



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 29 280 T2 2005.06.02

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 883 396 B1

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A61J 1/00

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 29 280.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/15939

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 941 488.5

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/010733

(86) PCT-Anmeldetag: 09.09.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 19.03.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 16.12.1998

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 26.05.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 02.06.2005

(30) Unionspriorität:

712174 11.09.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, IE, IT, LI, NL, PT,  
SE

(73) Patentinhaber:

Baxter International Inc., Deerfield, Ill., US

(72) Erfinder:

BECKER, Michael, Chicago, US; MASTERSON,  
Michael, Gurnee, US; DESBROSSES, Freddy,  
B-6530 Thuin, BE

(74) Vertreter:

Meissner, Bolte & Partner GbR, 80538 München

(54) Bezeichnung: BEHÄLTER UND VERFAHREN ZUM SPEICHERN UND MISCHEN VON MEDIZINISCHEN LÖSUNGEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****ALLGEMEINER STAND DER TECHNIK**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen medizinische Produkte und Verfahren. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Behälter zum Aufbewahren medizinischer Lösungen und Verfahren zum sterilen Mischen dieser Lösungen, bevor sie einem Patienten verabreicht werden.

**[0002]** Das Aufbewahren medizinischer Lösungen in Behältern ist natürlich bekannt. Eine Vielzahl derartiger Lösungen werden in solchen Behältern aufgenommen und aufbewahrt. Zu solchen medizinischen Lösungen können zum Beispiel parenterale, enterale, Dialyselösungen, Nährpräparate und pharmakologische Mittel, einschließlich Mittel für die Gentherapie und die Chemotherapie, gehören.

**[0003]** Diese Behälter können entweder aus Glas oder Kunststoff hergestellt sein. Kunststoffbehälter können entweder starr oder flexibel sein. Flexible Behälter werden aus Kunststofffolien hergestellt.

**[0004]** Obwohl es gegenwärtig eine große Vielzahl von Lösungen gibt, die bei medizinischen Behandlungen verwendet werden, besteht jedoch eine Anzahl von Problemen, die zumindest bei bestimmten medizinischen Lösungen die Aufbewahrungsmöglichkeiten einschränken können. Eine Anzahl von medizinischen Lösungen kann zum Beispiel aufgrund der Stabilität, Kompatibilität oder anderer Bedenken nicht vorher gemischt werden. Statt dessen müssen die einzelnen Komponenten getrennt aufbewahrt werden. Diese Komponenten werden typischerweise entweder in getrennten Behältern aufbewahrt und vor der Verwendung gemischt oder in getrennten Kammern eines flexiblen Behälters aufbewahrt und dann vor der Verwendung gemischt. Aminosäuren und Dextroselösungen müssen zum Beispiel in getrennten Behältern oder Kammern aufbewahrt werden.

**[0005]** Einer der Nachteile beim Aufbewahren der Komponenten in getrennten Behältern und dem anschließenden Vermischen besteht darin, daß das Mischverfahren die Sterilität des Systems und/oder des Verfahrens beinhaltet kann. Außerdem führt ein solches Mischverfahren zu einem arbeitsaufwendigen Prozeß. Ferner können aufgrund der Lösungsmenge, die aus getrennten Behältern in den abschließenden Behälter für den Patienten gegeben werden muß, beim Mischverfahren Probleme auftreten.

**[0006]** Um die Nachteile getrennter Behälter zu beseitigen, werden bekanntlich flexible Behälter bereitgestellt, die mehrere Kammern aufweisen. Zu diesem Zweck weisen solche Behälter einen Innenraum auf, der zwei oder mehr Kammern bildet. Eine Methode zur Herstellung eines solchen Behälters ist das Verschweißen, das das Innere in zwei Kammern unterteilt. Solche Behälter sind zum Beispiel in US-Patenten Nr. 4,396,488, 4,770,295, 3,950,158, 4,000,996 und 4,226,330 offenbart.

**[0007]** Es ist auch bekannt, zwischen den Schweißnähten zerbrechliche Ventile zu verwenden, so daß eine selektive Verbindung und das Mischen der beiden, in den getrennten Kammern aufbewahrten Komponenten möglich wird. Siehe zum Beispiel US-Patent Nr. 4,396,488.

**[0008]** Solche Ventile mit einer zerbrechlichen Struktur können jedoch aus vielen Gründen nicht erwünscht sein, dazu gehören u. a. die Mischzeit, die Erzeugung von partikelförmigem Material, die Schwierigkeit beim Öffnen, das Problem, ein homogenes Gemisch zu erzielen, und die Kosten. Eine Alternative für zerbrechliche Ventile ist in US-Patenten Nr. 3,950,158, 4,000,996 und 4,226,330 offenbart. In diesen Patenten werden Behälter mit mehreren Kammern mit einem Streifen mit einem geringen Widerstand, wie einer Kerblinie, offenbart, die unter Druckanwendung zerbricht.

**[0009]** US-Patent Nr. 4,770,295 offenbart einen selektiv zu öffnenden Dichtungsstreifen, der sich zwischen zwei Lagen eines flexiblen thermoplastischen Materials befindet. Dieser Dichtungsstreifen widersteht unbeabsichtigten Öffnungskräften, öffnet sich jedoch unter Anwendung einer bestimmten Kraft.

**[0010]** Außerdem ist es bekannt, bei Kunststoffbehältern Reißzungen oder Reißstreifen zu verwenden. Siehe US-Patente Nr. 2,991,000 und 3,983,994. Ein Nachteil dieser Systeme besteht darin, daß sie die Verwendung relativ komplizierter Dichtungsstrukturen beinhalten.

**[0011]** FR-A-2570279 offenbart einen Kunststoffbeutel für die parenterale Verabreichung mit mehreren Kammern, die durch eine Schweißnaht getrennt sind. EP-A-0619998 offenbart einen Behälter mit mehreren Kammern, der selektiv zu öffnende Dichtungsstreifen zwischen den Kammern aufweist. In einem Ausführungsbei-

spiel ist die Dichtungsschicht eine Legierung von Styrol-Ethylen-Butyl-Styrol und einem Ethylen-Propylen-Copolymer.

**[0012]** EP-A-0295204 offenbart einen Behälter mit mindestens drei Kammern, die durch auslaufdichte Nähte voneinander trennt sind.

**[0013]** Bei der Herstellung von Behältern für die Verwendung in der medizinischen Industrie muß man sich auch einer Anzahl anderer Probleme zuwenden. Es ist zum Beispiel typischerweise erforderlich, den Behälter und die Lösung nach der Herstellung des Behälters und der Lösung zu sterilisieren. Typischerweise werden die Produkte durch Dampfsterilisieren oder Autoklavenbehandlung sterilisiert. Das Sterilisieren durch Autoklavenbehandlung kann die Wärmeeigenschaften der für die Herstellung des Behälters verwendeten Folie sowie auch der Dichtung zwischen den Kammern im Behälter verändern. Außerdem kann das Sterilisieren durch Wärme die darin enthaltenen Lösungen nachteilig beeinflussen, wenn sie nicht unter bestimmten Bedingungen gehalten werden, ein Beispiel einer solchen Zusammensetzung ist Dextrose.

**[0014]** Natürlich ist es notwendig, daß die Abdichtung innerhalb eines Behälters mit mehreren Kammern äußeren Belastungen widerstehen kann. Diese Belastungen können einen Druck beinhalten, der zum Beispiel durch Zusammendrücken oder zufälliges Herunterfallen des Beutels auf eine oder mehrere Kammern ausgeübt wird. Deshalb muß die Abdichtung ausreichend fest sein. Andererseits darf die Abdichtung jedoch nicht zu fest sein, so daß es unmöglich ist, die darin enthaltenen Lösungen zu mischen, bevor sie gemischt werden sollen.

**[0015]** Außerdem besteht ein Problem, das besonders im Zusammenhang mit parenteralen Nährösungen auftritt, darin, daß die Komponenten, die die Lösungen aufweisen, nicht nur untereinander sondern auch mit den Materialien inkompatibel sein können, aus denen der Behälter hergestellt ist. Lipide können zum Beispiel nicht in typischen Kunststoffmaterialien aufgenommen werden, die für die Herstellung von Behältern verwendet werden. Lipide können bestimmte Materialien aus dem Kunststoff herauslösen; wenn Lipid in einem Polyvinylchloridmaterial aufbewahrt wird, löst es die Weichmacher heraus. Das Herauslösen des Weichmachers ruft Toxizitätsprobleme hervor. Wenn Weichmacher herausgelöst werden, wird zudem der Kunststoff spröde. Deshalb wurden bisher kommerziell erhältliche Lipidprodukte nur in Glasbehältern aufbewahrt.

**[0016]** Eine Form einer potentiell lebenserhaltenden Therapie besteht in der vollständigen parenteralen Ernährung oder Hyperernährung. Parenterale Nährösungen, die den gesamten Nährstoffbedarf eines Patienten liefern, weisen typischerweise eine Lipidkomponente, eine Kohlenhydratkompone, eine Proteinkomponente und Vitamine und Mineralien auf.

**[0017]** Aufgrund einer Anzahl von Stabilitäts- und damit verbundener Probleme können diese Lösung für eine vollständige parenterale Ernährung nicht in einer verwendungsbereiten Form aufbewahrt werden. Deshalb müssen die Lösungen vor der Verwendung gemischt werden.

**[0018]** Da es bisher unmöglich war, alle Grundkomponenten, die für eine parenterale Nährösung erforderlich sein können, in einem einzigen Behälter aufzubewahren, ist es bekannt, zum Vermischen der parenteralen Nährösungen automatisierte Mischer zu verwenden. Bei diesen Mischern werden die Lösungsbehälter auf den Mischer gehängt, und durch die Verwendung von Pumpen oder Ventilen werden die Lösungen darin gemischt, wodurch eine fertige Lösung erzeugt wird, die alle erforderlichen Komponenten enthält, zum Beispiel Lipide, Kohlenhydrate und Aminosäuren. US-Patente Nr. 4,653,010 und 4,467,944 offenbaren Ausführungsbeispiele solcher automatisierten Mischer.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0019]** Gemäß der vorliegenden Erfindung werden ein Behälter gemäß Anspruch 1 und ein Verfahren zum Bereitstellen von Hypernährösungen für eine Gesundheitsvorsorgeeinrichtung gemäß Anspruch 12 angegeben.

**[0020]** Die vorliegende Erfindung gibt Behälter und Verfahren zum Aufbewahren von medizinischen Lösungen an. Insbesondere gibt die vorliegende Erfindung Behälter und Verfahren zum Aufbewahren von Komponenten an, die miteinander vermischt werden sollen, wodurch eine fertige Lösung erzeugt wird, wobei eine dieser Komponenten ein Lipid umfaßt.

**[0021]** Zu diesem Zweck stellt die vorliegende Erfindung einen Behälter bereit, der einen Innenraum aufweist,

der mindestens zwei Kammern bildet. Die erste Kammer weist eine Lipid enthaltende Flüssigkeit auf. Die zweite Kammer weist eine Flüssigkeit auf, die kein Lipid enthält. Die erste und die zweite Kammer werden durch eine bewegliche Dichtung getrennt.

**[0022]** In einem Ausführungsbeispiel ist die bewegliche Dichtung eine ablösbare Dichtung.

**[0023]** In einem Ausführungsbeispiel weist die zweite Kammer mindestens eine Komponente auf, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Dextrose, Aminosäuren, Wasser, Vitaminen und Elektrolyten besteht.

**[0024]** In einem Ausführungsbeispiel werden drei getrennte Kammern bereitgestellt, die durch zwei bewegliche Dichtungen getrennt sind.

**[0025]** In einem Ausführungsbeispiel weisen sowohl die erste als auch die zweite Kammer eine Zugangsöffnung auf, so daß eine selektive Fluidverbindung mit der Kammer möglich ist.

**[0026]** In einem Ausführungsbeispiel weist die Flüssigkeit in der zweiten Kammer Aminosäuren auf, und die dritte Kammer weist in ihrem Innenraum eine Dextrose enthaltende Flüssigkeit auf.

**[0027]** In einem Ausführungsbeispiel sind die Zugangsöffnungen aus einem Material hergestellt, das kein Polyvinylchlorid enthält.

**[0028]** Der Behälter ist aus einem flexiblen Kunststoffmaterial hergestellt, das kein Polyvinylchlorid aufweist. Die erste Kammer weist eine Lipid enthaltende Flüssigkeit auf. In einem Ausführungsbeispiel weist die zweite Kammer eine Flüssigkeit auf, die mindestens eine Komponente enthält, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aminosäuren, Dextrose, Vitaminen und Elektrolyten besteht. Zwischen der ersten und der zweiten Kammer befindet sich eine bewegliche Dichtung.

**[0029]** Das Verfahren, um die Ernährung für einen Patienten bereitzustellen, kann die folgenden Schritte aufweisen: Bereitstellen eines Behälters, der mindestens zwei Kammern aufweist, eine erste Kammer, die eine Lipid enthaltende Flüssigkeit aufweist, und eine zweite Kammer, die eine zweite Flüssigkeit aufweist, die kein Lipid enthält, wobei die Kammern durch eine bewegliche Dichtung getrennt sind; Öffnen der Dichtung zwischen der ersten und der zweiten Kammer; Mischen der ersten und der zweiten Flüssigkeit im Innenraum des Behälters; und Verabreichen der entstandenen Flüssigkeit einem Patienten.

**[0030]** Die entstandene Flüssigkeit kann dem Patienten parenteral verabreicht werden.

**[0031]** In einem Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung weist das Verfahren, um eine Hyperernährung für einen Patienten bereitzustellen, folgende Schritte auf: Bereitstellen eines Behälters, der eine Lipidkomponente, eine Dextrosekomponente und eine Aminosäurekomponente aufweist, wobei jede dieser Komponenten in einer getrennten Kammer enthalten ist.

**[0032]** Es wird ein flexibler Kunststoffbehälter bereitgestellt, der die Flüssigkeit aufweist, die ein Lipid enthält.

**[0033]** Das Verfahren zum Bereitstellen von Hypernährlösungen für eine Gesundheitsvorsorgeeinrichtung weist die folgenden Schritte auf: Bereitstellen eines Behälters mit mehreren Kammern; Füllen von einer der Kammern mit einer Flüssigkeit, die ein Lipid aufweist; Füllen einer getrennten Kammer von diesen Kammern mit einer Flüssigkeit, die Aminosäuren aufweist; Füllen einer anderen dieser Kammern mit einer Flüssigkeit, die Dextrose aufweist; und Bereitstellen dieses Behälters mit mehreren Kammern für eine Gesundheitsvorsorgeeinrichtung.

**[0034]** In einem Ausführungsbeispiel werden die Kammern im wesentlichen gleichzeitig gefüllt.

**[0035]** In einem Ausführungsbeispiel werden die Aminosäuren zuerst in den Behälter eingefüllt.

**[0036]** In einem Ausführungsbeispiel wird die Dextrose zuerst in den Behälter eingefüllt.

**[0037]** In einem Ausführungsbeispiel weist das Verfahren einen Schritt auf, bei dem der gefüllte Behälter sterilisiert wird.

**[0038]** In einem Ausführungsbeispiel wird der gefüllte Behälter einer Autoklavenbehandlung unterzogen.

[0039] Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht darin, daß sie einen Behälter zum Aufbewahren all dieser Grundkomponenten für eine Lösung für die vollständige parenterale Ernährung bereitstellt.

[0040] Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung ist außerdem, daß sie einen Behälter bereitstellt, der in einem Ausführungsbeispiel Elektrolyte in Aminosäuren, Calcium in Dextrose und Spurenelemente in Dextrose aufweist.

[0041] Weiterhin ist es Vorteil der vorliegenden Erfindung, daß ein Behälter zum Aufbewahren von medizinischen Lösungen bereitgestellt wird, die ein Lipid enthalten.

[0042] Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht zudem darin, daß sie ein Verfahren bereitstellt, das die Sicherheit beim Mischen von medizinischen Lösungen verbessert.

[0043] Weiterhin besteht ein Vorteil der vorliegenden Erfindung darin, daß sie einen Behälter und ein Verfahren zum Herstellen von parenteralen Nährösungen angibt, das keinen automatisierten Mischer erfordert.

[0044] Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist, daß ein Verfahren und ein Behälter angegeben werden, um den Abfall bei unbenutzten gebrauchten Lösungen für die vollständige parenterale Ernährung zu verringern.

[0045] Außerdem besteht ein Vorteil der vorliegenden Erfindung darin, daß ein Verfahren und ein Behälter angegeben werden, mit denen die zwischen der Bestellung und der Verabreichung von medizinischen Lösungen, wie Nährösungen, an Patienten vergehende Zeit verringert wird.

[0046] Außerdem besteht in Vorteil der vorliegenden Erfindung darin, daß ein Verfahren zum Bereitstellen von Lösungen für die vollständige parenterale Ernährung von Patienten angegeben wird, das eine größere Sicherheit aufweist.

[0047] Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht zudem darin, daß der pharmazeutische Arbeitsaufwand beim Mischen von Nährösungen verringert wird.

[0048] Ein Vorteil der vorliegenden Erfindung besteht außerdem darin, daß sie dazu beiträgt, das Bestellen von Lösungen für die vollständige parenterale Ernährung zu vereinfachen.

[0049] Außerdem ist es ein Vorteil der vorliegenden Erfindung, daß sie die Gefahr der Verunreinigung während der Herstellung von medizinischen Lösungen verringert, indem die pharmazeutischen Manipulationen minimiert werden.

[0050] Weitere Merkmale und Vorteile der vorliegenden Erfindung sind in der ausführlichen Beschreibung der bevorzugten Ausführungsbeispiele der Erfindung und den Zeichnungen angegeben und werden anhand dieser deutlich.

#### KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGSFIGUREN

[0051] Es zeigen:

[0052] [Fig. 1](#) eine Perspektivansicht eines Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßigen Behälters;

[0053] [Fig. 2](#) eine Perspektivansicht eines weiteren Ausführungsbeispiels des erfindungsgemäßigen Behälters;

[0054] [Fig. 3](#) einen Querschnitt eines Ausführungsbeispiels der für die Herstellung des erfindungsgemäßigen Behälters verwendeten Folie;

[0055] [Fig. 4](#) eine Seitenansicht eines Ausführungsbeispiels einer für die Herstellung der Dichtung des Behälters von [Fig. 1](#) verwendeten Form;

[0056] [Fig. 5](#) vollständige Ionenchromatogramme, die mit Extraktproben gemäß Beispiel 1 erzeugt worden sind; und

[0057] [Fig. 6](#) ein Massenspektrum des Peaks B von [Fig. 5](#).

#### AUSFÜHLICHE BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSBEISPIELE DER ERFINDUNG

[0058] Die vorliegende Erfindung stellt vorzugsweise einen Behälter mit mehreren Kammern bereit, der für die Aufnahme von mehreren flüssigen Komponenten eines Produktes verwendet werden kann, die vor der Verwendung getrennt aufbewahrt werden sollen. Aufgrund der speziellen erfindungsgemäßen Struktur können die Komponenten vor der Verwendung gemischt werden, und der Behälter sowie auch das Verfahren ermöglichen das Aufbewahren von Lipiden in der gleichen Struktur wie die anderen Komponenten. Folglich sorgt die vorliegende Erfindung in einem Ausführungsbeispiel dafür, daß mindestens drei Basislösungen einer Hypernährlösung vor der Verwendung in einem einzigen Behälter aufbewahrt werden.

[0059] Es wird nunmehr auf [Fig. 1](#) Bezug genommen, in der ein Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung dargestellt ist. Der Behälter **10** weist vorzugsweise mindestens drei Kammern **12**, **14** und **16** auf. Die Kammern **12**, **14** und **16** sind für die getrennte Aufbewahrung von Flüssigkeiten und/oder Lösungen gestaltet. Obwohl in dem in [Fig. 1](#) dargestellten Ausführungsbeispiel dieser Erfindung drei Kammern **12**, **14** und **16** gezeigt sind, sollte selbstverständlich sein, daß mehr oder weniger Kammern verwendet werden können.

[0060] Zwischen den Kammern **12** und **14** bzw. **14** und **16** sind vorzugsweise ablösbare Dichtungen **18** und **20** vorgesehen. Eine solche ablösbare Dichtung ist in der US-Patentanmeldung, Serien Nr. 08/033,233, am 16. März 1993 eingereicht, mit dem Titel "PEELABLE SEAL AND CONTAINER HAVING SAME" offenbart. Diese ablösbaren Dichtungen ermöglichen das selektive Öffnen der Kammern, so daß die darin enthaltenen Flüssigkeiten selektiv gemischt werden können.

[0061] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann in mindestens einer der Kammern **16** eine Flüssigkeit aufbewahrt werden, die Lipide enthält. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel weist der Behälter **10** in der ersten Kammer **12** Dextrose, in der zweiten Kammer **14** Aminosäuren und in der dritten Kammer **16** Lipide auf.

[0062] Es wird nunmehr auf [Fig. 2](#) Bezug genommen, in der ein weiteres Ausführungsbeispiel der vorliegenden Erfindung dargestellt ist. Ähnlich dem in [Fig. 1](#) gezeigten Ausführungsbeispiel weist der Behälter **110** vorzugsweise mindestens drei Kammern **112**, **114** und **116** auf. Die Kammern **112**, **114** und **116** sind für die getrennte Aufbewahrung von Flüssigkeiten und/oder Lösungen gestaltet. Obwohl in dem in [Fig. 2](#) dargestellten Ausführungsbeispiel dieser Erfindung drei Kammern **112**, **114** und **116** gezeigt sind, sollte selbstverständlich sein, daß mehr oder weniger Kammern verwendet werden können. Wie in den Ausführungsbeispielen von [Fig. 1](#) sind zwischen den Kammern **112** und **114** bzw. **114** und **116** ablösbare Dichtungen **118** und **120** vorgesehen.

[0063] Es wird nunmehr auf [Fig. 3](#) Bezug genommen, in der ein Querschnitt eines Ausführungsbeispiels der Folie **21** gezeigt ist, die für die Herstellung der erfindungsgemäßen Behälter **10** und **110** verwendet wird. Im dargestellten bevorzugten Ausführungsbeispiel weist die Folie **21** eine Struktur aus vier Schichten **22**, **24**, **26** und **28** auf.

[0064] In diesem Zusammenhang ist bei diesem dargestellten Ausführungsbeispiel die äußere oder erste Schicht **22** aus einem Polyestermaterial, wie PCCE-Copolyester, hergestellt. Falls erwünscht können andere flexible Materialien mit einem hohen Schmelzpunkt verwendet werden. Ein PCCE-Copolyestermaterial kann von Eastman Kodak unter der Bezeichnung Ecdel 9965 erhalten werden. Die typische Dicke der äußeren Schicht **22** kann zum Beispiel 0,39 bis 0,71 mm (0,39 bis 0,71 mil), z. B. 0,55 mm (0,55 mil) betragen.

[0065] Eine Verbindungsschicht **24** ist vorgesehen, um die erste Schicht **22** mit der dritten Schicht **26** zu verbinden. Die Verbindungsschicht ist vorzugsweise ein sehr reaktiver Polymerklebstoff, wie ein EVA-Copolymer, das mit Maleinsäure chemisch modifiziert ist. Ein solches Material ist von DuPont unter der Bezeichnung Bynel E-361 erhältlich. Die Verbindungsschicht **24** kann eine unterschiedliche Dicke von zum Beispiel 0,20 bis 0,60 mm (0,20 bis 0,60 mil), z. B. 0,4 mm (0,40 mil), aufweisen.

[0066] Die dritte Schicht **26** ist vorzugsweise ein HF-empfindliches Polymer, wie ein EVA-Copolymer. Ein solches Material ist von DuPont unter der Bezeichnung Elvax 3182-2 erhältlich. Die dritte Schicht hat vorzugsweise eine Dicke von etwa 5,56 bis etwa 6,84 mm (etwa 5,56 bis etwa 6,84 mil), z. B. 6,20 mm (6,20 mil).

[0067] Diese Folie weist auch eine Dichtmittelschicht **28** auf, die aus folgendem hergestellt ist: 1) einem Schmelzpolymer aus einem Polyolefin, das bei Sterilisierungstemperaturen wärmebeständig ist, jedoch noch

unter der Schmelztemperatur der äußeren Schicht schmilzt; solche Polymere sind vorzugsweise Polypropylen-Ethylen-Copolymere, wie Z9450 von Fina Oil and Chemical; und 2) einem thermoplastischen Elastomer, das eine flexiblere und gegenüber freien Radikalen resistente Dichtmittelschicht erzeugt und der Dichtmittelschicht zwei Schmelzpunkte verleiht, wobei das Elastomer den niedrigeren Wert aufweist; solche Polymere sind vorzugsweise Styrol-Ethylen-Buten-Styrol-Blockcopolymere, wie Kraton G-1652 von Shell Oil and Chemical. Die Dichtmittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von etwa 1,28 bis etwa 1,92 mm (etwa 1,28 bis etwa 1,92 mil), z. B. 1,60 mm (1,60 mil).

**[0068]** Die Dichtmittelschicht **28** grenzt an die Lösungsmittelseite des Behälters **10** an, so daß es beim Zerbrechen der Dichtung zwischen den Kammern, z. B. **12** und **14**, zu einer Verbindung kommt.

**[0069]** Die in [Fig. 3](#) dargestellte, so aufgebaute vierstckige Folie weist mindestens eine HF-empfindliche Schicht **26** und eine HF-unempfindliche Schicht **28** auf. Um die Dichtungen zu erzeugen, erhitzt ein HF-Feld einen Schweißstab (der hier nachstehend anhand von [Fig. 4](#) beschrieben wird), der die HF-empfindliche Schicht **26** erwärmt, die wiederum die HF-unempfindliche Schicht **28** erwärmt, wodurch die Schicht weich, jedoch nicht verflüssigt wird. Durch den Kontakt zwischen der HF-unempfindlichen Schicht **28** der Lage **30** und einer entsprechenden HF-unempfindlichen Schicht **28** der Lage **30a** entsteht eine Kohäsionsbindung, es kommt jedoch nicht zum Verschmelzen zwischen den Schichten, was zu einer dauerhaften Bindung führen kann.

**[0070]** Um durch Hochfrequenzschweißen oder andere Formen der Schweißtechnologie eine ablösbare Dichtung zu erzeugen, wird in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel eine Form **40** verwendet, die in [Fig. 4](#) dargestellt ist. Diese Form **40** weist einen Schweißstab **42** auf, der so geformt ist, daß er im wesentlichen senkrecht von einem Grundteil **44** vorsteht, auf dem der Schweißstab **42** einstückig befestigt ist. Das Grundteil **44** kann zudem mit Befestigungseinrichtungen (nicht gezeigt), die durch die Löcher im Grundteil **44** eingesetzt werden, an Fertigungskomponenten (nicht gezeigt) angebracht werden. Der Schweißstab **44** der Form **40** wird dazu verwendet, eine ablösbare Dichtung zu erzeugen, wobei der Schweißstab **42** mit HF-Energie angeregt werden kann.

**[0071]** Der dargestellte Schweißstab **42** hat eine im wesentlichen gleichmäßige Breite, die in [Fig. 4](#) mit "x" bezeichnet ist, in der bevorzugten Ausführungsform etwa 9,5 mm (3/8 inch). Der Schweißstab **42** weist außerdem abgerundete Ecken **48** und Vertiefungen **49** auf, um die Aktivierungskräfte zu steuern und die Konsistenz der Dichtung zu verbessern. Bei Sterilisierungstemperaturen wird die Innenschicht in einem engen Kontakt mit sich selbst verschweißt, weil das Material mit dem geringeren Schmelzpunkt schmilzt. Dieses Phänomen ermöglicht es, daß die Form **42** eine geringere Oberfläche aufweist, wodurch die Druckparameter besser gesteuert werden und die Gefahr des Schmelzens des Materials mit dem höheren Schmelzpunkt geringer wird, das zu tatsächlichen Schweißstellen führen würde. In dem dargestellten bevorzugten Ausführungsbeispiel beträgt die radiale Abmessung 1,59 mm (1/16 inch). Die gemäß der vorliegenden Erfindung mit dem Schweißstab **42** erzeugte ablösbare Dichtung führt zu einer Bindung, deren Zerbrechen aufgrund darauf ausgeübter äußerer Kräfte weniger wahrscheinlich ist.

**[0072]** Als Beispiel und nicht als Einschränkung wird ein Beispiel aufgeführt, wie eine Abzugsdichtung erzeugt wird. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel weist die innere Schicht SEBS und Ethylen-Polypropylen auf. SEBS hat einen Schmelzpunkt von etwa 127 °C und Ethylen-Polypropylen von etwa 140°C. Die in [Fig. 4](#) gezeigte Form wird zuerst auf eine Temperatur von 50°C erhitzt und in einer Position gegen den Behälter gedrückt, daß die gewünschte Dichtung erzeugt wird. Dann wird die Form mit einer ausreichenden HF-Energie angeregt, so daß eine Temperatur zwischen 128 und 131°C erreicht wird. Dadurch wird die Abzugsdichtung erzeugt.

**[0073]** In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel werden die Abzugsdichtungen so geschaffen, daß sie mechanisch nicht lösbar Dichtungen entlang der Länge des Behälters **10** sind.

**[0074]** Gemäß der vorliegenden Erfindung und angesichts der Struktur des Behälters **10** kann der Behälter Lipide enthalten. In diesem Zusammenhang lösen die Lipide keine Komponenten aus der Folie heraus, die für die Herstellung des Behälters **10** verwendet worden ist. Die vorliegende Erfindung ermöglicht auch, daß Lipide in den Behälter **10** gefüllt werden können und der Behälter einer Retortenbehandlung unterzogen (sterilisiert) werden kann.

**[0075]** Bisher konnten kommerziell erhältliche Lipide nicht in Kunststoffbehältern aufbewahrt werden und wurden der Retortenbehandlung immer in Glas unterzogen.

**[0076]** Wie in [Fig. 1](#) gezeigt, kann vorzugsweise jede Kammer **12**, **14** und **16** eine Zugangs- oder Schlauchöffnung **31**, **32** und **34** aufweisen. Im dargestellten Ausführungsbeispiel ist die Öffnung **31** eine Injektionsstelle und die Öffnung **32** eine Verabreichungsöffnung. Die Öffnungen **31** und **32** können nach einer Anzahl von Verfahren hergestellt werden. In einem Ausführungsbeispiel werden die Öffnungen **31** und **32** für die Kammern **12** und **14** zum Beispiel aus einer durchsichtigen PVC-Membran hergestellt, die mit DEHP weichgemacht worden ist. Um die Sterilität der Innenseite der Öffnungen **31** und **32** aufrechtzuerhalten, kann auf der Öffnung eine Injektionskappe befestigt werden.

**[0077]** Bei der Kammer **18**, die für die Aufnahme eines Lipids gestaltet ist, ist die Zugangsoffnung **34** jedoch aus einem Material hergestellt, das kein PVC enthält. Es kann zum Beispiel ein Gemisch, vorzugsweise von Polypropylen, SEBS und EVA, verwendet werden. In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel wird die Öffnung **34** dreischichtig mit folgender Formulierung coextrudiert:

	Äußere Schicht (125 µm)
35%	PP Fortilene 4265
25%	Tafmer A4085
10%	Kraton FG1924
10%	Macromelt TPX16-159
20%	EVA Escorene UL00328 (28% VA)
	Mittlere Schicht (580 µm)
35%	PP Fortilene 4265
25%	Tafmer A4085
10%	Kraton FG1924
10%	Macromelt TPX16-159
20%	EVA Escorene UL00328 (28% VA)
	Innere Schicht (125 µm)
50%	EVA Escorene UL00119 (19% VA)
50%	EVA Escorene UL00328 (28% VA)

**[0078]** In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel sind alle Zugangsoffnungen **31**, **32** und **34** aus einem PVC-freien Material, wie dem vorstehend aufgeführten, hergestellt.

**[0079]** Die Schlauchöffnungen **31**, **32** und **34** sind im Behälter befestigt, damit eine Fluidverbindung mit dem Behälter **10** und insbesondere den Kammern **12**, **14** und **16** möglich ist. Dafür können die Öffnungen **31**, **32** und **34** eine Membran aufweisen, die zum Beispiel von einer Kanüle oder einer Spitze eines Verabreichungssets durchstochen wird, um den Inhalt des Behälters durch den Verabreichungsset einem Patienten zuzuführen. Natürlich können mehr oder weniger als drei Öffnungen verwendet werden.

**[0080]** In einem Ausführungsbeispiel befindet sich eine Zugabeöffnung (nicht gezeigt) an der Seite des Behälters **10**, die den Zugangsoffnungen **31**, **32** und **34** gegenüberliegt. Die Zugabeöffnung ermöglicht die Zuga-be von Mikrobestandteilen oder Mikronährstoffen in den Behälter.

**[0081]** Vorzugsweise befinden sich alle Öffnungen auf einer Seite des Behälters. Das kann eine effizientere Herstellung und das gleichzeitige Füllen aller Kammern ermöglichen.

**[0082]** In einem Ausführungsbeispiel ist der Behälter **10** eine 3 l Einheit, wobei drei Kammern durch zwei Abzugsdichtungen getrennt sind. Die Kammern des Behälters sind in einem Ausführungsbeispiel so gestaltet, daß sie Dextrose (10 bis 70%), Aminosäuren (5,5 bis 20%, mit oder ohne Elektrolyte) und ein Lipid (10 bis 30%) enthalten. Der gefüllte Behälter ist so gestaltet, daß er in einen Außenbeutel (overpouch) als Sauerstoffsperre gegeben und einer Autoklavenbehandlung unterzogen werden kann. Vor der Verwendung öffnet der Benutzer die Dichtungen und mischt die Lösungen. Es wird angenommen, daß ein solcher Behälter **10** eine Lagerbeständigkeit von mindestens 12 Monaten aufweist.

**[0083]** Es sollte auch darauf hingewiesen werden, daß der Behälter **10** bereits mit Spurenelementen, Vitami-

nen und/oder Elektrolyten abgepackt sein kann. Spurenelemente können zum Beispiel in der gleichen Kammer wie Dextrose abgepackt sein.

**[0084]** Als Beispiel und nicht als Einschränkung werden nunmehr Beispiele von Behältern aufgeführt, um Patienten mit einer vollständigen parenteralen Ernährung zu versorgen.

Größe der Kammer (ml)	Entsprechende Formulierung																																																																
800/225/800	Akut 1, Akut 1E, Akut 2E, Akut 3, Acut 3E und Nicht-Akut 1E																																																																
800/400/800	Akut 4E (lipidreich) und periphere Formulierung 1																																																																
<b>Akut 1 = nachstehende Formulierung ohne Elektrolyte</b> 800/225/800 Konfig.																																																																	
<b>Akut 1E = nachstehende Formulierung mit Elektrolyten</b>																																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kammer-konz.</th><th>End-konz.</th><th>Vol.</th><th>g</th><th>g/kg<sup>1</sup></th><th>kcal</th><th>NPC</th><th>NPC/kg</th><th>kcal</th><th>kcal/kg</th><th>% NPC als Lipid</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AA 15,0%</td><td>6,6%</td><td>800</td><td>120</td><td>17</td><td>480</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Lipid 20,0%</td><td>2,5%</td><td>225</td><td>45</td><td></td><td>405</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Dextrose 50,0%</td><td>21,9%</td><td>800</td><td>400</td><td></td><td>1,360</td><td>1,765</td><td>25</td><td>2,245</td><td>32</td><td>23%</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>1825</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>											Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid	AA 15,0%	6,6%	800	120	17	480						Lipid 20,0%	2,5%	225	45		405						Dextrose 50,0%	21,9%	800	400		1,360	1,765	25	2,245	32	23%			1825								
Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid																																																							
AA 15,0%	6,6%	800	120	17	480																																																												
Lipid 20,0%	2,5%	225	45		405																																																												
Dextrose 50,0%	21,9%	800	400		1,360	1,765	25	2,245	32	23%																																																							
		1825																																																															
<b>Akut 2E (mit Elektrolyten)</b> 800/225/800 Konfig.																																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kammer-konz.</th><th>End-konz.</th><th>Vol.</th><th>g</th><th>g/kg</th><th>kcal</th><th>NPC</th><th>NPC/kg</th><th>kcal</th><th>kcal/kg</th><th>% NPC als Lipid</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AA 13,0%</td><td>5,7%</td><td>800</td><td>104</td><td>15</td><td>416</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Lipid 20,0%</td><td>2,5%</td><td>225</td><td>45</td><td></td><td>405</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Dextrose 50,0%</td><td>21,9%</td><td>800</td><td>400</td><td></td><td>1,360</td><td>1,765</td><td>25</td><td>2,181</td><td>31</td><td>23%</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>1825</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>											Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid	AA 13,0%	5,7%	800	104	15	416						Lipid 20,0%	2,5%	225	45		405						Dextrose 50,0%	21,9%	800	400		1,360	1,765	25	2,181	31	23%			1825								
Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid																																																							
AA 13,0%	5,7%	800	104	15	416																																																												
Lipid 20,0%	2,5%	225	45		405																																																												
Dextrose 50,0%	21,9%	800	400		1,360	1,765	25	2,181	31	23%																																																							
		1825																																																															
<b>Akut 3 = nachstehende Formulierung ohne Elektrolyte</b> 800/225/800 Konfig.																																																																	
<b>Akut 3E = nachstehende Formulierung mit Elektrolyten</b>																																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kammer-konz.</th><th>End-konz.</th><th>Vol.</th><th>g</th><th>g/kg<sup>1</sup></th><th>kcal</th><th>NPC</th><th>NPC/kg</th><th>kcal</th><th>kcal/kg</th><th>% NPC als Lipid</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AA 10,0%</td><td>4,4%</td><td>800</td><td>80</td><td>11</td><td>320</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Lipid 20,0%</td><td>2,5%</td><td>225</td><td>45</td><td></td><td>405</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Dextrose 50,0%</td><td>21,9%</td><td>800</td><td>400</td><td></td><td>1,360</td><td>1,765</td><td>25</td><td>2,085</td><td>30</td><td>23%</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>1825</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>											Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid	AA 10,0%	4,4%	800	80	11	320						Lipid 20,0%	2,5%	225	45		405						Dextrose 50,0%	21,9%	800	400		1,360	1,765	25	2,085	30	23%			1825								
Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid																																																							
AA 10,0%	4,4%	800	80	11	320																																																												
Lipid 20,0%	2,5%	225	45		405																																																												
Dextrose 50,0%	21,9%	800	400		1,360	1,765	25	2,085	30	23%																																																							
		1825																																																															
<b>Akut 4E (mit Elektrolyten)</b> 800/400/800 Konfig.																																																																	
<b>Lipidreiche Formulierung</b>																																																																	
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Kammer-konz.</th><th>End-konz.</th><th>Vol.</th><th>g</th><th>g/kg<sup>1</sup></th><th>kcal</th><th>NPC</th><th>NPC/kg</th><th>kcal</th><th>kcal/kg</th><th>% NPC als Lipid</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AA 13,0%</td><td>3,2%</td><td>800</td><td>104</td><td>15</td><td>416</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Lipid 20,0%</td><td>4,0%</td><td>400</td><td>80</td><td></td><td>720</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Dextrose 30,0%</td><td>12,0%</td><td>800</td><td>240</td><td></td><td>816</td><td>1,536</td><td>22</td><td>1,952</td><td>28</td><td>47%</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>2000</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>											Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid	AA 13,0%	3,2%	800	104	15	416						Lipid 20,0%	4,0%	400	80		720						Dextrose 30,0%	12,0%	800	240		816	1,536	22	1,952	28	47%			2000								
Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/kg	kcal	kcal/kg	% NPC als Lipid																																																							
AA 13,0%	3,2%	800	104	15	416																																																												
Lipid 20,0%	4,0%	400	80		720																																																												
Dextrose 30,0%	12,0%	800	240		816	1,536	22	1,952	28	47%																																																							
		2000																																																															

## Nicht-Akut 1E (mit Elektrolyten)

800/225/800 Konfig.

	Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/ kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/ kg	kcal	kcal/ kg	% NPC als Lipid
AA	8,5%	3,7%	800	68	1,0	272					
Lipid	20,0%	2,5%	225	45		405					
Dextrose	50,0%	21,9%	800	400		1,360	1,765	25	2,03*	29	23%
				1825							

## Peripherie 1E (mit Elektrolyten)

800/400/800 Konfig.

	Kammer-konz.	End-konz.	Vol.	g	g/ kg <sup>1</sup>	kcal	NPC	NPC/ kg	kcal	kcal/ kg	% NPC als Lipid
AA	8,5%	3,4%	800	68	1,0	272					
Lipid	10,0%	2,0%	400	40		360					
Dextrose	10,0%	4,0%	800	80		272	632	9	904	13	57%
				2000							

<sup>1</sup>Es wird ein Patient mit 70 kg angenommen

Osmolarität: etwa 670 mOsm/l

**[0085]** Es wird angenommen, daß diese acht Behälter 80 bis 90% aller erwachsenen Patienten abdecken können.

**[0086]** Als Beispiel und nicht als Einschränkung werden nunmehr Beispiele der vorliegenden Erfindung aufgeführt.

## BEISPIEL 1

**[0087]** Der Zweck dieser Untersuchung bestand darin, eine vorläufige ausgiebige Information für ein Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Behälters zur Langzeitaufbewahrung von der Retortenbehandlung unterzogenen Lipidemulsionen zu erhalten.

**[0088]** Bei dieser Untersuchung waren die Testgegenstände 500 ml Einheiten, die aus der Folie hergestellt worden waren, die bereits in dieser Beschreibung aufgeführt worden ist, mit zwei PVC-freien Anschlußschläuchen. Diese Einheiten wurden mit einer 20%igen Lipidemulsion gefüllt, in einen Außenbeutel aus Folie gegeben, mit Stickstoff gespült und entweder 30, 40 oder 50 Minuten mit Dampf sterilisiert. Aliquote Mengen einer 20%igen Lipidemulsion, die in den Testgegenständen aufbewahrt worden war, einer 20%igen Lipidemulsion, die in Glasflaschen aufbewahrt worden war und einer 20%igen Lipidemulsion, die in Glasflaschen aufbewahrt worden war, die mit Zielextrakten versetzt worden war, wurden auf die Zielextrakte analysiert.

**[0089]** Irganox® 1076, 2-Ethylhexansäure und 25-Krone-5 lagen in den Proben der Lipidemulsion bei Werten unter den geschätzten Nachweisgrenzen des Verfahrens, 0,57 µg/ml, 0,44 µg/ml bzw. 0,24 µg/ml. 1,2-Bis(sek.-butoxycarboxy)ethan (SBCE) und 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol (BHT) wurden in Mengen in den Proben nachgewiesen, die in der Nähe der geschätzten Nachweisgrenzen von 0,28 µg/ml bzw. 0,095 µg/ml lagen. Es gab keine erkennbaren Unterschiede der Extraktmengen aufgrund der Dauer der Sterilisation. Außerdem waren keine Ziel darstellenden Extrakte im gesamten Ionenchromatogramm eines Extraktes einer 20%igen Lipidemulsion zu erkennen, die in einem Testgegenstand aufbewahrt worden war.

**[0090]** Um die Empfindlichkeit für die Zielextrakte zu verbessern, wurden die Lipidemulsionsextrakte unter Anwendung eines selektiven Ionen überwachenden Massenspektralnachweises analysiert, wobei die alle Ionen überwachende Massenspektrometrie angewendet wurde, um die Extrakte auf weitere keine Ziel darstellende Verbindungen zu prüfen. Bei beiden Analysen ist der Faktor, der die Empfindlichkeit dieses Verfahrens begrenzt, die Konzentration der 20%igen Lipidemulsion. Im Prinzip ist die Empfindlichkeit dieser Methode in einem Behältersystem mit drei Kammern aufgrund der geringeren Konzentration der Lipidemulsion in der abschließenden Lösung höher.

**[0091]** Bei anderen Untersuchungen wurden die Mengen der Zielextrakte bestimmt. Die Extraktmengen in den Lipidemulsionslösungen wurden bestimmt, indem die Lipidemulsion extrahiert und durch Gaschromatographie mit der Massenspektrometrie von ausgewählten Ionen analysiert wurde. Die Absicht dieser Untersu-

chung bestand darin, eine vorläufige Information über die Ansammlung von 2-Ethylhexansäure, 1,2-Bis(sek.-butoxycarboxy)ethan (SBCE), 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol (BHT), des Ethers 25-Krone-5 und von Irganox® 1076 in einer 20%igen Lipidemulsion zu erhalten, die in Behältern einer Retortenbehandlung unterzogen worden war. Außerdem wurde eine Extraktprobe durch Gaschromatographie mit der Massenspektrometrie von allen Ionen analysiert.

**[0092]** Diese Einheiten wiesen zwei PVC-freie Anschlußschläuche auf, die mit Aluminiumklemmen verschlossen worden waren. Die Folie wird mit folgender Konfiguration coextrudiert: Polypropylen-Kraton® (Lösungskontakt)/Poly(ethylen-vinylacetat) (EVA)/mit Maleinsäureanhydrid modifiziertes EVA (Verbindungsschicht)/PCCE. Das PCCE ist ein Poly(cyclohexylendimethylen-cyclohexandicarboxylat)-Copolymer mit Tetramethylenglycol. Die Testgegenstände wurden mit einer 20%igen Lipidemulsion gefüllt, in einen Außenbeutel aus Folie gegeben, mit Stickstoff gespült und verschlossen.

**[0093]** Dann wurden die Einheiten entweder 30, 40 oder 50 Minuten mit Dampf sterilisiert und analysiert.

**[0094]** Folgende Probenextraktionsmethode wurde als Teil der Untersuchung entwickelt. Eine aliquote Menge mit 1,0 ml der 20%igen Lipidemulsionsprobe und der 20%igen Lipidemulsion, die in Glas aufbewahrt worden war, wurden in 125 ml Scheidetrichter gegeben, die 15 ml 0,9%iges Natriumchlorid enthielten. Mit einer Vollpipette wurden eine aliquote Menge von 1,0 ml einer internen Standardlösung von 31,3 µg/ml Di-n-octylphthalat (DOP), 20 ml Methanol und 40 ml Methylenechlorid zugesetzt. Die Proben wurden extrahiert und Methylenchlorid wurde in einem 200 ml Zymark TurboVap®-Auffangröhren aufgefangen. Dann wurden die Proben mit einer zweiten 40 ml Portion Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridfraktionen wurden gesammelt, unter einem N<sub>2</sub>-Strom auf etwa 1 ml eingeengt und analysiert.

**[0095]** Der GC-Standard wurde wie folgt hergestellt: In 125 ml Scheidetrichtern, die 1 ml der 20 %igen Lipidemulsion, die in Glas aufbewahrt worden war, und 15 ml 0,9%iges Natriumchlorid enthielten, wurden aliquote Mengen von 1,0 ml jeder Standardlösung gegeben. Die Standards wurden extrahiert und analysiert. Außerdem wurde der Extrakt der mit STD-H versetzten Lipidemulsion analysiert.

Konzentration der Standards (µg/ml)

<u>Standard</u>	<u>2-EHA</u>	<u>SBCE</u>	<u>BHT</u>	<u>Irganox® 1076</u>	<u>25-Krone-5</u>
STD-H	268	66,8	83,2	99,6	79,2
STD-MH	66,9	16,7	20,8	24,9	19,8
STD-ML	40,1	10,0	12,5	14,9	11,9
STD-L	8,03	2,00	2,50	2,99	2,38

**[0096]** Es wurde die Gaschromatographie mit dem ausgewählten Ionen überwachenden Massenspektralnachweis (GC/MS-SIM) angewendet. Die Bedingungen des Gerätes waren wie folgt:

Gaschromatograph:

HP5890

Detektor:

Massenselektiver Detektor HP5790

Säule:

DB-5, 30 m × 0,32 mm × 0,25 µm (Film)

Programm:

40° für 1 Minute, 5°C/min bis zu 210°C, 20°C/min bis zu 300°C, 25 Minuten gehalten

Einspritzöffnung:	250°C, mit Glaswollstopfen
Überweisungsleitung:	310°C
Einspritzvolumen:	2 µl, nicht aufgeteilt, für 30 Sekunden
Art:	EI <sup>+</sup>
Überwachte Ionen (m/z):	
Startzeit (min):	
5,00 (2-EHA)	73, 88 und 116
20,00 (BHT)	57, 205 und 220
27,00 (SBCE)	45, 89 und 151
30,00 (25-Krone-5)	71, 72 und 100
42,30 (DEHP)	149, 167 und 279
46,00 (Irganox® 1076)	219, 515 und 530
Verweilzeit:	100 ms

## Gaschromatographie mit Massenspektralnachweis aller Ionen (GC/MS)

Gaschromatograph:	HP5890
Detektor:	Massenselektiver Detektor HP5790
Säule:	DB-5, 30 m × 0,32 mm × 0,25 µm (Film)
Programm:	40° für 1 Minute, 5°C/min bis zu 210°C, 20°C/min bis zu 300°C, 25 Minuten gehalten
Einspritzöffnung:	250°C, mit Glaswollstopfen
Überweisungsleitung:	310°C
Einspritzvolumen:	2 µl, nicht aufgeteilt, für 30 Sekunden
Art:	EI <sup>+</sup>
Erfassungsbereich (m/z):	35–650

**[0097]** Die Mengen von 2-EHA, Irganox® 1076 und 25-Krone-5 in den Lipidemulsionsproben lagen unter den geschätzten Nachweisgrenzen dieser Methode. Die Nachweisgrenzen wurden beim Dreifachen des Signal-Stör-Verhältnisses des versetzten Standards (STD-L) berechnet.

**[0098]** Bei der GC-Verweilzeit des BHT wurden in den Extraktten der Probe und der Kontroll-Lipidemulsion kleine Peaks beobachtet. Bei der GC-Verweilzeit des SBCE wurden in den Extraktten der Proben kleine Peaks beobachtet. Dann wurden die Konzentrationen von BHT und SBCE in der Lipidemulsion aus der relativen Reaktion des Analyts auf den internen Standard im versetzten Lipidstandard (ST-L) bestimmt.

**[0099]** Diese BHT- und SBCE-Mengen lagen nahe der geschätzten Nachweisgrenzen des Verfahrens. Die Rückgewinnung des Zusatzes wurde für die einzelnen Zielextrakte nicht berechnet. Die Menge jedes Zielextrakts in den Proben der 20%igen Lipidemulsion ist in Tabelle 1 aufgeführt. Die geschätzte Nachweisgrenze für jeden Extrakt in der 20%igen Lipidemulsion ist in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Mengen der Zielextrakte in Proben einer 20%igen Lipidemulsion und einer Kontrolle, µg/ml

Probe	2-EHA	SBCE	BHT	Irganox® 1076	25-Krone-5
149014.30	< d.l.	0,30	0,14	< d.l.	< d.l.
149014.40	< d.l.	0,23	0,09	< d.l.	< d.l.
149014.50	< d.l.	0,22	0,08	< d.l.	< d.l.
Kontrolle	< d.l.	< d.l.	0,03	< d.l.	< d.l.

**[0100]** Worin: < d. l. unter der in Tabelle 2 aufgeführten Nachweisgrenze liegt.

Tabelle 2: Geschätzte Nachweisgrenze für Zielextrakte in einer 20%igen Lipidemulsion, µg/ml

Analyt	Nachweisgrenze
2-EHA	0,44 µg/ml
SBCE	0,28 µg/ml
BHT	0,095 µg/ml
Irganox® 1076	0,57 µg/ml
25-Krone-5	0,24 µg/ml

**[0101]** Bei der alle Ionen überwachenden GC/MS-Analyse der extrahierten Probe der Lipidemulsion wurden keine weiteren Extrakte beobachtet.

**[0102]** Die Untersuchung liefert vorläufige Daten für die Ansammlung von Zielextrakten in einer der Retortenbehandlung unterzogenen 20%igen Lipidemulsion. 2-EHA, Irganox® 1076 und 25-Krone-5 lagen in den Proben der Lipidemulsion bei Werten unter der Nachweisgrenze dieser Methode. SBCE und BHT wurden in den Proben in Mengen nachgewiesen, die nahe der Nachweisgrenzen lagen. Bei den Extraktionsmengen gab es keine erkennbaren Unterschiede aufgrund der Dauer der Sterilisierung. Außerdem waren in den Chromatogrammen aller Ionen der Extrakte der 20%igen Lipidemulsion keine kein Ziel darstellenden Extrakte zu erkennen.

**[0103]** Um die Empfindlichkeit für die Zielextrakte zu verbessern, wurden Lipidemulsionsextrakte durch einen selektiven Ionen überwachenden Massenspektralnachweis analysiert, während die alle Ionen überwachende Massenspektrometrie dazu diente, die Extrakte auf weitere kein Ziel darstellende Verbindungen zu prüfen. Bei beiden Analysen besteht der die Empfindlichkeit des Verfahrens einschränkende Faktor darin, daß es nicht möglich ist, das aus der 20%igen Lipidemulsion extrahierte Öl zu konzentrieren. Im Prinzip ist die Empfindlichkeit dieser Methode aufgrund der geringeren Konzentration der Lipidemulsion in der gemischten Lösung in einem RTU-Behälter mit drei Kammern höher.

## BEISPIEL 2

**[0104]** Dieses Beispiel analysiert ein Ausführungsbeispiel des erfindungsgemäßen Behältersystems in Bezug auf die Langzeitlagerung und intravenöse Verabreichung von Dextrose, Aminosäuren und einer Lipidemulsion. Ein Ausführungsbeispiel des Behälters ist eine 2 l Einheit ohne Poly(vinylchlorid) (PVC) mit drei Kammern, die durch zwei ablösbare Dichtungen getrennt werden. Eine Kammer enthält 800 ml einer Dextroselösung (10 bis 70%), die zweite Kammer enthält 800 ml einer Aminosäurelösung (5,5 bis 10% mit oder ohne Elektrolyte), und die dritte Kammer enthält bis zu 400 ml einer Lipidemulsion (10 oder 30%). Der gefüllte Behälter wird in einen Außenbeutel aus Folie gegeben, mit Stickstoff gespült und mit Dampf sterilisiert. Vor der Verwendung zerbricht der Anwender die Abzugsdichtungen und mischt die drei Lösungen. Die maximale Konzentration der Lipidemulsion in der entstandenen Lösung für eine vollständige parenterale Ernährung (TPN) beträgt 4%.

**[0105]** Der Behälter wird aus einer coextrudierten Folie mit folgender Konfiguration hergestellt: Polypropylen-Kraton® (Lösungskontakt)/Poly(ethylen-vinylacetat) (EVA)/mit Maleinsäureanhydrid modifiziertes EVA (Verbindungsschicht)/PCCE. Das PCCE ist ein Poly(cyclohexylendimethylen-cyclohexandicarboxylat)-Copolymer mit Tetramethylenglycol. Der Behälter wird mit einer PVC enthaltenden Öffnung und mit Membranschlauchanordnungen an den Kammern, die Dextrose und Aminosäurelösungen enthalten, und einer PVC-freien Öffnung und einer Stopfenanordnung an der Kammer, die die Lipidemulsionslösung enthält, verbunden.

**[0106]** Die Testgegenstände wurden wie folgt gefüllt: 1) die Kammer des Behälters, die für die Dextroselösung verwendet werden soll, wurde mit 800 ml Wasser für die Injektion gefüllt, 2) die Kammer des Behälters, die für die Aminosäurelösung verwendet werden soll, wurde mit 800 ml Wasser für die Injektion gefüllt, und 3) die Kammer des Behälters, die für die Lipidemulsion verwendet werden soll, wurde mit 400 ml einer 20%igen Lipidemulsion gefüllt. Die gefüllten Einheiten wurden in Außenbeutel aus Folie gegeben und einer Autoklav behandlung unterzogen. Insgesamt wurden für die Untersuchung zwölf Einheiten hergestellt.

**[0107]** Die Auslegung der Untersuchung folgt den bereits entwickelten Methoden für: 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol (BHT), 2,6-Di-t-butyl-4-ethylphenol, 1,2-Bis(sek.-butoxycarboxy)ethan, den Ether 25-Krone-5, Isopropylmyristat, 2-Ethylhexansäure, Irganox® 1010, Irganox® 1076, AO330, 1,2-Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP), Aluminium, flüchtige organische Verbindungen und Propylen- und Ethylen-Vinylacetat-Oligomere in Lipid enthaltenden Lösungen. Um die extrahierbare Menge des Behälters zu erhalten, wurden die Abzugsdichtungen der Testgegenstände mit drei Kammern geöffnet, und die drei Lösungen wurden vor allen Analysen, außer für

Cyclohexanon, gemischt. Aufgrund des erwarteten Verlustes von Cyclohexanon während des Extraktionsverfahrens des Lipids wurde nur die die mit Wasser gefüllten Kammern trennende Abzugsdichtung geöffnet, es wurde gemischt und auf Cyclohexanon analysiert.

**[0108]** Untersuchungen auf flüchtige organische Verbindungen, halbflüchtige Verbindungen, Aluminium, Antioxidantien und oligomeres Propylen und Ethylen-Vinylacetat erfolgten bei den Einheiten mit den Nummern 601, 602 und 604. Unmittelbar nach dem Probeziehen der Testgegenstände für die flüchtigen organischen Verbindungen wurden die Einheiten weitere 48 Stunden bei Umgebungstemperatur stehengelassen, um die mögliche Wechselwirkung der Lipidlösung mit dem gesamten Behältersystem zu imitieren, die aufgrund der Handhabung und Verabreichung des Produktes zu erwarten ist. Bei den Lösungen aus den drei Testgegenständen wurden dann Proben für Aluminium gezogen, in getrennte Glasbehälter gegeben und gekühlt aufbewahrt, bis sie zur Analyse gebraucht wurden. Die Analyse auf Cyclohexanon erfolgte bei einer Probe des gesammelten Wassers aus den Aminosäure- und Dextrosekammern der Einheiten mit den Nummern.

**[0109]** Kontrolllösungen der Lipidemulsion, die mit nanoreinem Wasser auf eine nominelle Konzentration von 4% verdünnt worden waren, wurden falls geeignet zusammen mit verdünnten Lipidemulsionslösungen, die mit bekannten Zielverbindungen versetzt worden waren, analysiert.

**[0110]** Zwei aliquote Mengen aus den drei Behältern und der Kontroll-Lipidemulsion wurden durch Spülgas- und Einfanggas-Chromatographie mit Massenspektrometrienachweis (GC/MS) auf flüchtige organische Verbindungen analysiert, wobei das in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführte Verfahren angewendet wurde.

**[0111]** Die in den Chromatogrammen der gesamten Ionen beobachtete hauptsächliche flüchtige organische Verbindung war Cyclohexanon. In den drei Behältern wurden die Mengen von Cyclohexanon in den mit Wasser gefüllten Kammern bestimmt. Zusätzlich zum Cyclohexanon wurden 4-Methyl-2-pantan und Toluol als für die im Behältersystem aufbewahrte Lipidemulsion spezifischen Verbindungen nachgewiesen. Das r-Methyl-2-pantan und das Toluol, die in den Lösungsproben nachgewiesen wurden, hatten die gleichen GC-Verweilzeit und die gleichen Massenspektren wie die authentischer Standardmaterialien.

**[0112]** In einer früheren Untersuchung wurden 4-Methyl-2-pantan und Toluol als Materialien identifiziert, die sich aus einer Heißprägefolie, die zum Bedrucken des Behälters verwendet wurde, in der Lösung anreichern. Die Mengen von 4-Methyl-2-pantan und Toluol in der im Behälter aufbewahrten Lipidlösung wurden anhand der Reaktion des internen Standards d<sub>5</sub>-Chlorbenzol bestimmt. Die Mengen von 4-Methyl-2-pantan und Toluol in der in den Behältern aufbewahrten Lipidlösung sind wie folgt:

Probeeinheit	4-Methyl-2-pantan, µg/ml	Toluol, µg/ml
601,1	0,028	0,033
601-2	0,029	0,032
602-1	0,034	0,036
602-2	0,034	0,035
604-1	0,032	0,034
604-2	0,034	0,036

**[0113]** Die Mengen der das Ziel darstellenden halbflüchtigen Verbindungen 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol (BHT), 2,6-Di-t-butyl-4-ethylphenol (DtBEP), 1,2-Bis(sek.-butoxycarboxy)ethan (SBCE), des Ethers 25-Krone-5 (25-C-5), Isopropylmyristat (IPM), 2-Ethylhexansäure (2-EHA) und 1,2-Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) wurden in zwei aliquoten Mengen von jeder der drei Einheiten, dem Kontrolllipid und der mit den bekannten Zielextrakten versetzten Emulsion bestimmt.

**[0114]** Eine aliquote Menge von 5,0 ml der Probe der Lipidemulsion und der Kontrolle in Form einer 4%igen Lipidemulsion wurden in 125 ml Scheidetrichter gegeben, die 15 ml 0,9%iges Natriumchlorid enthielten. Mit einer Vollpipette wurden eine aliquote Menge mit 1,0 ml der internen Standardlösung von 30,3 mg/ml Di-n-octylphthalat (DOP), 20 ml Methanol und 40 ml Methylenechlorid zugegeben. Die Proben wurden extrahiert, und das Methylenchlorid wurde in einem 200 ml Zymar Turbo Vap® Auffangrörchen aufgefangen. Dann wurden die Proben mit einer zweiten 40 ml Portion Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridfraktionen wurden gesammelt, unter einem N<sub>2</sub>-Strom auf etwa 1 ml eingeengt und mit dem in Tabelle 4 aufgeführten GC/MS-SIM-System analysiert.

[0115] Die versetzten Lipidkontrollen wurden hergestellt, indem die Zielextraktverbindungen in eine 4%ige Kontroll-Lipidemulsion gegeben wurden, was zu folgenden Konzentrationen (µg/ml) führte:

Zusatz	2-EHA	BHT	DtBEP	IPM	SBCE	25-C-5	DEHP	Irganox® 1076
Zusatz-L	0,58	0,16	0,17	0,17	0,17	0,18	0,20	0,20
Zusatz-M	2,9	0,82	0,84	0,85	0,84	0,88	1,0	0,98
Zusatz-H	5,8	1,6	1,7	1,7	1,7	1,8	2,0	2,0

[0116] Dann wurden die versetzten Lipidkontrollen in der gleichen Weise wie bei den Proben extrahiert, eingegengt und analysiert.

[0117] Um mögliche kein Ziel darstellende Extrakte zu prüfen, wurde ein Extrakt jeder der drei Einheiten und die Lipidkontrolle im alle Ionen erfassenden GC/MS-Modus analysiert, wobei die in Tabelle 5 aufgeführten Bedingungen des Gerätes angewendet wurden.

[0118] Die Reaktionen für die Zielextrakte wurden bei jeder Zusatzmenge außer bei dem Zusatz von 0,58 µg/ml 2-EHA und dem Irganox® 1076 nachgewiesen. Die geringere Empfindlichkeit für 2-EHA führt zu einer entsprechend höheren Nachweisgrenze für 2-EHA. Bei der GC/MS-Analyse der versetzten Lipidkontrollösungen der Standardlösungen, die dazu dienten, die Kontroll-Lipidemulsion zu versetzen, wurde kein Irganox® 1076 beobachtet. Dieses Ergebnis zeigt, daß die angewendeten GC/MS-Bedingungen für den Nachweis von Irganox® 1076 ungeeignet sein können. In einer früheren Untersuchung wurde Irganox® 1076 bei einer Nachweisgrenze von 0,57 µg/ml in Proben einer 20%igen Lipidemulsion nicht nachgewiesen, die in Behältern aufbewahrt und einer Retortenbehandlung unterzogen worden war, die aus dieser Folie hergestellt worden waren.

[0119] Mit Ausnahme von DEHP wurde die Konzentration der Zielextrakte in den Extrakten aus dem Behälter entweder nicht nachgewiesen oder in einer Menge beobachtet, die deutlich geringer als die der geringsten versetzten Menge war. Die DEHP-Mengen in den Probeextrakten lagen in der Nähe der kleinsten Zusatzmenge, abgesehen von einer einzigen Wiederholung bei 2,1 µg/ml.

[0120] Für jeden Zielextrakt wurden die Nachweisgrenzen beim Dreifachen des Signal-Stör-Verhältnisses im Chromatogramm der niedrigsten Zusatzkonzentration berechnet, bei der eine Reaktion beobachtet wurde. Bei Proben, bei denen die Reaktion für die Zielextrakte oberhalb dieser Nachweisgrenze beobachtet wurde, wurde die Konzentration des Extraks durch lineare Regressionsanalyse der Reaktion der versetzten Lipidextrakte bei den drei analysierten Mengen bestimmt.

[0121] Da die Nachweisgrenze und die quantitativen Berechnungen unter Verwendung der Reaktionen der versetzten Lipidkontrollen erfolgten, waren keine Korrekturen der Wiedergewinnung des Zusatzes erforderlich oder wurden keine durchgeführt. Die Menge der Zielextrakte, die bei reproduzierten aliquoten Mengen aus den drei Behältern beobachtet wurden, und die berechneten Nachweisgrenzen in µg/ml sind wie folgt:

Einheit-Probe	2-EHA	BHT	DtBEP	IPM	SBCE	25-C-5	DEHP	Irganox® 1076
601-1	<dl (a)	0,029	<dl	<dl	0,084	<dl	0,11	N/A (b)
601-2	<dl	0,045	<dl	<dl	0,097	<dl	0,11	N/A
602-1	<dl	0,047	<dl	<dl	0,10	<dl	2,1	N/A
602-2	<dl	0,049	<dl	<dl	0,11	<dl	0,086	N/A
604-1	<dl	0,050	<dl	<dl	0,11	<dl	0,10	N/A
604-2	<dl	0,049	<dl	<dl	0,11	<dl	0,27	N/A
Nachweis-grenze	0,17	0,012	0,011	0,018	0,015	0,010	0,010	N/A

(a) Wobei, dl eine Menge angibt, die unter der Nachweisgrenze liegt

(b) wobei N/A angibt, daß keine Werte bestimmt werden konnten.

**[0122]** Um mögliche kein Ziel darstellende Extrakte zu prüfen, wurden die für die Probeextrakte erzeugten Chromatogramme der gesamten Ionen mit denen der Kontrolle verglichen (siehe [Fig. 5](#)). In den Chromatogrammen der Proben wurden vier Peaks beobachtet, die für die Proben spezifisch sind (in [Fig. 5](#) mit A, B, C und D markiert). Da diese Peaks nur in den Lipidlösungen beobachtet wurden, die in den Behältern aufbewahrt worden waren, sind diese Verbindungen anscheinend keine ein Ziel darstellenden Extrakte, die mit dem Behältersystem c in Zusammenhang stehen. Das Massenspektrum des Peaks B, des höchsten in der Probe beobachteten Peaks, ist in [Fig. 6](#) gezeigt.

#### Cyclohexanon

**[0123]** Die Werte von Cyclohexanon in reproduzierten aliquoten Mengen der gesammelten, wassergefüllten Kammern von drei RTU-Behältern wurden unter Anwendung der Gaschromatographie mit direkter Wassereinspritzung mit Flammenionisationsnachweis (GC/FID) bestimmt. Um die Menge von Cyclohexanon in den Proben quantitativ zu bestimmen, wurden Cyclohexanon-Standards in Wasser mit Konzentrationen von 0,034 µg/ml, 0,135 µg/ml, 3,37 µg/ml und 6,74 µg/ml hergestellt. Eine aliquote Menge von 10 µg/ml einer Standardlösung von 356 µg/ml Cyclopentanon wurde zu aliquoten Mengen mit 1 ml jedes Standards und der Probe für die Verwendung als interner Standard gegeben. Die Bedingungen des GC/FID-Gerätes sind in Tabelle 6 aufgeführt.

**[0124]** Die Mengen von Cyclohexanon in den wassergefüllten Kammern der drei Behälter wurden anhand der linearen Regressionslinie bestimmt, die aus den Reaktionen der Cyclohexanon-Standards erstellt wurde. Die Ergebnisse der Cyclohexanon-Analyse sind wie folgt:

Einheit Nummer	Cyclohexanon, µg/ml
591	2,05
605	2,81
613	3,16

#### Aluminium

**[0125]** Proben der Lipidemulsionsgemische, die 48 Stunden bei Raumtemperatur im Behälter aufbewahrt und in Teflon®-Flaschen gegeben worden waren, der 4%igen Kontroll-Lipidemulsion und der Kontrolle in Form von Wasser wurden durch Atomabsorptionsspektroskopie in einem Graphitofen auf Aluminium analysiert.

**[0126]** In der Kontrolle in Form von Wasser wurde kein Aluminium in einer Menge nachgewiesen, die über der Nachweisgrenze von 0,0009 µg/ml lag. Die Aluminiummengen, die in der Lipidemulsionslösung beobachtet wurden, die in der Einheit Nummer 601 aufbewahrt worden war, waren etwas höher als die in dem Kontrollgegenstand mit der 4%igen Lipidemulsion, wohingegen die Aluminiummengen in den Lipidemulsionslösungen, die in den Einheiten Nummer 602 und 604 aufbewahrt worden waren, etwa gleich denen waren, die für den Kontrollgegenstand mit der 4%igen Lipidemulsion beobachtet wurden. Die Aluminiumkonzentrationen in der Probe und den Kontrollgegenständen sind wie folgt:

Probe/Einheit Nummer	Aluminium, µg/ml
Kontrolle Wasser	<0,0009
Kontrolle 4 % Lipid	0,012
601	0,023
602	0,017
604	0,015

#### Antioxidantien und oligomeres Propylen und Ethylen-Vinylacetat

**[0127]** Aliquate Menge von 50 ml der drei Lipidemulsionsproben, als Reproduktion, und der Kontrolle der 4%igen Lipidemulsion wurden in Scheidetrichter gegeben, die 25 ml 0,9%iges Natriumchlorid und 60 ml Methanol enthielten. Das Gemisch wurde mit zwei 90 ml Portionen Methylchlorid extrahiert. Die organischen

Fraktionen wurden in 200 ml Zymark TurboVap®-Verdampfungsröhrchen aufgefangen und eingeengt, um das organische Lösungsmittel zu entfernen. Das entstandene Öl wurde in 10 ml Maßkolben gegeben und mit den Spülungen des TurboVap®-Röhrchens mit Tetrahydrofuran (THF) kombiniert. Dann wurden die 10 ml Maßkolben mit THF auf das Volumen verdünnt.

**[0128]** Eine aliquote Menge mit 3 ml des Extraktes wurde auf ein Dünnschichtchromatographiesystem Chromatotron® aufgebracht, das eine schnell rotierende Kieselgelplatte (4 mm) verwendet, um die Trennung vorzunehmen. Die Proben und das eluierende Lösungsmittel wurden auf die Mitte der rotierenden Platte aufgebracht, das heißt mit einer Verschiebung von etwa 45° zur Waagerechten. Wenn sich die Platte dreht, geht die Lösungsmittelfront nach außen, und die Komponenten werden in konzentrischen kreisförmigen Banden getrennt. Wenn das Band die Außenkante der Platte erreicht, verlässt das Eluat die Platte und läuft durch einen kleinen Ausguß an der Unterkante des Gehäuses des Chromatotrons®.

**[0129]** Der Analyst fängt das Eluat für die Analyse auf. Es wurden die ersten drei 45 ml Elutionsmittel aufgefangen. Diese Fraktionen enthielten die gewünschten Antioxidations- und oligomere Materialien. Das Elutionsmittel wurde vor den Analysen unter einem Stickstoffstrom auf 1 ml eingeengt.

**[0130]** Es wurden versetzte Lipidkontrollen hergestellt, indem Extraktmaterialien in aliquote Mengen mit 50 ml einer Kontrolle in Form einer 4%igen Lipidemulsionslösung gegeben wurden. Die Zielextraktverbindungen für die Antioxidans-Untersuchung bestanden aus den Standardmaterialien Irganox® 1010, Irganox® 1076 und A0330. Die Antioxidantien wurden bei geeigneten Konzentrationen von 0,5 µg/ml, 0,9 µg/ml und 1,8 µg/ml in der Lipidemulsion analysiert. Das Zielextraktmaterial für die Untersuchung des oligomeren Propylen und Ethylen-Vinylacetats bestanden aus einem Extrakt der Folie mit einem organischen Lösungsmittel.

**[0131]** Die Extrakte der Folie wurden hergestellt, indem etwa 10 g Folie, in kleine Stücke geschnitten, in zwei getrennte Erlenmeyer-Kolben abgewogen wurden. Eine aliquote Menge mit 75 ml von Pentan wurde in jeden Kolben gegeben und 15 Minuten in eine Beschallungsvorrichtung gestellt. Die Pentanextrakte wurden dann in getrennte Rundkolben dekantiert. Die gleiche Folie wurde weitere zweimal mit Pentan extrahiert. Jeder weitere Pentanextrakt wurde mit den vorherigen Extrakten in dem entsprechenden Kolben gemischt. Dann wurden die Pentanextrakte unter einem Stickstoffstrom bis zur Trockne verdampft. Der Rückstand, 73,4 mg, wurde in 50 ml THF gelöst, um einen Standardansatz herzustellen. Verdünnungen dieses Standardansatzes führten zur Analyse des mit Pentan extrahierbaren Materials bei Konzentrationen von 7,34 µg/ml, 14,7 µg/ml und 29,4 µg/ml in der Lipidemulsion. Diese versetzten Lipidlösungen wurden dann extrahiert, auf dem Chromatotron® gereinigt und analysiert, wie es für den Test und die Kontrollgegenstände beschrieben ist.

**[0132]** Die gereinigten Extrakte vom Lipidemulsionsgemisch aus den Behältern, dem Kontrollgegenstand und den versetzten Kontrollen wurden durch Hochtemperatur-GC auf die Antioxidantien Irganox® 1010, Irganox® 1076 und A0330 und durch Gel-Permeationschromatographie (GPC) mit Ultraviolet(UV-) und Brechungsinde(RI)-Nachweis auf oligomeres Propylen und Ethylen-Vinylacetat analysiert. Die Bedingungen für die Hochtemperatur-GC und die Gel-Permeationschromatographie sind in den Tabellen 7 bzw. 8 angegeben.

**[0133]** Die Mengen der Antioxidantien Irganox® 1010, Irganox® 1076 und AO330 im Produkt konnten aufgrund der vorhandenen restlichen Lipidemulsion in den Extrakten, die den Nachweis störte, in den aliquoten Mengen aus den Behälter-Einheiten nicht bestimmt werden. In den Extrakten der Proben wurde kein oligomeres Propylen oder Ethylen-Vinylacetat beobachtet. Die Nachweisgrenze für oligomeres Propylen oder Ethylen-Vinylacetat wurde beim Dreifachen des Signal-Stör-Verhältnisses im GPC/RI-Chromatogramm berechnet. Die Nachweisgrenze, die für oligomeres Propylen und Ethylen-Vinylacetat bestimmt wurde, liegt bei 5,6 µg/ml.

#### Schlußfolgerung

**[0134]** Drei Einheiten des Lipidemulsionsgemisches aus einem 2 l Behälter wurden auf flüchtige organische Verbindungen, ein Ziel darstellende und kein Ziel darstellende halbflüchtige organische Verbindungen, Aluminium, Antioxidantien, oligomeres Propylen und Ethylen-Vinylacetat analysiert. Zu den halbflüchtigen organischen Zielextrakten gehören 2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol (BHT), 2,6-Di-t-butyl-4-ethylphenol (DtBEP), 1,2-Bis(sek.-butoxycarboxy)ethan (SBCE), der Ether 25-Krone-5 (25-C-5), isopropylmyristat (IPM), 2-Ethylhexansäure (2-EHA) und 1,2-Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Die ausgewählte Ionen überwachende GC/MS-Analyse der Extrakte bietet eine bessere Empfindlichkeit für Zielextrakte bei Nachweisgrenzen, die typischerweise weniger als 0,02 µg/ml betragen. Die Mengen der flüchtigen Verbindungen und der halbflüchtigen Zielverbindungen, die in der Lipidemulsion beobachtet wurden, die im vorgeschlagenen Behältersystem aufbewahrt worden war, lagen bei niedrigen Werten.

**[0135]** Von den mengenmäßig erfaßten Extrakten war Cyclohexanon in den höchsten Konzentrationen im Behälter vorhanden. Cyclohexanon ist kein Extrakt des Behältersystems sondern eher ein Verarbeitungsrückstand vom Verschweißen der Öffnung und der Membranschlauchanordnung. Diese Cyclohexanonmengen wurden in den wassergefüllten Kammern der drei Behälter bestimmt. Die folgende Tabelle faßt die Konzentrationsbereiche und die Nachweisgrenzen für die Extrakte im Behältersystem zusammen.

Verbindung	Konzentrationsbereich, µg/ml	Nachweisgrenze, µg/ml
4-Methyl-2-pentanon	0,028 - 0,034	n.d (a)
Toluol	0,032 - 0,036	n.d
2,6-Di-t-butyl-4-methylphenol	0,029 - 0,050	0,012
2,6-Di-t-butyl-4-ethylphenol	<d.l. (b)	0,011
1,2-Bis(sek.-butoxycarboxy)ethan	0,08 - 0,11	0,015
Ether 25-Krone-5	<d.l.	0,010
Isopropylmyristat	<d.l.	0,018
2-Ethylhexansäure	<d.l.	0,17
1,2-Bis(2-ethylhexyl)phthalat	0,1 - 2,1	0,010
Cyclohexanon	2,05 - 3,16	n.d.
Aluminium	0,015 - 0,023	0,0009
Antioxidantien (Irganox <sup>®</sup> 1010, Irganox <sup>®</sup> 1076 und AO330)	n/a (c)	n/a
oligomeres Propylen und Ethylen-Vinylacetat	<d.l.	<5,6

(a)n. d. heißt nicht bestimmt

(b)< d. l. bedeutet unterhalb der Nachweisgrenze

(c)n/a heißt aufgrund einer analytischen Störung der Verbindungen, die von Interesse sind, durch die restliche Lipidemulsion nicht erhältlich.

**[0136]** Um mögliche kein Ziel darstellende Extraktmaterialien im Behältersystem zu prüfen, wurden die Extrakte von der Analyse der halbflüchtigen Verbindungen durch GC/MS im alle Ionen erfassenden Modus analysiert. In den Chromatogrammen der gesamten Ionen aus den Behälterextrakten wurden vier unbekannte Peaks beobachtet. Auf der Basis der Fragmentierung der Diagramme des Massenspektrums erscheinen diese vier Verbindungen strukturell ähnlich. Die scheinbar ungeraden Molekulargewichte legen zusammen mit dem Vorhandensein einiger Fragment-Ionen mit gerader Masse/Ladung nahe, daß die Unbekannten eine ungerade Zahl von Stickstoffatomen enthalten.

Tabelle 3. Bedingungen des Gerätes für die GC/MS-Analyse mit Spülung und Falle

## Spülung und Falle:

Gerät:	Tekmar LSC 200, Spülen und Einfangen
Falle:	Carbopack B und Carbosieve (S III)
Spülgefäß:	5 ml, ohne Fritten
Bereitschaftstemperatur:	32°C
Spülzeit:	8 min
Desorptions-Vorwärmtemperatur:	65°C
Desorptionsprogramm:	4,00 min bei 220°C
Trocknungsprogramm:	8,00 min bei 260°C
Ventiltemperatur:	200°C
Öffnungstemperatur:	75°C
Temperatur der Überweisungsleitung:	220°C
Gerät:	Tekmar ALS 2050 Autosampler
Vorspülzeit:	30 s
Zeit für das Unterdrucksetzen der Probe:	30 s
Zeit für die Überweisung der Probe:	30 s
Überweisung des internen Standards:	75 s
Probenkreislauf:	5 ml
Kreislauf des internen Standards:	10 µl
GC/MS:	HP5890 Gaschromatograph mit VG Trio-1 Massenspektrometer
Gerät:	HP5890 Gaschromatograph mit VG Trio-1 Massenspektrometer
Säule:	Quadrex 007-624 Cyanopropylmethylphenylsiloxan, mit Siliciumdioxidkapillaren verschmolzen, 50 m × 0,53 mm Innendurchmesser × 3,0 mm (Film)
Programm:	30°C für 6,00 min, 10°C/min bis zu 180°C, 3,00 min gehalten
Träger:	He mit etwa 3 ml/min mit einer offenen mehrteiligen Grenzfläche
Massebereich:	m/z 25–400

Tabelle 4. Bedingungen des Gerätes für die Gaschromatographie mit ausgewählte Ionen überwachenden Massenspektralnachweis (GC/MS-SIM)

Gaschromatograph:	HP5890
Detektor:	massenselektiver Detektor HP5790
Säule:	DB-5, 30 m × 0,25 mm × 0,1 µm (Film)
Programm:	40 °C für 1 min, 5 °C/min bis zu 250 °C, 20 °C/min bis zu 310 °C, 25 min gehalten
Einspritzöffnung:	300 °C, mit Glaswollstopfen
Überweisungsleitung:	315°C
Einspritzvolumen:	2 µl, nicht aufgeteilt für 30 s
Art:	EI <sup>+</sup>
Überwachte Ionen (m/z):	
Startzeit (min):	
5,00 (2-EHA)	73, 88 und 116
16,00 (BHT)	57, 205 und 220
20,50 (DtBEP)	57, 219 und 234
21,60 (SBCE)	45, 89 und 151
25,00 (IPM)	60, 102 und 228
31,00 (25-Krone-5/DEHP)	71 und 100/149 und 279
41,00 (DOP, I STD)	149, 167 und 279
45,00 (Irganox® 1076)	219, 515 und 530
Verweilzeit:	100 ms

Tabelle 5. Bedingungen des Gerätes für die Gaschromatographie mit alle Ionen überwachendem Massenspektrometernachweis (GC/MS)

Gaschromatograph:	HP5890
Detektor:	massenselektiver Detektor HP5790
Säule:	DB-5, 30 m × 0,25 mm × 0,1 µm (Film)
Programm:	40°C für 1 min, 5°C/min bis zu 250°C, 20°C/min bis zu 310°C, 25 min gehalten
Einspritzöffnung:	280°C, mit Glaswollstopfen
Überweisungsleitung:	315°C
Einspritzvolumen:	2 µl, nicht aufgeteilt für 30 s
Art:	EI <sup>+</sup>
Erfaßter Bereich (m/z):	35–600

Tabelle 6. Bedingungen des Gerätes für die Gaschromatographie mit direkter Wassereinspritzung mit Flammenionisationsnachweis (GC/FID)

Gaschromatograph:	HP5890A
Detektor:	Flammenionisation
Säule:	DB-624, 30 m × 0,53 mm × 3,0 µm (Film)
Programm:	40°C für 0 min, 15 °C/min bis zu 190°C, 1 min gehalten
Einspritzöffnung:	140°C mit einer Injektorauskleidung Cyclosplitter®
Detektor:	200°C
Einspritzvolumen:	1 µl, aufgeteilt
Datenerfassungssystem:	Multichrom®

Tabelle 7. Bedingungen des Geräts für die Bestimmung des Antioxidans durch Hochtemperatur-Gaschromatographie mit Flammenionisationsnachweis (GC/FID)

Gaschromatograph:	HP5890A
Detektor:	Flammenionisation
Säule:	HP-1, Al-Clad, 10 m × 0,53 mm × 0,9 µm (Film)
Programm:	70°C für 1 min, 25°C/min bis zu 400°C, 5 min gehalten
Einspritzöffnung:	310°C
Detektor:	400°C
Einspritzvolumen:	1 µl, nicht aufgeteilt, für 0,5 min
Datenerfassungssystem:	Multichrom®

Tabelle 8. Bedingungen des Gerätes für die Gel-Permeationschromatographie mit Ultraviolett (UV)- und Brechungsindex(RI)-Nachweis

HPLC-Pumpe:	Applied Biosystems, Modell 400
Injektor:	Rheodyne, Modell 7125
UV-Detektor:	Spectraflow, Modell 757 bei 254 nm Filteranstiegszeit 1 s
RI-Detektor:	Erma Modell ERC-7510 bei 30°C, Polarität (+)
Datensystem:	Multichrom
Mobile Phase:	Tetrahydrofuran
Strömungsrate:	0,7 ml/min
Einspritzvolumen:	20 µl
Schutzsäule:	TosoHaas TSK-GEL® H <sub>XL</sub> , 4 cm × 6 mm Innendurchmesser
Analysesäule (in Reihe):	1) TosoHaas TSK-GEL® G3000H <sub>XL</sub> , 30 cm × 7,8 mm (Innendurchmesser) 2) TosoHaas TSK-GEL® G2500H <sub>XL</sub> , 30 cm × 7,8 mm (Innendurchmesser)
Temperatur der Säule:	30°C

### Patentansprüche

1. Behälter, der einen Innenraum aufweist, der mindestens zwei Kammern bildet, wobei der Behälter aus einem flexiblen Kunststoffmaterial hergestellt ist, das kein Polyvinylchlorid enthält und das eine innere Dichtmittelschicht aufweist, die aus einem Ethylen-Propylen-Copolymer und einem Styrol-Ethylen-Buten-Styrol-Copolymer mit einem niedrigerem Schmelzpunkt als das Ethylen-Propylen-Copolymer hergestellt ist, und wobei:  
die erste Kammer eine Flüssigkeit aufweist, die ein Lipid enthält,  
die zweite Kammer eine Flüssigkeit aufweist, die kein Lipid enthält, und  
die erste und die zweite Kammer durch eine bewegliche Dichtung getrennt sind, die aus den beiden Polymeren der inneren Dichtmittelschicht hergestellt ist.
2. Behälter nach Anspruch 1, wobei die zweite Kammer mindestens eine Komponente aufweist, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Dextrose, Aminosäuren, Wasser, Vitaminen und Elektrolyten besteht.
3. Behälter nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei der Behälter aus einer Kunststofffolie hergestellt ist, die eine HF-empfindliche Schicht und eine HF-unempfindliche Schicht aufweist.
4. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die bewegliche Dichtung Teile aufweist, die mechanisch nichtlösbar sind und sich nicht öffnen.
5. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Flüssigkeit in der ersten Kammer eine Lipidemulsion ist.
6. Behälter nach Anspruch 1, wobei die zweite Kammer eine Flüssigkeit aufweist, die mindestens eine Komponente enthält, die aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Aminosäuren, Dextrose, Vitaminen und Elektrolyten besteht.
7. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die bewegliche Dichtung eine ablösbare Dichtung ist.
8. Behälter nach einem der Ansprüche 1 bis 7, der drei getrennte Kammern aufweist, die durch zwei bewegliche Dichtungen getrennt sind, die aus den beiden Polymeren der inneren Dichtmittelschicht hergestellt sind.
9. Behälter nach einem der Ansprüche 1 oder 8, wobei die erste und die zweite Kammer jeweils eine Zugangsöffnung aufweist, so daß eine selektive Fluidverbindung mit der Kammer möglich ist.
10. Behälter nach Anspruch 8, wobei die Flüssigkeit in der zweiten Kammer Aminosäuren enthält und die dritte Kammer im Inneren eine Flüssigkeit aufweist, die Dextrose enthält.
11. Behälter nach Anspruch 9, wobei die Zugangsöffnungen aus einem Material hergestellt sind, das kein

Polyvinylchlorid enthält.

12. Verfahren zum Bereitstellen von Hyperernährungslösungen für eine Gesundheitsvorsorgeeinrichtung, das die folgenden Schritte aufweist:

Bereitstellen eines Behälters mit mehreren Kammern, der einen Innenraum aufweist, der mindestens drei Kammern bildet, wobei der Behälter aus einem flexiblen Kunststoffmaterial hergestellt ist, das kein Polyvinylchlorid enthält und das eine innere Dichtmittelschicht aufweist, die aus einem Ethylen-Propylen-Copolymer und einem Styrol-Ethylen-Buten-Styrol-Copolymer mit einem geringeren Schmelzpunkt als das Ethylen-Propylen-Copolymer hergestellt ist, wobei die Kammern durch bewegliche Dichtungen getrennt sind, die aus den beiden Polymeren der inneren Dichtmittelschicht hergestellt sind,

Füllen der ersten Kammer mit einer Flüssigkeit, die ein Lipid enthält,

Füllen der zweiten Kammer mit einer Flüssigkeit, die Aminosäuren enthält,

Füllen der dritten Kammer mit einer Flüssigkeit, die Dextrose enthält, und

Bereitstellen dieses Behälters mit mehreren Kammern für eine Gesundheitsvorsorgeeinrichtung.

13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Kammern im wesentlichen gleichzeitig gefüllt werden.

14. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Aminosäuren zuerst in den Behälter gefüllt werden.

15. Verfahren nach Anspruch 12, wobei die Dextrose zuerst in den Behälter gefüllt wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 12 bis 15, das den Schritt des Sterilisierens des gefüllten Behälters aufweist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei der gefüllte Behälter einer Autoklavenbehandlung unterzogen wird.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

FIG.1

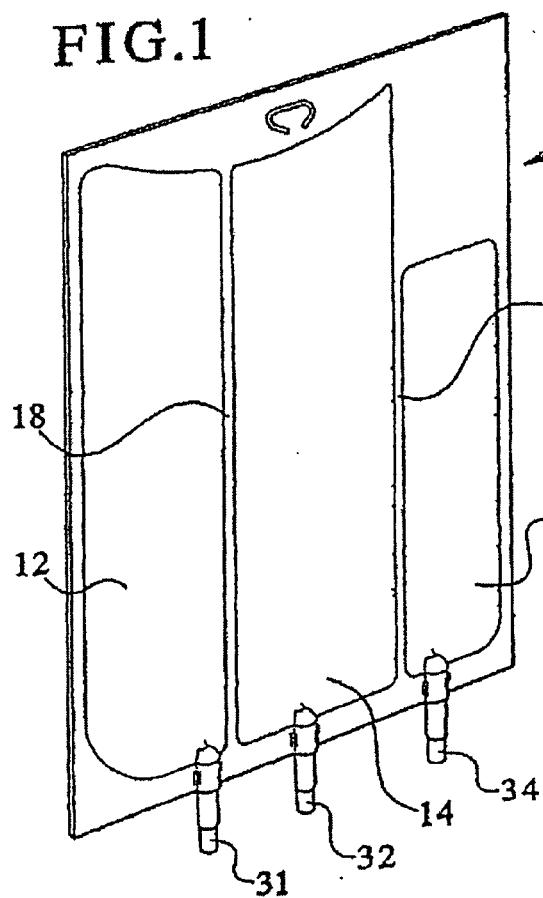


FIG.2

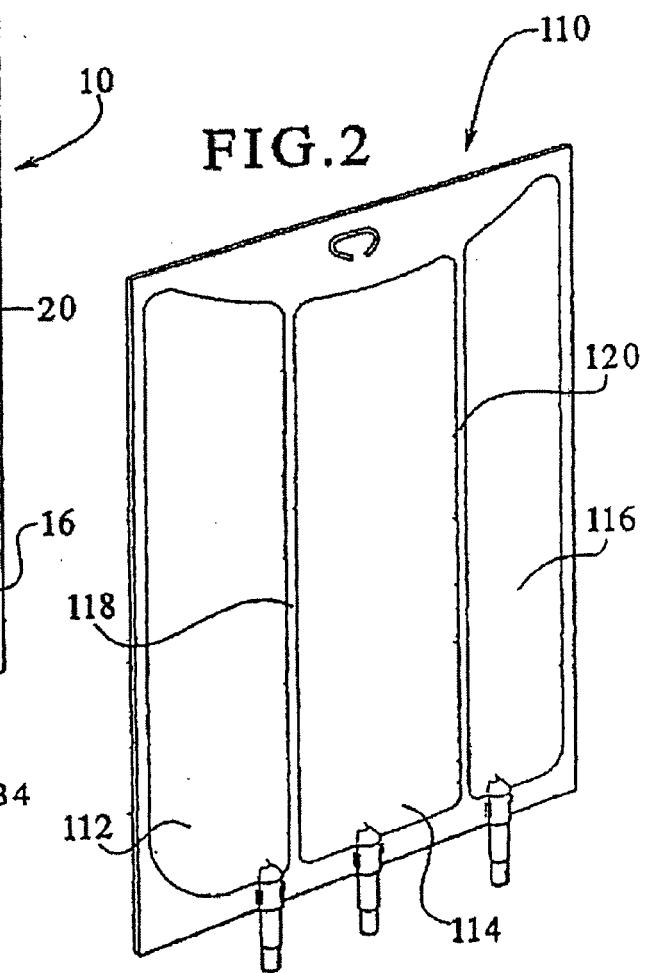


FIG.3

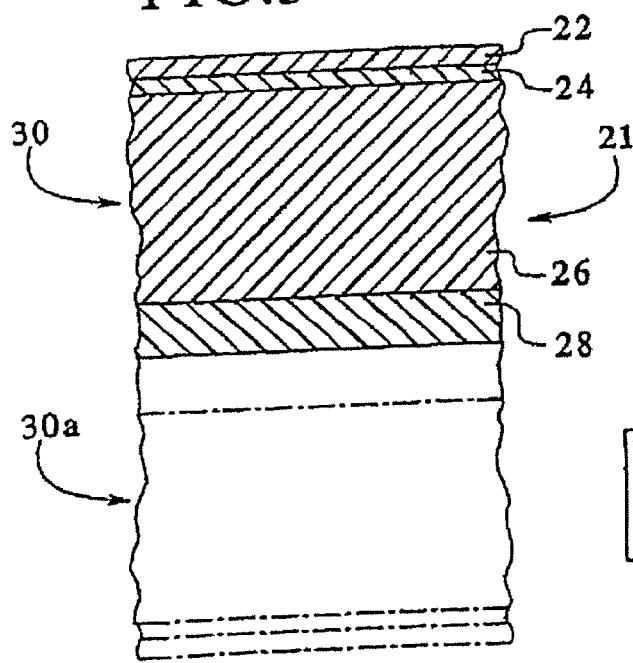


FIG.4

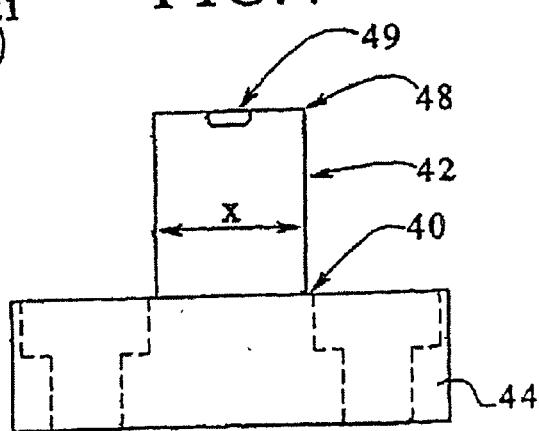


FIG.5

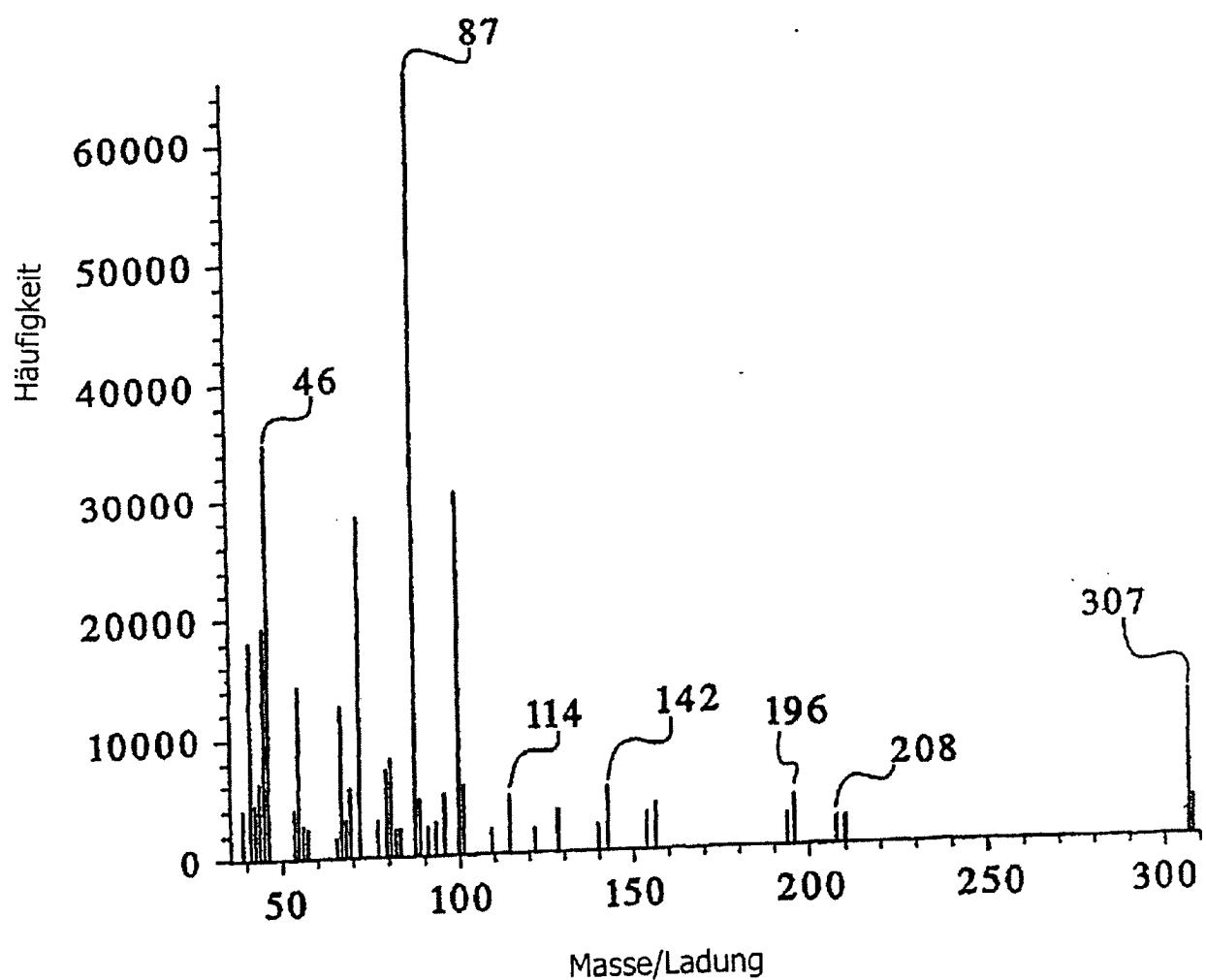


FIG.6

