidad farmacéuticamente aceptable y/o un cotensioactivo farmacéuticamente aceptable y/o un conservante farmacéuticamente aceptable.

30

Opcionalmente, el pH de la fase acuosa 2 se ajusta a un valor de 8,5 a 10,0, preferentemente de 9,0 a 10,0.

35

Etapas f - obtener la emulsión

En la etapa f), la primera emulsión obtenida en la etapa d) se mezcla con la cantidad apropiada de fase acuosa 2 proporcionada en la etapa e) para obtener la emulsión de aceite en agua con una concentración deseada de fase oleosa del 20 al 22 % en peso basado en el peso total de la emulsión.

Preferentemente, la primera emulsión obtenida en la etapa d) se enfría a una temperatura de 20 a 40 °C antes de mezclarla con la fase acuosa 2.

Opcionalmente, se ajusta el pH de la emulsión a un valor de 8,5 a 10,0, preferentemente de 9,0 a 10,0.

Etapas g: esterilizar la emulsión

En la etapa g) la emulsión de aceite en agua obtenida en la etapa f) se esteriliza adicionalmente para asegurar su idoneidad para administración parenteral.

La esterilización se puede llevar a cabo mediante cualquier método apropiado conocido por el experto en la materia.

Preferentemente, la esterilización se lleva a cabo con un autoclave, preferentemente a una temperatura en el intervalo de 119 a 122 °C, más preferentemente a una temperatura de aproximadamente 121 °C, preferentemente durante un periodo de 1 minuto a 30 minutos, preferentemente durante un periodo de 10 a 15 minutos.

La solución de glucosa

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una solución de glucosa que comprende 14-22 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

En una realización preferente, la solución de glucosa comprende 17,5-18,4 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa. En una realización particularmente

preferente, la solución de glucosa comprende 18,2 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

5 En otra realización preferente, la solución de glucosa comprende 19,5-19,7 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa. En otra realización particularmente preferente, la solución de glucosa comprende 19,6 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

10 En otra realización preferente adicional, la solución de glucosa comprende 21-22 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa. En otra realización particularmente preferente adicional, la solución de glucosa comprende 21,6 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

15 Preferentemente, cuando el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro de uno o dos días de edad, la solución de glucosa comprende 21-22 g, preferentemente 21,6 g, de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

20 Preferentemente, cuando el paciente pediátrico es un bebé de entre 3 y 28 días de edad, la solución de glucosa comprende 19,5-19,7 g, preferentemente 19,6 g, de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

25 Preferentemente, cuando el paciente pediátrico tiene entre 27 días y 18 años de edad, la solución de glucosa comprende 17,5-18,4 g, preferentemente 18,2 g, de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

La solución de glucosa tiene preferentemente un pH de 3 a 7, por ejemplo, de 3,2 a 6,5 o de 4,0 a 6,5 y el pH se puede ajustar, por ejemplo, añadiendo una solución de NaOH.

30 La solución de glucosa tiene una osmolaridad de 800 a 1300 mOsmol/kg, preferentemente de 850 a 1250 mOsmol/kg, más preferentemente de 900 a 1200 mOsmol/kg, por ejemplo, de 1200 mOsmol/kg, de 1100 mOsmol/kg o de 1000 mOsmol/kg.

35 **La solución de aminoácidos**

Las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g, preferentemente de 6,4 a 6,7 g, más preferentemente de 6,5 a 6,6 g, de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos.

5

La solución de aminoácidos comprende el 8-10 % en peso de L-alanina, el 6-9 % en peso de L-arginina, el 0,5-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3-5 % en peso de L-histidina, el 4-8 % en peso de L-isoleucina, el 10-13 % en peso de L-leucina, el 8-11 % en peso de L-lisina, el 2-4 % en peso de L-metionina, el 3-5 % en peso de L-fenilalanina, el 3-10 % en peso de L-prolina, el 4-8 % en peso de L-serina, el 0,3-0,7 % en peso de taurina, el 3-6 % en peso de L-treonina, el 1,8-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5-9 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos.

Preferentemente, la solución de aminoácidos comprende el 8,0-9,7 % en peso de L-alanina, el 6,2-8,4 % en peso de L-arginina, el 0,5-1,9 % en peso de cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3,2-4,8 % en peso de L-histidina, el 4,7-8,0 % en peso de L-isoleucina, el 10,0-13,0 % en peso de L-leucina, el 8,5-11,0 % en peso de L-lisina, el 1,9-3,2 % en peso de L-metionina, el 3,7-4,2 % en peso de L-fenilalanina, el 3,0-9,7 % en peso de L-prolina, el 4,0-7,7 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 3,7-5,5 % en peso de L-treonina, el 2,0-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5,5-9,0 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos.

Más preferentemente, la solución de aminoácidos y comprende el 9-10 % en peso de L-alanina, el 5,5-7,0 % en peso de L-arginina, el 1-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 2,5-4,0 % en peso de glicina, el 2,5-4,0 % en peso de L-histidina, el 4,0-5,5 % en peso de L-isoleucina, el 10,0-11,5 % en peso de L-leucina, el 8-9 % en peso de L-lisina, el 1,5-2,5 % en peso de L-metionina, el 3,5-5,0 % en peso de L-fenilalanina, el 8-9 % en peso de L-prolina, el 5,0-6,5 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 5-6 % en peso de L-treonina, el 1,9-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,5-1,0 % en peso de L-tirosina, el 7-8 % en peso de L-valina, el 5,5-7,0 % en peso de ácido aspártico y el 10,0-11,7 % en peso de ácido glutámico, basado en el peso total de los aminoácidos.

35

En una realización particularmente preferente, la solución de aminoácidos

proporciona 6,5 g, preferentemente 6,53 g, de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y comprende el 9,65 % en peso de L-alanina, el 6,28 % de L-arginina, el 6,28 % en peso de ácido L-aspártico, el 1,53 % en peso de L-cisteína/L-cistina, el 10,87 % de ácido L-glutámico, el 3,22 % en peso de glicina, el 3,22 % en peso de L-histidina, el 4,75 % en peso de L-isoleucina, el 10,72 % en peso de L-leucina, el 8,58 % en peso de L-lisina, el 1,99 % en peso de L-metionina, el 4,14 % en peso de L-fenilalanina, el 8,58 % en peso de L-prolina, el 5,82 % en peso de L-serina, el 0,46 % en peso de taurina, el 5,51 % en peso de L-treonina, el 2,14 % en peso de L-triptófano, el 0,77 % en peso de L-tirosina y el 5,51 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos.

Preferentemente, cuando el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro de 1 día o 2 días de edad, la solución de aminoácidos no comprende además electrolitos.

Preferentemente, el pH de la solución de aminoácidos es de entre 4,5 y 6,0, más preferentemente entre 4,8 y 5,8, lo más preferentemente entre 5,0 y 5,4. Se puede ajustar, por ejemplo, añadiendo una solución de ácido acético.

Preferentemente, la osmolaridad de la solución de aminoácidos es de entre 420 y 600 mOsmol/kg, más preferentemente entre 480 y 580 mOsmol/kg, lo más preferentemente entre 500 y 540 mOsmol/kg.

En algunas realizaciones, la solución de aminoácidos puede comprender además electrolitos.

En determinadas realizaciones, la solución de aminoácidos comprende además Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ y fosfato.

En realizaciones preferentes, la solución de aminoácidos comprende 20-31 mmol de Ca^{2+} , 3-6 mmol de Mg^{2+} , 51-58 mmol de Na^+ , 46-53 mmol de K^+ , 46-53 mmol de Cl^- , 0-16 mmol de acetato, 20-27 mmol de fosfato y 0-6 mmol de sulfato por litro de solución de aminoácidos.

Preferentemente, cuando el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro de entre 3 y 28 días de edad, la solución de aminoácidos

comprende además 30 mmol de Ca^{2+} , 4 mmol de Mg^{2+} , 52 mmol de Na^+ , 47 mmol de K^+ , 47 mmol Cl^- y 26 mmol de fosfato por litro de solución de aminoácidos.

5 Preferentemente, cuando el paciente pediátrico tiene entre 27 días y 18 años de edad, la solución de aminoácidos comprende además 21 mmol de Ca^{2+} , 5 mmol de Mg^{2+} , 57 mmol de Na^+ , 52 mmol de K^+ , 52 mmol de Cl^- y 21 mmol de fosfato por litro de solución de aminoácidos.

10 Cuando la solución de aminoácidos comprende además electrolitos, la osmolaridad es de entre 500 y 900 mOsmol/kg, preferentemente entre 600 y 900 mOsmol/kg, más preferentemente entre 700 y 900 mOsmol/kg, por ejemplo, entre 870 y 890 mOsmol/kg.

15 **Administración**

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se usan para proporcionar nutrición parenteral. Por ende, están adaptadas para administración parenteral. Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la presente invención se administran por vía intravenosa, en una vena periférica o en una vena central.

20 Las composiciones para administración parenteral deben ser estériles, sin pirógenos, bien toleradas, sin impurezas de partículas y estables durante su almacenamiento. Su pH debe ser lo más próximo posible al pH de la sangre.

25 **La dosificación**

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se usan para proporcionar nutrición parenteral a pacientes pediátricos.

30 Se administran en dosis de 30-140 ml por kg de peso corporal al día, en donde la relación en volumen entre la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos es de 4,6-7,1: 2,9-6,1: 1.

35 Cuando el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro, las composiciones se administran a una dosis de 70-80 ml por kg de peso corporal al día el día 1 después del nacimiento y a una dosis de 90-100 ml por

kg de peso corporal al día el día 2 después del nacimiento, en donde la relación en volumen entre la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos es de 6,8-7,0: 5,9-6,1:1, preferentemente de 6,9:6,0:1.

5 Por ende, cuando el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro de 1 día o 2 días de edad, la composición de acuerdo con la presente invención comprende preferentemente en la primera cámara 123-125 ml, preferentemente 124 ml, de la solución de glucosa, en la segunda cámara 107-109 ml, preferentemente 108 ml, de la solución de aminoácidos, y en la tercera
10 cámara 17,4-18,4 ml, preferentemente 17,9 ml, de la emulsión de lípidos.

Cuando el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro, las composiciones se administran a una dosis de 120-140 ml por kg de peso corporal al día desde el día 3 hasta el día 28 después del nacimiento, en donde
15 la relación en volumen entre la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos es de 4,5-4,7: 3,4-3,6:1, preferentemente de 4,6:3,5:1.

Por ende, cuando el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro, de 3 a 28 días de edad, la composición de acuerdo con la presente invención comprende preferentemente en la primera cámara 254-256 ml, preferentemente 255 ml, de la solución de glucosa, en la segunda cámara 191-192 ml de la solución de aminoácidos, y en la tercera cámara 53-54 ml de la emulsión de lípidos.

25 Cuando el paciente pediátrico tiene entre 1 día y 27 días de edad, las composiciones se administran a una dosis de 110-130 ml por kg de peso corporal al día, preferentemente a una dosis de 120 ml por kg de peso corporal al día, en donde la relación en volumen entre la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos es de 5,2-5,4: 2,9-3,1:1, preferentemente de
30 5,3:3,0:1.

Cuando el paciente pediátrico tiene entre 27 días y 2 años de edad, las composiciones se administran a una dosis de 80-110 ml por kg de peso corporal al día, preferentemente en una dosis de 90-100 ml por kg de peso corporal al día, en
35 donde la relación en volumen entre la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos es de 5,2-5,4: 2,9-3,1:1, preferentemente de

5,3:3,0:1.

5 Cuando el paciente pediátrico tiene entre 2 y 11 años de edad, las composiciones se administran a una dosis de 50-90 ml, preferentemente a una dosis de 60-80 ml, por kg de peso corporal al día, en donde la relación en volumen entre la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos es de 5,2-5,4: 2,9-3,1:1, preferentemente de 5,3:3,0:1.

10 Cuando el paciente pediátrico tiene entre 12 y 18 años de edad, las composiciones se administran a una dosis de 30-60 ml, preferentemente a una dosis de 40-50 ml, por kg de peso corporal al día, en donde la relación en volumen entre la solución de glucosa, la solución de aminoácidos y la emulsión de lípidos es de 5,2-5,4: 2,9-3,1:1, preferentemente de 5,3:3,0:1.

15 Por ende, cuando el paciente pediátrico tiene entre 1 día y 18 años de edad, la composición de acuerdo con la presente invención comprende preferentemente en la primera cámara 571-574 ml, preferentemente 573 ml, de la solución de glucosa, en la segunda cámara 318-320 ml de la solución de aminoácidos, y en la tercera cámara 108-109 ml de la emulsión de lípidos, o la composición de acuerdo
20 con la presente invención comprende en la primera cámara 857-861 ml, preferentemente 859 ml, de la solución de glucosa, en la segunda cámara 477-480 ml de la solución de aminoácidos, y en la tercera cámara 162-163 ml de la emulsión de lípidos.

25 Debe entenderse que las dosis se pueden ajustar además según determinadas necesidades específicas de cada paciente.

La bolsa de 3 cámaras

30 Las composiciones de acuerdo con la presente invención están comprendidas en bolsas de 3 cámaras, en donde la primera cámara comprende la solución de glucosa, la segunda cámara comprende la solución de aminoácidos y la tercera cámara comprende la emulsión de lípidos.

35 Las bolsas de 3 cámaras pueden estar hechas de cualquier material adecuado sustancialmente inerte frente a los ingredientes de la composición de

acuerdo con la invención, preferentemente incluso después del tratamiento térmico, más preferentemente la esterilización. Preferentemente, el material de la bolsa es plástico. Dicho de otro modo, las paredes de la bolsa están hechas de un material plástico, por ejemplo, un elastómero termoplástico. El material plástico

5 preferentemente puede comprender uno o más polímeros y, opcionalmente, otros aditivos. En una realización preferente adicional, el envase es transparente o tintado. En particular, una bolsa de plástico tintada, preferentemente una bolsa de plástico con una capa exterior tintada, reduce ventajosamente la cantidad de radiación UV que puede llegar al contenido del envase. Sin embargo, incluso un

10 envase transparente puede comprender medios para bloquear y/o absorber la radiación UV. En una realización preferente adicional, el material del envase de plástico comprende 3 capas. Dicho de otro modo, las paredes del envase comprenden 3 capas de material plástico. La primera capa se denomina también capa interior. La segunda capa se denomina también capa intermedia y la tercera

15 capa se denomina también capa exterior. Preferentemente, la primera capa o capa interior está en contacto directo con el contenido de la bolsa de plástico. La segunda capa y la tercera capa preferentemente no están en contacto directo con el contenido de la bolsa de plástico. Preferentemente, la capa intermedia es más gruesa que la capa interior y la capa exterior, lo que proporciona la estabilidad

20 necesaria. Adicionalmente, se descubrió que un mayor grosor de la capa intermedia proporciona una protección mejorada contra la permeación de oxígeno del exterior al interior de la bolsa. Preferentemente, la capa interior, la capa intermedia y la capa exterior comprenden todas un elastómero termoplástico (TPE), en donde preferentemente, el contenido de TPE es mayor en la capa intermedia, lo que

25 garantiza la flexibilidad requerida. La capa interior, además del TPE, comprende preferentemente un copolímero de poliolefina. Preferentemente, el copolímero de poliolefina comprende un copolímero de polipropileno-polietileno. Preferentemente, el TPE es un copolímero de bloques estirénico, más preferentemente estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS). La capa interior comprende preferentemente del

30 70 al 90 % en peso del copolímero de poliolefina y del 10 al 30 % en peso del TPE, más preferentemente el 80 % en peso del copolímero de poliolefina y el 20 % en peso del TPE. Preferentemente, la capa interior tiene un grosor de 10 a 90 μm , más preferentemente de 10 a 70 μm , más preferentemente de 10 a 50 μm , más preferentemente de 20 a 40 μm . Lo más preferentemente, la capa interior tiene un

35 grosor de 30 μm . La capa intermedia, además del TPE, comprende preferentemente un copolímero de poliolefina. Preferentemente, el copolímero de poliolefina

comprende un copolímero de polipropileno-polietileno. Preferentemente, el TPE comprende un copolímero de bloques estirénico, más preferentemente 2 copolímeros de bloques estirénicos, lo más preferentemente estireno-etileno-butileno-estireno (SEBS) y estireno-isopreno-estireno (SIS). La capa intermedia
5 comprende preferentemente del 40 al 70 % en peso, más preferentemente del 50 al 60 % en peso del copolímero de poliolefina y del 30 al 60 % en peso, más preferentemente del 40 al 50 % en peso del TPE. Lo más preferentemente la capa intermedia comprende el 55 % en peso del copolímero de poliolefina y el 45 % en peso del TPE. Preferentemente, la capa intermedia tiene un grosor de 30 a 200 μm ,
10 más preferentemente de 50 a 190, aún más preferentemente de 70 a 180 μm , aún más preferentemente de 100 a 150 μm y lo más preferentemente de 125 μm . La capa exterior, además del TPE comprende preferentemente una poliolefina. Preferentemente, la poliolefina comprende polipropileno, preferentemente un polipropileno isotáctico. Aún más preferentemente, el polipropileno tiene máximos
15 de absorción de UV a una longitud de onda de 290-300 nm, 330 nm y 370 nm. Esto permite una mejor protección del contenido de la bolsa.

Las cámaras de la bolsa de 3 cámaras están preferentemente separadas por sellos, más preferentemente mediante sellos herméticos y/o desprendibles. Los
20 sellos se pueden realizar mediante cualquier medio que permita separar el contenido del envase en sus respectivas cámaras durante el tratamiento térmico, el almacenamiento y/o el transporte del envase permitiendo al mismo tiempo una ruptura (y por tanto la mezcla del contenido del envase) cuando el envase se va a utilizar según lo previsto. Preferentemente, los sellos se forman mediante fusión,
25 preferentemente mediante soldadura, de regiones de las capas interiores opuestas del envase. Estas zonas preferentemente tienen forma de líneas. Los sellos desprendibles comprenden preferentemente zonas de ruptura que permiten una ruptura más fácil de los sellos en posiciones predeterminadas. La expresión "sello hermético" pretende referirse a un sello que es adecuado para separar de manera
30 fiable al menos dos cámaras de un envase de múltiples cámaras durante la producción, el tratamiento térmico y/o el transporte del envase. Si bien los sellos herméticos se pueden abrir por cualquier medio adecuado, la expresión "sello desprendible" pretende referirse a un sello hermético que se puede abrir preferentemente mediante la aplicación de una presión externa al envase. Más
35 preferentemente, la cantidad de presión necesaria para abrir el sello desprendible es lo suficientemente baja como para abrir fácilmente el sello aplicando

manualmente una fuerza externa al envase, lo más preferentemente enrollando el envase. Además, el sello desprendible preferentemente comprende una zona de rotura, que también se puede describir como un punto de rotura predeterminado. Estas zonas de ruptura pueden, por ejemplo, ser generadas por una curvatura más fuerte del sello y permiten una apertura fiable del sello tras la aplicación de una presión externa al envase. Preferentemente, el envase comprende al menos dos sellos herméticos, más preferentemente tres sellos herméticos para separar la primera, segunda y tercera cámara. En una realización preferente, la primera y la segunda cámaras están separadas por un primer sello hermético y la segunda y tercera cámaras están separadas por un segundo sello hermético. En una realización adicional y más preferente, la primera y la segunda cámara están separadas por un primer sello hermético, la segunda y tercera cámaras están separadas por un segundo sello hermético y la primera y tercera cámaras están separadas por un tercer sello hermético. Incluso más preferente, el primero y/o el segundo y/o el tercer sello hermético son sellos desprendibles. Preferentemente, el envase de acuerdo con la invención comprende además un medio de suspensión, preferentemente en forma de una abertura. El medio de suspensión permite colgar el envase y retirar el contenido de forma más fácil y completa. Lo más preferentemente, los medios de suspensión permiten la administración junto al lecho del contenido del envase a un paciente. El medio de suspensión, por consiguiente, está situado preferentemente en la parte superior del envase, más preferentemente en el borde corto superior de un envase o bolsa de forma esencialmente rectangular. En una realización preferente adicional, los sellos desprendibles del envase se rompen al aplicar una presión externa al envase. La presión externa se puede proporcionar mediante cualquier medio adecuado, por ejemplo, apretando la bolsa. Aún más preferentemente, los sellos desprendibles del envase se rompen al enrollar el envase. Si el envase es en forma de bolsa con una forma esencialmente rectangular, el enrollado se inicia preferentemente desde un borde corto del envase en dirección al segundo borde corto opuesto del envase. Aún más preferentemente, el enrollado se inicia desde la parte superior del envase. En una realización preferente adicional, los sellos desprendibles del envase se rompen más preferentemente de manera consecutiva, lo más preferentemente si la presión externa se aplica enrollando el envase. Esto permite una mezcla secuencial de los componentes comprendidos en el envase. Opcionalmente, la bolsa puede estar comprendida además en una sobrebolsa. La sobrebolsa puede comprender varias capas compuestas de diferentes materiales. Preferentemente, la sobrebolsa es

transparente y/o impermeable al oxígeno.

Cada cámara comprende un puerto que sirve como puerto para llenar la cámara correspondiente de la bolsa.

5

Los puertos están soldados a una costura soldada de la bolsa. Con este fin, cada puerto comprende una sección soldada correspondiente. En una realización, la sección soldada tiene una sección alargada, en particular un diseño en forma de barco. Preferentemente, los puertos están soldados en una costura soldada transversal de la bolsa de manera que los puertos estén colocados en el lado de la bolsa opuesto al lado de la bolsa donde están situados los medios de suspensión.

La sección soldada se fusiona en un área flexible que se puede sujetar con una pinza. Durante el proceso de llenado de la bolsa, esta zona se puede sujetar con una pinza y, por lo tanto, proporciona una función de válvula. Después de completar el llenado de la bolsa, el área que se puede sujetar con una pinza se puede cerrar a presión hasta colocar una parte superior en el puerto (como parte inferior) para cerrar la entrada a cada cámara.

La parte superior se fija a la parte inferior mediante una conexión a presión. Cada parte superior lleva un elemento de sellado para sellar el puerto y, por consiguiente, la entrada a la cámara. El elemento de sellado se coloca entre la parte inferior y la parte superior y se fija mediante sujeción con una pinza entre la parte inferior y la parte superior.

25

Un primer puerto, preferentemente un puerto exterior lateral, proporciona la parte inferior de un puerto ciego. El puerto ciego se utiliza sólo para llenar la cámara, pero no para añadir ni retirar ningún líquido. Por consiguiente, el puerto ciego se cierra con un tapón en la parte superior únicamente.

30

Un segundo puerto, preferentemente el puerto medio, proporciona la parte inferior de un conector que sirve como puerto de inyección. El conector comprende además la parte superior. La parte superior está provista de una parte rompible, por ejemplo se proporciona en forma de un tapón. En una realización, la parte rompible contiene una flecha que apunta al envase y, por consiguiente, indica el conector como un puerto de inyección. Después de retirar la parte rompible, la parte superior

sirve como pieza conectora para conectar un dispositivo de inyección. La inyección de un principio activo, por ejemplo, se puede realizar mediante una jeringa con aguja. En una realización, la parte inferior comprende además un tubo interno para guiar la inserción de la aguja. Esto reduce el riesgo de que la aguja perfora la pared de la parte inferior del puerto de inyección.

Un tercer puerto, preferentemente el puerto exterior lateral opuesto, proporciona la parte inferior de un conector que sirve como puerto de infusión. El conector comprende además la parte superior. La parte superior está provista de una parte rompible, por ejemplo se proporciona en forma de un tapón. En una realización, la parte rompible contiene una flecha que apunta en dirección opuesta al envase y, por lo tanto, indica el conector como un puerto de infusión. Después de retirar la parte rompible, la parte superior sirve como pieza conectora para conectar un dispositivo de infusión. La infusión o extracción de líquido se lleva a cabo generalmente mediante la inserción de una espiga a modo de dispositivo de infusión. La espiga está conectada a un equipo de administración para transferir el líquido de la bolsa al paciente.

Los elementos de sellado del puerto de inyección y del dispositivo de infusión tienen preferentemente un diseño diferente. El elemento de sellado del puerto de inyección es un elemento de sellado resellable adaptado para ser perforado por una aguja de forma estanca a los fluidos y adaptado para ser resellado después de retirar la aguja. El elemento de sellado del puerto de infusión es un elemento de sellado resellable adaptado para ser perforado por una espiga de forma estanca a los fluidos y adaptado para ser resellado después de retirar la espiga.

La presente invención se refiere a bolsas de 3 cámaras que comprenden en la primera cámara una solución de glucosa tal como se describe anteriormente en el presente documento, en la segunda cámara una solución de aminoácidos tal como se describe anteriormente en el presente documento, y en la tercera cámara una emulsión de lípidos tal como se describe anteriormente en el presente documento.

En una realización preferente, la bolsa de 3 cámaras comprende en la primera cámara de 123 a 125 ml de una solución de glucosa que proporciona de 21 a 22 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa, en la segunda cámara, de

107 a 109 ml de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8-10 % en peso de L-alanina, el 6-9 % en peso de L-arginina, el 0,5-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3-5 % en peso de L-histidina, el 4-8 % en peso de L-isoleucina, el 10-13 % en peso de L-leucina, el 8-11 % en peso de L-lisina, el 2-4 % en peso de L-metionina, el 3-5 % en peso de L-fenilalanina, el 3-10 % en peso de L-prolina, el 4-8 % en peso de L-serina, el 0,3-0,7 % en peso de taurina, el 3-6 % en peso de L-treonina, el 1,8-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5-9 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos o de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8,0-9,7 % en peso de L-alanina, el 6,2-8,4 % en peso de L-arginina, el 0,5-1,9 % en peso de cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3,2-4,8 % en peso de L-histidina, el 4,7-8,0 % en peso de L-isoleucina, el 10,0-13,0 % en peso de L-leucina, el 8,5-11,0 % en peso de L-lisina, el 1,9-3,2 % en peso de L-metionina, el 3,7-4,2 % en peso de L-fenilalanina, el 3,0-9,7 % en peso de L-prolina, el 4,0-7,7 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 3,7-5,5 % en peso de L-treonina, el 2,0-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5,5-9,0 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos, preferentemente de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,4 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 9-10 % en peso de L-alanina, el 5,5-7,0 % en peso de L-arginina, el 1-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 2,5-4,0 % en peso de glicina, el 2,5-4,0 % en peso de L-histidina, el 4,0-5,5 % en peso de L-isoleucina, el 10,0-11,5 % en peso de L-leucina, el 8-9 % en peso de L-lisina, el 1,5-2,5 % en peso de L-metionina, el 3,5-5,0 % en peso de L-fenilalanina, el 8-9 % en peso de L-prolina, el 5,0-6,5 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 5-6 % en peso de L-treonina, el 1,9-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,5-1,0 % en peso de L-tirosina, el 7-8 % en peso de L-valina, el 5,5-7,0 % en peso de ácido aspártico y el 10,0-11,7 % en peso de ácido glutámico, basado en el peso total de los aminoácidos, y en la tercera cámara 17,4-18,4 ml de una emulsión de lípidos que proporciona 20-22 g de lípidos por 100 ml de la emulsión de lípidos y que comprende el 14-19 % en peso de ácido caprílico, el 10-14 % en peso de ácido cáprico, el 24-29 % en peso de ácido oleico, el 16-21 % en peso de ácido linoleico, el 1,5-3,5 % en peso de ácido eicosapentaenoico y el 2-3 % en peso de ácido docosahexaenoico basado en el peso total de los lípidos, en donde los ácidos grasos están presentes en una forma

unida a triglicéridos, preferentemente en donde la emulsión de lípidos comprende aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado, más preferentemente en donde la emulsión de lípidos comprende el 30 % en peso de aceite de soja, el 30 % en peso de triglicéridos de cadena media, el 25 % en peso de aceite de oliva y el 15 % en peso de aceite de pescado basado en el peso total de los lípidos.

En otra realización preferente, la bolsa de 3 cámaras comprende en la primera cámara de 254 a 256 ml de una solución de glucosa que comprende de 19,5 a 19,7 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa, en la segunda cámara, de 191 a 192 ml de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8-10 % en peso de L-alanina, el 6-9 % en peso de L-arginina, el 0,5-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3-5 % en peso de L-histidina, el 4-8 % en peso de L-iso-leucina, el 10-13 % en peso de L-leucina, el 8-11 % en peso de L-lisina, el 2-4 % en peso de L-metionina, el 3-5 % en peso de L-fenilalanina, el 3-10 % en peso de L-prolina, el 4-8 % en peso de L-serina, el 0,3-0,7 % en peso de taurina, el 3-6 % en peso de L-treonina, el 1,8-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5-9 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos o de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8,0-9,7 % en peso de L-alanina, el 6,2-8,4 % en peso de L-arginina, el 0,5-1,9 % en peso de cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3,2-4,8 % en peso de L-histidina, el 4,7-8,0 % en peso de L-iso-leucina, el 10,0-13,0 % en peso de L-leucina, el 8,5-11,0 % en peso de L-lisina, el 1,9-3,2 % en peso de L-metionina, el 3,7-4,2 % en peso de L-fenilalanina, el 3,0-9,7 % en peso de L-prolina, el 4,0-7,7 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 3,7-5,5 % en peso de L-treonina, el 2,0-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5,5-9,0 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos, preferentemente de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,4 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 9-10 % en peso de L-alanina, el 5,5-7,0 % en peso de L-arginina, el 1-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 2,5-4,0 % en peso de glicina, el 2,5-4,0 % en peso de L-histidina, el 4,0-5,5 % en peso de L-iso-leucina, el 10,0-11,5 % en peso de L-leucina, el 8-9 % en peso de L-lisina, el 1,5-2,5 % en peso de L-metionina, el 3,5-5,0 % en peso de L-fenilalanina, el 8-9 % en peso de L-prolina, el

5,0-6,5 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 5-6 % en peso de L-treonina, el 1,9-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,5-1,0 % en peso de L-tirosina, el 7-8 % en peso de L-valina, el 5,5-7,0 % en peso de ácido aspártico y el 10,0-11,7 % en peso de ácido glutámico, basado en el peso total de los aminoácidos, la solución de aminoácidos preferentemente comprendiendo además Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- y fosfato, y en la tercera cámara de 53 a 54 ml de una emulsión de lípidos que proporciona de 20 a 22 g de lípidos por 100 ml de la emulsión de lípidos y que comprende el 14-19 % en peso de ácido caprílico, el 10-14 % en peso de ácido cáprico, el 24-29 % en peso de ácido oleico, el 16-21 % en peso de ácido linoleico, el 1,5-3,5 % en peso de ácido eicosapentaenoico y el 2-3 % en peso de ácido docosaheptaenoico basado en el peso total de los lípidos, en donde los ácidos grasos están presentes en una forma unida a triglicéridos, preferentemente en donde la emulsión de lípidos comprende aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado, más preferentemente en donde la emulsión de lípidos comprende el 30 % en peso de aceite de soja, el 30 % en peso de triglicéridos de cadena media, el 25 % en peso de aceite de oliva y el 15 % en peso de aceite de pescado basado en el peso total de los lípidos.

En otra realización preferente adicional, la bolsa de 3 cámaras comprende en la primera cámara de 571 a 574 ml de una solución de glucosa que comprende de 17,5 a 18,4 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa, en la segunda cámara, de 318 a 320 ml de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8-10 % en peso de L-alanina, el 6-9 % en peso de L-arginina, el 0,5-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3-5 % en peso de L-histidina, el 4-8 % en peso de L-isoleucina, el 10-13 % en peso de L-leucina, el 8-11 % en peso de L-lisina, el 2-4 % en peso de L-metionina, el 3-5 % en peso de L-fenilalanina, el 3-10 % en peso de L-prolina, el 4-8 % en peso de L-serina, el 0,3-0,7 % en peso de taurina, el 3-6 % en peso de L-treonina, el 1,8-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5-9 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos o de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8,0-9,7 % en peso de L-alanina, el 6,2-8,4 % en peso de L-arginina, el 0,5-1,9 % en peso de cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3,2-4,8 % en peso de L-histidina, el 4,7-8,0 % en peso de L-isoleucina, el 10,0-13,0 % en peso de L-leucina, el 8,5-11,0 % en peso de L-lisina, el 1,9-3,2 % en peso

de L-metionina, el 3,7-4,2 % en peso de L-fenilalanina, el 3,0-9,7 % en peso de L-prolina, el 4,0-7,7 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 3,7-5,5 % en peso de L-treonina, el 2,0-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5,5-9,0 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos, preferentemente de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,4 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 9-10 % en peso de L-alanina, el 5,5-7,0 % en peso de L-arginina, el 1-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 2,5-4,0 % en peso de glicina, el 2,5-4,0 % en peso de L-histidina, el 4,0-5,5 % en peso de L-iso-leucina, el 10,0-11,5 % en peso de L-leucina, el 8-9 % en peso de L-lisina, el 1,5-2,5% en peso de L-metionina, el 3,5-5,0 % en peso de L-fenilalanina, el 8-9 % en peso de L-prolina, el 5,0-6,5 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 5-6 % en peso de L-treonina, el 1,9-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,5-1,0 % en peso de L-tirosina, el 7-8 % en peso de L-valina, el 5,5-7,0 % en peso de ácido aspártico y el 10,0-11,7 % en peso de ácido glutámico, basado en el peso total de los aminoácidos, la solución de aminoácidos preferentemente comprendiendo además Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- y fosfato, y en la tercera cámara de 108 a 109 ml de una emulsión de lípidos que proporciona de 20 a 22 g de lípidos por 100 ml de la emulsión de lípidos y que comprende el 14-19 % en peso de ácido caprílico, el 10-14 % en peso de ácido cáprico, el 24-29 % en peso de ácido oleico, el 16-21 % en peso de ácido linoleico, el 1,5-3,5 % en peso de ácido eicosapentaenoico y el 2-3 % en peso de ácido docosa-hexaenoico basado en el peso total de los lípidos, en donde los ácidos grasos están presentes en una forma unida a triglicéridos, preferentemente en donde la emulsión de lípidos comprende aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado, más preferentemente en donde la emulsión de lípidos comprende el 30 % en peso de aceite de soja, el 30 % en peso de triglicéridos de cadena media, el 25 % en peso de aceite de oliva y el 15 % en peso de aceite de pescado basado en el peso total de los lípidos.

En una realización preferente adicional, la bolsa de 3 cámaras comprende en la primera cámara de 857 a 861 ml de una solución de glucosa que comprende de 17,5 a 18,4 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa, en la segunda cámara, de 477 a 480 ml de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8-10 % en peso de L-alanina, el 6-9 % en peso de L-arginina, el 0,5-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3-5 % en peso de L-

histidina, el 4-8 % en peso de L-isoleucina, el 10-13 % en peso de L-leucina, el 8-11 % en peso de L-lisina, el 2-4 % en peso de L-metionina, el 3-5 % en peso de L-fenilalanina, el 3-10 % en peso de L-prolina, el 4-8 % en peso de L-serina, el 0,3-0,7 % en peso de taurina, el 3-6 % en peso de L-treonina, el 1,8-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5-9 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos o de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,3 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 8,0-9,7 % en peso de L-alanina, el 6,2-8,4 % en peso de L-arginina, el 0,5-1,9 % en peso de cisteína y/o L-cistina, el 3-5 % en peso de glicina, el 3,2-4,8 % en peso de L-histidina, el 4,7-8,0 % en peso de L-isoleucina, el 10,0-13,0 % en peso de L-leucina, el 8,5-11,0 % en peso de L-lisina, el 1,9-3,2 % en peso de L-metionina, el 3,7-4,2 % en peso de L-fenilalanina, el 3,0-9,7 % en peso de L-prolina, el 4,0-7,7 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 3,7-5,5 % en peso de L-treonina, el 2,0-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,4-4,2 % en peso de L-tirosina y el 5,5-9,0 % en peso de L-valina, basado en el peso total de los aminoácidos, preferentemente de una solución de aminoácidos que proporciona de 6,4 a 6,7 g de aminoácidos por 100 ml de la solución de aminoácidos y que comprende el 9-10 % en peso de L-alanina, el 5,5-7,0 % en peso de L-arginina, el 1-2 % en peso de L-cisteína y/o L-cistina, el 2,5-4,0 % en peso de glicina, el 2,5-4,0 % en peso de L-histidina, el 4,0-5,5 % en peso de L-isoleucina, el 10,0-11,5 % en peso de L-leucina, el 8-9 % en peso de L-lisina, el 1,5-2,5 % en peso de L-metionina, el 3,5-5,0 % en peso de L-fenilalanina, el 8-9 % en peso de L-prolina, el 5,0-6,5 % en peso de L-serina, el 0,4-0,6 % en peso de taurina, el 5-6 % en peso de L-treonina, el 1,9-2,2 % en peso de L-triptófano, el 0,5-1,0 % en peso de L-tirosina, el 7-8 % en peso de L-valina, el 5,5-7,0 % en peso de ácido aspártico y el 10,0-11,7 % en peso de ácido glutámico, basado en el peso total de los aminoácidos, la solución de aminoácidos preferentemente comprendiendo además Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ , Cl^- y fosfato, y en la tercera cámara de 162 a 163 ml de una emulsión de lípidos que proporciona de 20 a 22 g de lípidos por 100 ml de la emulsión de lípidos y que comprende el 14-19 % en peso de ácido caprílico, el 10-14 % en peso de ácido cáprico, el 24-29 % en peso de ácido oleico, el 16-21 % en peso de ácido linoleico, el 1,5-3,5 % en peso de ácido eicosapentaenoico y el 2-3 % en peso de ácido docosahexaenoico basado en el peso total de los lípidos, en donde los ácidos grasos están presentes en una forma unida a triglicéridos, preferentemente en donde la emulsión de lípidos comprende aceite de soja, triglicéridos de cadena media, aceite de oliva y aceite de pescado, más preferentemente en donde la

emulsión de lípidos comprende el 30 % en peso de aceite de soja, el 30 % en peso de triglicéridos de cadena media, el 25 % en peso de aceite de oliva y el 15 % en peso de aceite de pescado basado en el peso total de los lípidos.

5 En una realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a una composición para su uso en la provisión de nutrición parenteral a un paciente pediátrico, en donde la composición está comprendida en una bolsa de 3 cámaras que comprende 18 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo 1 siguiente, 108 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2a
10 siguiente y 124 ml de una solución de glucosa que comprende 21,6 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa, en donde el contenido de las 3 cámaras se mezcla antes de administrar la composición por vía intravenosa al paciente pediátrico, en donde el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro, y en donde la composición se administra a una dosis de 70-80 ml por kg
15 de peso corporal al día el día 1 después del nacimiento y a una dosis de 90-100 ml por kg de peso corporal al día el día 2 después del nacimiento.

 En un realización particularmente preferente adicional, la presente invención se refiere a una composición para su uso en la provisión de nutrición parenteral a
20 un paciente pediátrico, en donde la composición está comprendida en una bolsa de 3 cámaras que comprende 54 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo 1 siguiente, 191 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2b siguiente y 255 ml de una solución de glucosa que comprende 19,6 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa, en donde el contenido de las 3
25 cámaras se mezcla antes de administrar la composición por vía intravenosa al paciente pediátrico, en donde el paciente pediátrico es un bebé, preferentemente un bebé prematuro, y en donde la composición se administra a una dosis de 120-140 ml por kg de peso corporal al día desde el día 3 hasta el día 28 después del nacimiento.

30

 En otra realización particularmente preferente, la presente invención se refiere a una composición para su uso en la provisión de nutrición parenteral a un paciente pediátrico, en donde la composición está comprendida en una bolsa de 3 cámaras que comprende 108 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo
35 1 siguiente, 319 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2c siguiente y 573 ml de una solución de glucosa que comprende 18,2 g de glucosa

por 100 ml de la solución de glucosa, en donde el contenido de las 3 cámaras se mezcla antes de administrar la composición por vía intravenosa al paciente pediátrico, en donde cuando el paciente pediátrico es un bebé recién nacido de entre 1 día y 27 días de edad, la composición se administra a una dosis de 110-130 ml, preferentemente 120 ml, por kg de peso corporal al día, cuando el paciente pediátrico tiene entre 27 días y 2 años de edad, la composición se administra a una dosis de 80-110 ml, preferentemente 90-100 ml, por kg de peso corporal al día, cuando el paciente pediátrico tiene entre 2 y 11 años de edad, la composición se administra a una dosis de 50-90 ml, preferentemente 60-80 ml, por kg de peso corporal al día, y cuando el paciente pediátrico tiene entre 12 y 18 años de edad, la composición se administra a una dosis de 30-60 ml, preferentemente 40-50 ml por kg de peso corporal al día.

En otra realización particularmente preferente adicional, la presente invención se refiere a una composición para su uso en la provisión de nutrición parenteral a un paciente pediátrico, en donde la composición está comprendida en una bolsa de 3 cámaras que comprende 162,5 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo 1 siguiente, 478,5 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2c siguiente y 859 ml de una solución de glucosa que comprende 18,2 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa, en donde el contenido de las 3 cámaras se mezcla antes de administrar la composición por vía intravenosa al paciente pediátrico, en donde cuando el paciente pediátrico es un bebé recién nacido de entre 1 día y 27 días de edad, la composición se administra a una dosis de 110-130 ml, preferentemente 120 ml, por kg de peso corporal al día, cuando el paciente pediátrico tiene entre 27 días y 2 años de edad, la composición se administra a una dosis de 80-110 ml, preferentemente 90-100 ml, por kg de peso corporal al día, cuando el paciente pediátrico tiene entre 2 y 11 años de edad, la composición se administra a una dosis de 50-90 ml, preferentemente 60-80 ml, por kg de peso corporal al día, y cuando el paciente pediátrico tiene entre 12 y 18 años de edad, la composición se administra a una dosis de 30-60 ml, preferentemente 40-50 ml por kg de peso corporal al día.

Ejemplos

35 Ejemplo 1

La emulsión se preparó a partir de los ingredientes enumerados en la tabla

1.

Tabla 1

ingrediente	cantidad (g)
glicerol	50,00
emulsionante (PL1 o PL2)	24,00
oleato de sodio	0,60
NaOH 1 M	c.s.
aceite de soja	120,00
aceite de MCT	120,00
aceite de oliva	100,00
aceite de pescado	60,00
alfa tocoferol	0,04
API	hasta 2000
nitrógeno	c.s.

La emulsión de lípidos se preparó de acuerdo con el siguiente proceso:

5

Se mezclaron glicerol, oleato de sodio y 325 ml de agua para inyección y se calentaron a una temperatura de 60 a 70 °C. A continuación, se añadió el emulsionante con agitación con un dispositivo Ultra-Turrax (T50) a 5000 rpm durante 5 minutos para obtener la fase acuosa 1.

10

El pH de la fase acuosa 1 se ajustó a un valor de 9,0 a 10,0 añadiendo una solución de hidróxido de sodio.

La fase oleosa se proporcionó mezclando los cuatro aceites y el alfa tocoferol.

15

La fase oleosa se calentó a una temperatura de 60 a 70 °C.

La fase oleosa y la fase acuosa 1 se mezclaron a una temperatura de 60 a 70 °C con un dispositivo Ultra-Turrax (T50) durante 10 a 12 minutos a 10.000 rpm. El pH se ajustó a un valor de 9,0 a 10,0 añadiendo una solución de hidróxido de sodio.

20

A continuación se homogeneizó la preemulsión en un homogeneizador de válvula de alta presión en 6 ciclos a una presión de 56 MPa (560 bar) en la primera etapa y a una presión de 12 MPa (120 bar) en la segunda etapa (APV-1000, SPX Flow Technology).

25

Se añadió el agua para inyección restante (= fase acuosa 2) para ajustar el volumen de la emulsión a 2 litros y el pH se ajustó a un valor de 9,0 a 10,0.

Ejemplo 2^a

5

Se preparó una solución de aminoácidos que comprendía 65,3 g de aminoácidos por litro disolviendo 6,3 g de L-alanina, 4,1 g de L-arginina, 4,1 g de ácido L-aspartico, 1,0 g de L-cisteína/L-cistina, 7,1 g de ácido L-glutámico, 2,1 g de glicina, 2,1 g de L-histidina, 3,1 g de L-isoleucina, 7,0 g de L-leucina, 5,6 g de L-
10 lisina, 1,3 g de L-metionina, 2,7 g de L-fenilalanina, 5,6 g de L-prolina, 3,8 g de L-serina, 0,3 g de taurina, 3,6 g de L-treonina, 1,4 g de L-triptófano, 0,5 g de L-tirosina y 3,6 g de L-valina en agua para inyección agitando hasta que los aminoácidos se hubieron disuelto por completo y ajustando después el volumen a un litro.

15 El pH de la solución se ajustó a 5,2 añadiendo una solución de ácido acético, la osmolaridad fue de 520 mOsmol/kg.

Ejemplo 2b

20 Se preparó una solución de aminoácidos que comprendía 65,3 g de aminoácidos por litro disolviendo 6,3 g de L-alanina, 4,1 g de L-arginina, 4,1 g de ácido L-aspartico, 1,0 g de L-cisteína/L-cistina, 7,1 g de ácido L-glutámico, 2,1 g de glicina, 2,1 g de L-histidina, 3,1 g de L-isoleucina, 7,0 g de L-leucina, 5,6 g de L-
25 lisina, 1,3 g de L-metionina, 2,7 g de L-fenilalanina, 5,6 g de L-prolina, 3,8 g de L-serina, 0,3 g de taurina, 3,6 g de L-treonina, 1,4 g de L-triptófano, 0,5 g de L-tirosina y 3,6 g de L-valina, así como 30 mmol de Ca^{2+} (como gluconato de calcio monohidrato), 4 mmol de Mg^{2+} (como sulfato de magnesio heptahidrato), 52 mmol Na^+ (como glicerofosfato de sodio), 47 mmol de K^+ (como cloruro de potasio), 47 mmol de Cl^- (como cloruro de potasio), 26 mmol de fosfato (como glicerofosfato
30 de sodio) y 4 mmol de sulfato (como sulfato de magnesio heptahidrato) en agua para inyección agitando hasta que los sólidos se hubieron disuelto por completo y ajustando después el volumen a un litro.

El pH de la solución se ajustó a 5,2.

35

La osmolaridad de la solución fue de 880 mOsmol/kg.

Ejemplo 2c

Se preparó una solución de aminoácidos que comprendía 65,3 g de aminoácidos por litro disolviendo 6,3 g de L-alanina, 4,1 g de L-arginina, 4,1 g de ácido L-aspartico, 1,0 g de L-cisteína/L-cistina, 7,1 g de ácido L-glutámico, 2,1 g de glicina, 2,1 g de L-histidina, 3,1 g de L-isoleucina, 7,0 g de L-leucina, 5,6 g de L-lisina, 1,3 g de L-metionina, 2,7 g de L-fenilalanina, 5,6 g de L-prolina, 3,8 g de L-serina, 0,3 g de taurina, 3,6 g de L-treonina, 1,4 g de L-triptófano, 0,5 g de L-tirosina y 3,6 g de L-valina, así como 21 mmol de Ca^{2+} (como gluconato de calcio monohidrato), 5 mmol de Mg^{2+} (como sulfato de magnesio heptahidrato), 57 mmol de Na^+ (como acetato de sodio trihidrato y glicerofosfato de sodio), 52 mmol de K^+ (como cloruro de potasio), 52 mmol de Cl^- (como cloruro de potasio), 15 mmol de acetato (como acetato de sodio trihidrato), 21 mmol de fosfato (como glicerofosfato de sodio) y 5 mmol de sulfato (como sulfato de magnesio heptahidrato) en agua para inyección agitando hasta que los sólidos se hubieron disuelto completamente y ajustando después el volumen a un litro.

El pH de la solución se ajustó a 5,2.

La osmolaridad de la solución fue de 880 mOsmol/kg.

Ejemplo 3

Se llenó una bolsa de 3 cámaras para contener 18 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo 1, 108 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2a y 124 ml de una solución de glucosa que comprende 21,6 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

La bolsa se esterilizó en autoclave a 121,1 °C durante 15 minutos.

Ejemplo 4

Se llenó una bolsa de 3 cámaras para contener 54 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo 1, 191 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2b y 255 ml de una solución de glucosa que comprendía 19,6 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

La bolsa se esterilizó en autoclave a 121,1 °C durante 15 minutos.

Ejemplo 5

5 Se llenó una bolsa de 3 cámaras para contener 108 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo 1, 319 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2c y 573 ml de una solución de glucosa que comprendía 18,2 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

10 La bolsa se esterilizó en autoclave a 121,1 °C durante 15 minutos.

Ejemplo 6

15 Se llenó una bolsa de 3 cámaras para contener 162,5 ml de la emulsión de lípidos de acuerdo con el ejemplo 1, 478,5 ml de la solución de aminoácidos de acuerdo con el ejemplo 2c y 859 ml de una solución de glucosa que comprendía 18,2 g de glucosa por 100 ml de la solución de glucosa.

20 La bolsa se esterilizó en autoclave a 121,1 °C durante 15 minutos.