



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614521-3 A2**



(22) Data de Depósito: 02/08/2006
(43) Data da Publicação: 29/03/2011
(RPI 2099)

(51) *Int.Cl.:*
A61J 1/00
G01N 31/22

(54) Título: **INDICADOR DE OXIGÊNIO PARA USO EM PRODUTOS MÉDICOS**

(30) Prioridade Unionista: 02/08/2005 US 60/704,555

(73) Titular(es): BAXTER HEALTHCARE SA., BAXTER INTERNATIONAL INC

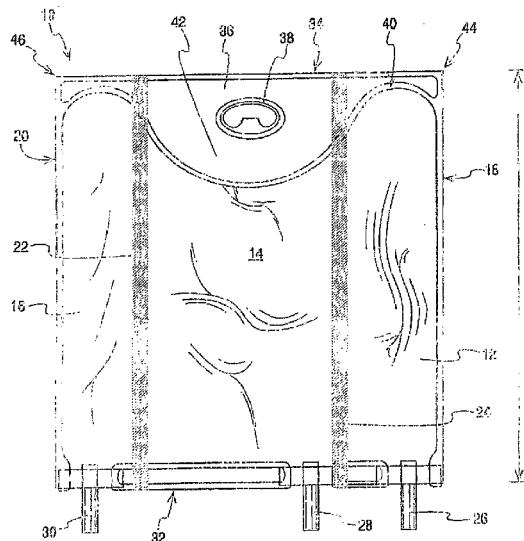
(72) Inventor(es): BAXTER HEALTHCARE S.A., CHRISTIAN MELIN, DENIS BONNOT, FREDDY DESBROSSES, JEAN-LUC TROUILLY

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006030051 de 02/08/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/016611 de 08/02/2007

(57) **Resumo:** INDICADOR DE OXIGÊNIO PARA USO EM PRODUTOS MÉDICOS. A presente invenção refere-se a um indicador de oxigênio que é fornecido para revelar a presença de oxigênio em um recipiente que aloja uma formulação médica. O indicador pode ser formulado com componentes considerados seguros para uso com produtos médicos. Um indicador de oxigênio preferido deve ser resistente à termo-esterilização e ao armazenamento prolongado e prover uma mudança de cor distinta e acentuada para indicar que o oxigênio está presente. De preferência, o indicador deve ser fabricado na forma oxidada e reduzido mediante esterilização por vapor. Além disso, tanto a cor da forma reduzida quanto a cor da forma oxidada não devem desbotar nem alterar de maneira significativa durante o armazenamento. Ademais, uma vez que tenha corrido uma alteração de cor indicando a presença do oxigênio, a cor oxidada permanece, de preferência, substancialmente inalterada, de modo visual, para o observador, mesmo após um armazenamento prolongado. O indicador de oxigênio pode ser alojado em uma bolsa ou embalagem polimérica com uma parte transparente para que a cor do indicador seja observada.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"INDICADOR DE OXIGÊNIO PARA USO EM PRODUTOS MÉDICOS"**.

Este pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente Provisório norte-americano, Número de Série 60/704.555, registrado em 2 de agosto de 2005.

Antecedentes da Invenção

A presente invenção refere-se, de um modo geral, as soluções médicas, recipientes para o armazenamento das soluções médicas e indicadores de oxigênio para detectar a presença de oxigênio em um recipiente médico. Mais especificamente, a presente invenção é voltada para formulações de nutrição parenteral ternárias prontas para uso para determinadas populações de pacientes, em especial as populações com ingestão de fluidos limitada, sistemas de recipiente para o armazenamento a longo prazo e administração seletiva de tais formulações e os indicadores de oxigênio de tais sistemas de recipientes. Mais especificamente, a presente invenção é voltada para tais formulações que são armazenadas em recipientes flexíveis dotados de câmaras múltiplas para o armazenamento a longo prazo isolado dos diversos componentes nutricionais de tais formulações, indicadores de oxigênio para alertar os profissionais da saúde sobre o recipiente comprometido com oxigênio e recipientes que facilitam a mistura estéril seletiva em uma formulação pronta para infusão e a administração de tal formulação. Ainda mais especificamente, a invenção é voltada para os recipientes de câmaras múltiplas que permitem a mistura seletiva de duas ou mais soluções contidas nas câmaras, tais como as soluções nutricionais de lipídios, carboidratos, aminoácidos e eletrólitos e indicadores de oxigênio capazes de resistir à termo-esterilização e com características de armazenamento aceitáveis.

As soluções médicas, tais como as soluções para nutrição parenteral e enteral, soluções de diálise, soluções farmacológicas e soluções quimioterápicas são rotineiramente armazenadas em uma variedade de recipientes feitos de vidro ou plástico. Embora os recipientes de vidro ofereçam muitos benefícios, tais como a impermeabilidade ao gás e a compati-

lidade virtualmente total com as soluções médicas, os recipientes de vidro são pesados, fáceis de quebrar, difíceis de manusear e podem liberar alumínio nas soluções. Como resultado, mais e mais soluções médicas estão sendo armazenadas em recipientes de plástico. Os recipientes flexíveis, tais como as bolsas feitas de filmes plásticos, tiveram um aumento na aceitação.

Com freqüência, a prescrição médica a ser administrada a um paciente contém componentes que não são compatíveis para longos períodos de armazenamento. Um método de sobrepujar esta limitação é combinar ou misturar os componentes um pouco antes da administração. Tal mistura poderá ser feita manualmente ou com misturadores automatizados. No entanto, tal método de combinação consome tempo, pode causar erros na formulação e aumenta os riscos de contaminação da mistura final.

Para superar as desvantagens da incompatibilidade a longo prazo e reduzir os riscos da mistura, os recipientes flexíveis podem ser feitos com câmaras múltiplas para armazenar separadamente as soluções médicas. Essas bolsas são feitas com conexões frágeis ou selagem de remoção, que provê a mistura de todo conteúdo das câmaras pela manipulação das conexões ou selagens. Uma desvantagem de se utilizar tais recipientes de câmaras múltiplas é que fica-se restrito à formulação que é estabelecida pelos componentes fornecidos e às quantidades proporcionais que são alojadas nas diversas câmaras. Ao procurar dirigir-se às necessidades das várias populações de pacientes, em especial as populações com restrição de fluidos, tal restrição pode atrapalhar a capacidade de utilizar tais recipientes, induzir o uso de somente uma parte do conteúdo de tal recipiente ou fazer com que várias versões de tais recipientes sejam armazenadas.

Conforme previamente descrito, os recipientes flexíveis dotados de câmaras múltiplas, tais como as bolsas de câmaras múltiplas, possuem meios de separação que permitem a comunicação e mistura dos componentes ou soluções armazenados separadamente. Alguns desses recipientes de câmaras múltiplas utilizam válvulas frágeis, enquanto outros usam uma linha marcada ou linha pontilhada na barreira que separa as câmaras para fazer a mistura dos componentes armazenados separadamente. Outros ainda usam

fitas de ruptura ou lingüetas de ruptura. Os recipientes de câmaras múltiplas mais vantajosos em termos de custo e facilidade de uso são do tipo que inclui as selagens de remoção formadas pela termosselagem ou pela selagem por radiofrequência das duas folhas do material termoplástico que compreendem a bolsa flexível para definir as câmaras de interiores múltiplos. A termosselagem cria uma barreira resistente às forças de abertura involuntária mas pode ser aberta com a aplicação de uma força específica. Esses tipos de recipientes de câmaras múltiplas são descritos na Patente US No. 6.319.243, que é incorporada ao presente por referência.

10 No entanto, os recipientes plásticos, tais como aqueles que acabou-se de discutir, também podem apresentar problemas singulares que devem ser tratados. Um possível problema é que a termo-esterilização, como a autoclave, pode afetar determinados materiais plásticos usados para fazer o recipiente e/ou a termosselagem que separa as câmaras. Um outro possível
15 problema é que determinados materiais plásticos são permeáveis ao oxigênio atmosférico e podem proteger, de maneira inadequada, as soluções ou componentes sensíveis ao oxigênio. Ainda um outro problema é que determinadas soluções ou componentes solúveis em lipídios ou lipofílicas podem não ser compatíveis com determinados materiais plásticos. Por exemplo,
20 formulações lipídicas, tais como as emulsões lipídicas usadas na nutrição parenteral, não podem ser armazenadas em determinados plásticos porque podem lixiviar algum material plástico do recipiente. A emulsão lipídica seria contaminada e a integridade dos recipientes plásticos pode ser comprometida.

25 As emulsões lipídicas são, de um modo geral, um componente de uma solução de nutrição parenteral (NP). As formulações de nutrição parenteral ternárias são usadas para fornecer todos os componentes nutricionais necessários ao paciente. Essas formulações NP incluem também um componente de carboidratos, um componente de aminoácidos, vitamina,
30 elementos traço e eletrólitos. Por causa das diversas incompatibilidades, os componentes nutricionais das formulações NP são exemplos fundamentais de soluções médicas que não podem ser armazenadas a longo prazo como

uma mistura em um estado pronto para uso. Eles só podem ser combinados em um período de tempo relativamente curto antes da administração.

Os constituintes individuais de cada componente devem ser determinados pelas exigências nutricionais recomendadas da população de pacientes em especial a ser tratada. Por exemplo, as formulações NP para os pacientes adultos podem ter constituintes diferentes em cada componente ou, pelo menos, quantidades diferentes de cada constituinte se comparadas às formulações NP para as crianças. Além disso, a preparação dos componentes separados das formulações NP para bebês prematuros, pacientes neonatais ou crianças pequenas apresenta problemas específicos. Por exemplo, o volume do fluido que pode ser administrado em tais pacientes é relativamente pequeno. Procurar fornecer todos os componentes nutricionais desejados em tal volume pequeno é extremamente difícil. Por exemplo, as variações das concentrações dos constituintes individuais de determinadas soluções de componentes devem ser cuidadosamente restritas. Além disso, alguns dos constituintes individuais são interdependentes ou incompatíveis se estiverem presentes em determinadas formas e concentrações. Por exemplo, a tolerância da variação da concentração aceitável de magnésio para um bebê prematuro é de cerca de 0,2 mmol. Em outras palavras, a diferença entre a concentração de magnésio aceitável mais baixa e a concentração de magnésio aceitável mais alta é de 0,2 mmol. Além disso, existe um limite para a quantidade de cloreto que um bebê prematuro pode tolerar; portanto, na tentativa de fornecer a quantidade requerida de determinados eletrólitos tais como o magnésio e cálcio na forma de cloreto, o limite máximo do cloreto pode ser excedido. Ademais, os eletrólitos tais como cálcio e fosfato podem ser incompatíveis em determinados níveis de concentração.

Além disso, armazenar os componentes de uma formulação NP em um recipiente plástico simples ou de câmaras múltiplas para a mistura estéril compor a formulação NP também apresenta problemas únicos. Como já discutido acima, o componente lipídico é incompatível com determinado material plástico. Além disso, alguns dos componentes são sensíveis ao oxigênio que pode penetrar através de determinados plásticos. Invólucros ou

bolsas externas são tipicamente usadas para restringir a capacidade do oxigênio de entrar nos recipientes de câmaras múltiplas; no entanto, o invólucro externo ainda pode permitir que uma pequena quantidade de oxigênio se propague. Além disso, o invólucro externo pode ter um vazamento que permitiria que uma quantidade excessiva de oxigênio fosse exposto ao recipiente. Tal vazamento pode não ser visível e a presença do oxigênio precisa ser mostrada ao provedor de cuidados de saúde. Embora existam indicadores de oxigênio, eles parecem não ser capazes de resistir à termo-esterilização e ainda funcionam adequadamente após o armazenamento prolongado. Em outras palavras, o indicador de oxigênio deve poder indicar a presença de oxigênio (forma oxidada ou resultado positivo), por exemplo, com uma mudança de cor que seja distinguível da condição que indica a ausência de oxigênio (forma reduzida ou resultado negativo). Além disso, as cores oxidada e reduzida do indicador não devem desbotar ou alterar após o armazenamento prolongado de modo a gerar incerteza quanto ao resultado.

Ademais, determinados aminoácidos com função tiol, como a cisteína ou a acetilcisteína, podem formar sulfeto de hidrogênio como um produto de decomposição durante a esterilização. Um nível elevado de sulfeto de hidrogênio pode afetar, de maneira negativa, alguns dos componentes nutricionais. Além do mais, embora todos os componentes armazenados separadamente sejam misturados para compor a formulação NP final antes da administração, existem circunstâncias onde é indesejável incluir um ou mais componentes encontrados em uma das câmaras na solução final. Por exemplo, pode-se desejar não incluir o componente lipídico na solução final dos bebês em um estado séptico, com anormalidades de coagulação, nível elevado de bilirrubina ou por outros motivos.

Portanto, existe a necessidade de um recipiente de câmaras múltiplas flexível que facilite a abertura seletiva de uma barreira frágil mas não de outra, menos que todas as barreiras frágeis ou as barreiras frágeis de maneira seqüencial.

Existe também a necessidade de componentes individuais de uma formulação NP que atenda o volume recomendado e as exigências nu-

tricionais de determinadas populações de pacientes e, em especial, os bebês ou as crianças pequenas em diferentes estágios de desenvolvimento.

Além disso, existe a necessidade de meios de prover um indicador confiável de que o oxigênio atmosférico possa ter contaminado o conteúdo do recipiente, um baixo nível de sulfeto de hidrogênio caso a formulação contenha cisteína ou aminoácidos derivados e um absorvedor de oxigênio para eliminar o oxigênio residual no invólucro externo. É necessário fornecer absorvedores e/ou indicadores que possam resistir à termo-esterilização e ao armazenamento prolongado e ainda ter a capacidade de indicar que uma quantidade inaceitável de oxigênio foi exposta ao recipiente.

Sumário da Invenção

Em um primeiro aspecto da presente invenção, um indicador de oxigênio para detectar a presença de oxigênio no recipiente médico é fornecido. O indicador de oxigênio compreende: a) mais de 6 e menos de 60 g/L de carmim de índigo; b) um tampão para ajustar o pH para uma variação de cerca de 9,0 a cerca de 9,75; c) celulose; d) um agente redutor; e) água e f) uma cor de uma forma oxidada do indicador de oxigênio que é distinta de uma cor de uma forma reduzida do indicador de oxigênio; onde, após a esterilização por autoclave, a cor da forma reduzida permaneça distinta da cor da forma oxidada, e a cor da forma oxidada permaneça distinta da cor da forma reduzida por, pelo menos, seis meses a 40°C.

O indicador de oxigênio descrito no primeiro aspecto da presente invenção pode incluir de cerca de 10 a cerca de 40 g/L de carmim de índigo, o tampão pode ser um tampão de fosfato e o agente redutor pode ser um açúcar redutor.

O indicador de oxigênio descrito no primeiro aspecto da presente invenção pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, o tampão pode ser o pirofosfato tetrassódico e o agente redutor pode ser a dextrose.

O indicador de oxigênio descrito no primeiro aspecto da presente invenção pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, de cerca de 50 a cerca de 80 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão e

de cerca de 1 a cerca de 5 g/L de dextrose para o agente redutor.

O indicador de oxigênio descrito no primeiro aspecto da presente invenção pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, de cerca de 60 a cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão,
5 de cerca de 2,5 a cerca de 4 g/L de dextrose para o agente redutor e cerca de 180 g/L de celulose insolúvel em água para a celulose.

O indicador de oxigênio descrito no primeiro aspecto da presente invenção pode incluir, adicionalmente, uma embalagem permeável ao oxigênio que aloja uma quantidade de indicador de oxigênio, onde o indicador de
10 oxigênio pode incluir cerca de 14 g/L de carmim de índigo, cerca de 60 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, cerca de 2,5 g/L de dextrose para o agente redutor, cerca de 180 g/L de celulose insolúvel em água para a celulose e água.

O indicador de oxigênio descrito no primeiro aspecto da presente invenção pode, adicionalmente, incluir uma embalagem permeável ao oxigênio que aloja o indicador de oxigênio, onde o indicador de oxigênio pode incluir
15 cerca de 20 g/L de carmim de índigo, cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, cerca de 4 g/L de dextrose para o agente redutor, cerca de 180 g/L de celulose insolúvel em água para a celulose e água.

O indicador de oxigênio apresentado no primeiro aspecto da presente invenção pode, adicionalmente, incluir uma embalagem permeável ao oxigênio que aloja o indicador de oxigênio e que se adere a um recipiente de câmaras múltiplas dotadas de barreiras frágeis que separam as câmaras múltiplas, cada câmara aloja um componente de uma formulação nutricional
20 para pacientes com restrição de fluidos, onde um dos componentes inclui a cisteína e onde o indicador de oxigênio pode incluir cerca de 20 g/L de carmim de índigo, cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, cerca de 4 g/L de dextrose para o agente redutor, cerca de 180 g/L de celulose insolúvel em água para a celulose e água.

Em um segundo aspecto da presente invenção, uma embalagem indicadora de oxigênio para detectar a presença de oxigênio no recipiente médico é fornecida. A embalagem indicadora de oxigênio compreende um
30

indicador de oxigênio que inclui: i) uma cor oxidada e uma cor reduzida, sendo que a cor oxidada é distinta da cor reduzida; ii) mais de 6 e menos de 40 g/L de carmim de índigo; iii) um tampão; iv) um agente redutor; v) celulose; e vi) água; onde, após a esterilização por autoclave, tanto a cor reduzida quanto a cor oxidada permanecem substancial e visualmente inalteradas depois de, pelo menos, seis meses a 40°C.

Embalagem indicadora de oxigênio descrita no segundo aspecto da presente invenção, onde o indicador de oxigênio pode incluir de cerca de 9 a cerca de 30 g/L de carmim de índigo, um tampão de fosfato para o tampão e um açúcar redutor para o agente redutor.

Embalagem indicadora de oxigênio descrita no segundo aspecto da presente invenção, onde o indicador de oxigênio pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, pirofosfato tetrassódico para o tampão, dextrose para o agente redutor, uma celulose insolúvel em água para a celulose.

Embalagem indicadora de oxigênio descrita no segundo aspecto da presente invenção, onde o indicador de oxigênio pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, de cerca de 50 a cerca de 80 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, de cerca de 1 a cerca de 5 g/L de dextrose para o agente redutor e de cerca de 150 a cerca de 210 g/L de uma celulose insolúvel em água para a celulose.

Embalagem indicadora de oxigênio descrita no segundo aspecto da presente invenção, onde o indicador de oxigênio pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, de cerca de 60 a cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, de cerca de 2,5 a cerca de 4 g/L de dextrose para o agente redutor e cerca de 180 g/L de uma celulose insolúvel em água para a celulose.

Embalagem indicadora de oxigênio descrita no segundo aspecto da presente invenção, onde a embalagem indicadora de oxigênio pode, adicionalmente, incluir uma bolsa polimérica permeável ao oxigênio dotada de uma parte transparente e que aloja uma quantidade de indicador de oxigênio, onde o indicador de oxigênio pode incluir cerca de 14 g/L de carmim de

índigo, cerca de 60 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, cerca de 2,5 g/L de dextrose para o agente redutor e cerca de 180 g/L de uma celulose insolúvel em água para a celulose e água.

Embalagem indicadora de oxigênio descrita no segundo aspecto da presente invenção, onde a embalagem indicadora de oxigênio pode, adicionalmente, incluir uma bolsa polimérica permeável ao oxigênio dotada de uma parte transparente e que aloja uma quantidade de indicador de oxigênio, onde o indicador de oxigênio pode incluir cerca de 20 g/L de carmim de índigo, cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, cerca de 4 g/L de dextrose para o agente redutor e cerca de 180 g/L de uma celulose insolúvel em água para a celulose.

Em um terceiro aspecto da presente invenção, um indicador de oxigênio é fornecido. O indicador de oxigênio compreende: a) água; b) mais de 6 e menos de 40 g/L de carmim de índigo; c) um tampão; d) pelo menos um agente redutor e e) uma cor indicadora oxidada e uma cor indicadora reduzida distinta da cor indicadora oxidada; onde o indicador é reduzido por autoclave e qualquer oxidação subsequente do indicador gera a cor oxidada que permanece distinta da cor reduzida por, pelo menos, seis meses a 40°C.

O indicador de oxigênio descrito no terceiro aspecto da presente invenção pode incluir de cerca de 9 a cerca de 30 g/L de carmim de índigo, um tampão de fosfato para o tampão e dextrose para, pelo menos, um agente redutor e celulose para, pelo menos, um agente redutor.

O indicador de oxigênio descrito no terceiro aspecto da presente invenção pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, de cerca de 50 a cerca de 80 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, de cerca de 1 a cerca de 5 g/L de dextrose para, pelo menos, um agente redutor e de cerca de 150 a cerca de 210 g/L de celulose para, pelo menos, um agente redutor.

O indicador de oxigênio descrito no terceiro aspecto da presente invenção pode incluir de cerca de 14 a cerca de 20 g/L de carmim de índigo, de cerca de 60 a cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrassódico para o tampão, de cerca de 2,5 a cerca de 4 g/L de dextrose para, pelo menos, um agente

reductor e cerca de 180 g/L de uma celulose insolúvel em água para, pelo menos, um agente reductor.

O indicador de oxigênio descrito no terceiro aspecto da presente invenção pode, adicionalmente, incluir uma embalagem polimérica permeável ao oxigênio dotada de uma parte transparente e que aloja uma quantidade de indicador de oxigênio, onde o indicador de oxigênio inclui cerca de 14 g/L de carmim de índigo, cerca de 60 g/L de pirofosfato tetrasódico para o tampão, cerca de 2,5 g/L de dextrose para, pelo menos, um agente reductor e cerca de 180 g/L de uma celulose insolúvel em água para, pelo menos, um agente reductor e água.

O indicador de oxigênio descrito no terceiro aspecto da presente invenção pode, adicionalmente, incluir uma embalagem polimérica permeável ao oxigênio dotada de uma parte transparente e que aloja uma quantidade de indicador de oxigênio, onde o indicador de oxigênio inclui cerca de 20 g/L de carmim de índigo, cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrasódico para o tampão, cerca de 4 g/L de dextrose para, pelo menos, um agente reductor e cerca de 180 g/L de uma celulose insolúvel em água para, pelo menos, um agente reductor e água.

Breve Descrição dos Desenhos

A figura 1 é uma vista plana de uma modalidade de um recipiente de 300 ml da presente invenção.

A figura 2 é uma vista em corte transversal do recipiente da figura 1;

A figura 3 apresenta um método típico de rolagem para a abertura de toda selagem de um recipiente dotado de câmaras múltiplas.

A figura 4 é uma vista plana do recipiente da figura 1 após a ativação das selagens de remoção;

A figura 5 é uma vista plana de uma modalidade de um recipiente de 500 ml da presente invenção.

A figura 6 é uma vista plana de uma modalidade de um recipiente de 1000 ml da presente invenção.

A figura 7 é uma vista plana de uma outra modalidade de um

recipiente da presente invenção.

A figura 8 é uma vista plana de uma outra modalidade de um recipiente da presente invenção

5 A figura 9 é uma vista plana de uma outra modalidade de um recipiente da presente invenção.

A figura 10 é uma vista em corte transversal de uma modalidade de um material de filme flexível usado para construir o recipiente da presente invenção.

10 A figura 11 é uma vista em corte transversal de uma modalidade de um material de filme flexível usado para construir a bolsa externa da presente invenção.

15 A figura 12 é um gráfico que representa as Unidades de Absorbância com o passar do tempo das primeira e segunda modalidades do indicador de oxigênio armazenado em três condições de temperaturas diferentes.

A figura 13 é um gráfico das densidades ópticas de uma modalidade de um indicador de oxigênio da presente invenção.

20 A figura 14 é um gráfico das Unidades de Absorbância com o passar do tempo de uma modalidade de um indicador de oxigênio da presente invenção ajustado em uma curva exponencial.

A figura 15 é um gráfico que representa as Unidades de Absorbância com o passar do tempo de uma modalidade de um indicador de oxigênio da presente invenção armazenado em três condições de temperaturas diferentes.

25 A figura 16 apresenta as cores da forma reduzida das amostras de um indicador de oxigênio da presente invenção armazenado a 25°C/40% RH e classificado de acordo com as referências Pantone®.

30 A figura 17 apresenta as cores da forma reduzida das amostras de um indicador de oxigênio da presente invenção armazenado a 30°C/35% RH e classificado de acordo com as referências Pantone®.

A figura 18 apresenta as cores da forma reduzida das amostras de um indicador de oxigênio da presente invenção armazenado a 40°C/25%

RH e classificado de acordo com as referências Pantone®.

A figura 19 apresenta as cores da forma reduzida das amostras de um indicador de oxigênio da presente invenção após a iluminação de 2000 lux com um tubo de luz diurna por 30 dias a 25°C e classificado de acordo com as referências Pantone®.

A figura 20 apresenta as cores da forma oxidada das amostras de um indicador de oxigênio da presente invenção armazenado a 25°C/40% RH e classificado de acordo com as referências Pantone®.

A figura 21 apresenta as cores da forma oxidada das amostras de um indicador de oxigênio da presente invenção armazenado a 30°C/35% RH e classificado de acordo com as referências Pantone®.

A figura 22 apresenta as cores da forma oxidada das amostras de um indicador de oxigênio da presente invenção armazenado a 40°C/25% RH e classificado de acordo com as referências Pantone®.

15 Descrição Detalhada da Invenção

Em uma modalidade da presente invenção é fornecido um recipiente de câmaras múltiplas flexível para armazenar separadamente as soluções médicas antes do uso e facilitar a ativação seletiva das barreiras frágeis que separam as câmaras. O recipiente é, preferivelmente, construído para permitir o armazenamento das formulações aquosas ou lipídicas sem os problemas de lixiviação discutidos acima e para facilitar a abertura seletiva das barreiras frágeis que separam as câmaras.

A figura 1 ilustra uma modalidade de um recipiente de câmaras múltiplas da presente invenção. Preferivelmente, o recipiente 10, que é configurado como uma bolsa, inclui três câmaras adjacentes ou câmaras 12, 14 e 16. A câmara 12 está localizada em uma lateral ou extremidade lateral 18 e a câmara 16 está localizada em uma lateral oposta ou extremidade lateral 20. As três câmaras 12, 14 e 16 são, preferivelmente, projetadas para reter as soluções aquosas e/ou emulsões lipídicas. Como ilustrado na figura 1, o recipiente 10 é dotado com uma capacidade de fluidos total de 300 ml, com a câmara 12 dotada com uma capacidade de fluidos de 80 ml, a câmara 14 dotada com uma capacidade de 160 e a câmara 16 dotada com uma capa-

cidade de 60 ml.

Preferivelmente, as barreiras frágeis ou selagens passíveis de abertura 22 e 24 são usadas para separar as câmaras. A figura 2 apresenta um corte transversal do recipiente 10 e ilustra como as selagens passíveis de abertura 22 e 24 separam as formulações contidas nas câmaras 12, 14, 16. As selagens passíveis de abertura podem ser na forma de selagens de remoção ou selagens frágeis. As selagens passíveis de abertura permitem que as formulações sejam armazenadas separadamente e misturadas um pouco antes da administração, desse modo permitindo o armazenamento em um recipiente simples das formulações que não devem ser armazenadas como uma mistura por um longo período. A abertura das selagens possibilita a comunicação entre as câmaras e a mistura do conteúdo das respectivas câmaras. Embora os recipientes dotados de selagens frágeis sejam conhecidas, é muito difícil, se não impossível, abrir seletivamente apenas um ou menos do que todas as selagens usando um método típico de rolagem da bolsa de câmaras múltiplas. A ativação seletiva das selagens é desejável porque há ocasiões em que uma das formulações de um recipiente de três formulações não deve ser administrada. A abertura seletiva das selagens será discutida com mais detalhes abaixo.

O recipiente 10 também inclui, preferivelmente, as portas 26, 28 e 30 na extremidade inferior 32 do recipiente para estabelecer a comunicação com as câmaras 12, 14 e 16, respectivamente. Uma ou mais das portas podem ser construídas para uso como uma porta aditiva para possibilitar a adição de materiais tais como micronutrientes e/ou podem ser construídas como portas de administração. Preferivelmente, a porta 28 é uma porta de administração e inclui uma membrana que pode ser perfurada por uma cânula ou ponta de um módulo de administração para liberar o conteúdo para um paciente e a porta 26 é para as adições. Em uma modalidade alternativa, existem duas portas de administração 28 e 30, de modo que a mistura das formulações alojadas nas câmaras 12 e 14, como uma mistura de aminoácidos e uma solução glicose, podem ser administradas separadamente ou em uma taxa diferente da formulação alojada na câmara 16, por exemplo uma

emulsão lipídica, se desejado. É claro, pode-se usar qualquer número de portas. Além disso, as portas podem ser posicionadas de várias maneiras; entretanto, é preferível que as portas de acesso estejam localizadas na mesma extremidade do recipiente para possibilitar uma fabricação e enchi-
5 mento mais eficientes das câmaras. Em uma modalidade adicional, uma das selagens 22, 24 é construída passível de abertura ou removível, enquanto a segunda selagem é permanente. Isso permite que duas das câmaras sejam misturadas enquanto uma das câmaras permaneça permanentemente sepa-
rada. A mistura e a solução separadas podem, então, ser administradas em
10 separado sem requerer a ativação seletiva das selagens passíveis de abertura. As portas administração são, então, fornecidas em duas das câmaras, de modo que uma porta de administração é fornecida de modo que a câmara separada pela selagem permanente possa ser administrada enquanto uma segunda porta de administração é fornecida para possibilitar que a mis-
15 tura seja administrada.

Na extremidade superior 34 do recipiente 10, preferivelmente na extremidade oposta 32, onde a(s) porta(s) de administração está (estão) localizada(s), é fornecido uma parte suspensora 36 que, na modalidade apresentada na figura 1, possui uma aba dotada de um furo 38 localizado no
20 centro para suspender o recipiente. A aba 36 define uma borda 40 da extremidade superior de todas as câmaras 12, 14 e 16. A parte central 42 da aba suspensora 36, preferivelmente, prolonga-se por uma extensão substancial na direção da extremidade inferior 32 do recipiente 10, mais preferivelmente cerca de um quarto do comprimento longitudinal L do recipiente 10 e mais
25 preferivelmente ainda cerca de um terço do comprimento L do recipiente 10. Preferivelmente, a aba 36 prolonga-se por uma extensão maior na direção da extremidade inferior 32, pelo menos, na câmara central 14 e pode, também, prolongar-se por uma extensão maior na direção da extremidade infe-
rior 32 na câmara central 14 e em uma das outras câmaras 12, 16. Esta ex-
30 tensão extra da aba 36 com relação à câmara central 14 resulta na câmara 14 tendo um comprimento longitudinal mais curto do que o comprimento longitudinal das câmaras 12, 16 laterais ou das extremidades laterais. O com-

primento longitudinal da câmara central deve ter de cerca de dois terços a cerca de três quartos do comprimento longitudinal de, pelo menos, uma das câmaras das extremidades laterais. Esta configuração permite a abertura seletiva das selagens conforme será discutido abaixo. O comprimento longitudinal das câmaras é medido a partir das suas respectivas bordas superiores até suas respectivas bordas inferiores. Para as bordas encurvadas ou irregulares, o comprimento longitudinal é a média dos comprimentos longitudinais obtidos continuamente de um lado ao outro da borda.

Antes de se falar sobre como a configuração das câmaras 12, 14, 16 e/ou da aba suspensora 36 facilitam a abertura seletiva das selagens 22, 24 das câmaras, seria instrutivo descrever o método típico de abertura das selagens 22, 24.

A figura 3 ilustra o método típico de rolagem de abertura das selagens 22, 24 para misturar o conteúdo das câmaras 12, 14 e 16. A aba suspensora 36 ou a extremidade superior 34 rola sobre ela mesma em um movimento de compressão. Nas bolsas de câmaras múltiplas, onde todas as câmaras se prolongam substancialmente na mesma extensão, das suas respectivas bordas inferiores até suas respectivas bordas superiores, rolar a bolsa iria fazer muita pressão sobre todas as câmaras, arriscando a ativação involuntária da selagem errado. Além disso, nas bolsas de câmaras múltiplas dotadas de uma câmara central que se prolonga por extensões maiores da sua borda inferior à sua borda superior do que as outras câmaras das extremidades laterais, rolar a bolsa iria fazer pressão sobre a câmara central e ativar aleatoriamente uma ou mais selagens que fazem limite com a câmara central. No entanto, os recipientes de câmaras múltiplas da presente invenção incluem ajustes das câmaras para facilitar a ativação seletiva das selagens.

No recipiente 10, a câmara 14 não se prolonga tanto na direção da extremidade superior 34 quanto as câmaras 12 e 16, isto é, a câmara 14 tem cerca de três quartos do comprimento longitudinal das outras câmaras 12 e 16; assim, rolar a bolsa a partir da extremidade superior 34 exerce pressão somente nas câmaras 12 e 16. A fim de ativar seletivamente apenas

uma das selagens 22 e 24, somente a extremidade da câmara adjacente à selagem que se quer ativar é comprimida com a continuação do movimento de rolagem. Devido à extensão da aba suspensora 36, a câmara central 14 não é pressionada evitando a ativação ou ativação parcial da segunda selagem de remoção. Rolar e comprimir, adicionalmente, a câmara da extremidade lateral oposta iria ativar a outra selagem. Desta maneira, a ativação seqüencial da selagem é possível com os recipientes da presente invenção. Desse modo, a formulação, que na ocasião não pode ser administrada, será, portanto, alojada em uma das câmaras localizadas nas extremidades laterais do recipiente.

Especificamente, se o usuário quiser ativar somente a selagem 24, o usuário pode começar rolando a bolsa 10 na extremidade superior 34. Sem exercer pressão sobre a câmara 14, o usuário pode comprimir a bolsa no local da câmara 12. Uma vez que a selagem 24 seja ativada, o usuário pode parar de rolar e comprimir. Se o usuário quiser, em vez disso, ativar ambos as selagens 22 e 24, a bolsa 10 pode ser rolada começando na extremidade superior 34 enquanto comprime para baixo ambas as câmaras das extremidades 12 e 16.

Fazendo uma breve referência à figura 4, após as selagens 18 e 20 terem sido abertas, o conteúdo do recipiente 10 pode ser misturado por manipulação do recipiente e, então, administrado ao paciente primeiro retirando a bolsa do gancho usando o furo 38.

Uma outra técnica de rolagem também é usada para ativar as selagens das bolsas de câmaras múltiplas. Fazendo referência à figura 1, esta técnica também usa um movimento de rolagem, exceto que, em vez de começar na extremidade superior 34, o recipiente 10 pode ser rolado começando em um dos cantos das extremidades superiores 44 e 46. Mais uma vez, nas bolsas de câmaras múltiplas onde todas as câmaras têm substancialmente a mesma extensão a partir da extremidade inferior, isto é, têm substancialmente comprimentos longitudinais iguais ou as bolsas são dotadas com uma câmara central que prolonga-se por uma extensão maior da extremidade inferior à superior do que as outras câmaras das extremidades,

isto é, a câmara central possui um comprimento longitudinal maior do que quaisquer das outras câmaras, a rolagem a partir de um canto exerce muita pressão sobre a câmara central arriscado a ativação involuntária da selagem errada. Usando este canto, o método de rolagem com os recipientes da presente invenção não resultaria na ativação de uma selagem involuntária ou, pelo menos, não ocorreria como sempre.

No ajuste das câmaras do recipiente 10, a ativação seletiva da selagem 24 usando a técnica de rolagem dos cantos ocorre da seguinte maneira. O recipiente 10 é rolado começando no canto 44. A rolagem continua até a câmara 12 sofrer pressão suficiente para provocar a ativação da selagem 24. A câmara 12 também pode ser comprimida a fim de evitar rolar muito o recipiente. Um vez que a câmara 14 não se prolonga tanto na direção da extremidade superior 34 quanto a câmara 12, a rolagem não é suficiente para exercer pressão sobre a câmara 14 ao grau necessário para ativar a selagem 22 quando a selagem 24 for ativada. Portanto, se a câmara 14 se estendesse pelo comprimento do recipiente no mesmo grau da câmara 12, teria que haver muito mais atenção e cuidado para evitar uma pressão inadvertida da câmara 14, se isso pudesse ter sido cumprido de qualquer modo.

Dois outras modalidades do recipiente da presente invenção são apresentadas nas figuras 5 e 6. Os recipientes 110 e 210 apresentados nas figuras 5 e 6, respectivamente, também incluem três câmaras 112, 114 e 116 e 212, 214 e 216, respectivamente. Os recipientes 110 e 210 são construídos usando os mesmos materiais e os métodos similares que aqueles usados no recipiente 10. A única diferença significativa é o tamanho e a capacidade dos recipientes 10, 110 e 210. Conforme ilustrado na figura 5, em uma modalidade preferida, o recipiente 110 é dotado com uma capacidade de fluidos de 500 ml, com a câmara 112 dotada com uma capacidade de fluidos de 221 ml, a câmara 114 dotada com uma capacidade de 155 ml e a câmara 116 dotada com uma capacidade de 124 ml.

Conforme ilustrado na figura 6, em uma modalidade preferida, o recipiente 210 é dotado com uma capacidade de fluidos de 1000 ml, com a câmara 212 dotada com uma capacidade de fluidos de 392 ml, a câmara

214 dotada com uma capacidade de fluidos de 383 ml e a câmara 216 dotada com uma capacidade de fluidos de 225 ml.

Os recipientes 110 e 210 também, preferivelmente, incluem as selagens removíveis 122 e 124 e 222 e 224, respectivamente, que separam as câmaras e permitem a abertura das câmaras para possibilitar a comunicação entre as câmaras e a mistura dos conteúdos das respectivas câmaras. Os recipientes 110 e 210 incluem, adicionalmente, abas suspensoras 136 e 236, que incluem os orifícios suspensores 138 e 238, respectivamente.

Assim como o recipiente 10, os recipientes 110 e 210 são dotados de partes suspensoras ou abas e câmaras que são configuradas para facilitar a ativação seletiva das selagens. Por exemplo, os recipientes 110 e 210 são dotados de abas suspensoras 136 e 236 que prolongam-se na direção das extremidades inferiores 132 e 232 (cerca de um quarto a cerca de um terço do comprimento longitudinal dos recipientes 110 e 210), mais respectivamente assim com relação às câmaras centrais 114 e 214. Conseqüentemente, a maioria da área das câmaras 114 e 214 possui um comprimento longitudinal que é de cerca de dois terços a cerca de três quartos menor do que o comprimento longitudinal da maioria da área das suas respectivas câmaras das extremidades laterais 112 e 116 e 212 e 214. Rolar os recipientes 110 e 210 começando nas extremidades superiores 134 e 234, ou um dos cantos 144 e 146 e 244 e 246, respectivamente, permite a rolagem dos recipientes 110 e 210 e a compressão da câmara adjacente à selagem desejada a ser seletivamente ativada sem a pressão indevida que é exercida nas câmaras centrais 114 e 214, que poderia causar a ativação involuntária da outra selagem.

Os recipientes 110 e 210 incluem, adicionalmente, as portas de acesso 126, 128 e 130 e 226, 228 e 230, respectivamente. Essas portas são construídas usando os mesmos materiais e de maneira similar às portas de acesso 26, 28 e 30. Para permitir que o mesmo equipamento encha os recipientes 10, 110 e 210, é preferível posicioná-los à mesma distância um do outro. As figuras 7, 8 e 9 ilustram outras modalidades de um recipiente de

câmaras múltiplas da presente invenção. Os recipientes 310, 410 e 510 todos incluem três câmaras adjacentes 312, 314 e 316 e 412, 414 e 416 e 512, 514 e 516, respectivamente. As câmaras 312, 412 e 512 estão localizadas nas laterais ou extremidades laterais 318, 418 e 518, respectivamente, e as câmaras 316, 416 e 516 estão localizadas nas laterais ou extremidades laterais opostas 320, 420 e 520. A parte suspensora 336 está localizada na extremidade superior 334 e inclui o furo 338 para suspender o recipiente. A parte suspensora 336 define a borda superior 340 das câmaras 312, 314 e 316. A câmara 312 é separada da câmara 314 por uma selagem removível 324 e a selagem removível 326 separa a câmara 314 da 316. O recipiente 410 inclui, adicionalmente, as selagens removíveis 424 e 426 que separam a câmara 412 da câmara 414 e a câmara 414 da câmara 416, respectivamente. A selagem removível 524 separa a câmara 512 da câmara 514 e a selagem removível 526 separa a câmara 514 da 516. As selagens removíveis possibilitam o armazenamento isolado das formulações distintas nas câmaras para a mistura subsequente antes da administração.

A câmara 314 possui um comprimento longitudinal que é de cerca de dois terços a cerca de três quartos dos comprimentos longitudinais de ambas as câmaras das extremidades laterais 312 e 316. Embora os comprimentos longitudinais das câmaras 312 e 316 sejam iguais, comprimentos diferentes podem ser usados. A ativação seletiva de qualquer das selagens removíveis 324 e 326 pode ocorrer ao rolar o recipiente 310, começando na extremidade superior 334 e comprimindo a câmara 312 ou câmara 316, dependendo de qual das selagens removíveis 324 e 324 é para ser ativado. Conforme é apresentado na figura 8, a câmara da extremidade lateral 416 do recipiente 410 possui um comprimento longitudinal que é de cerca de dois terços a cerca de três quartos menor do que o comprimento longitudinal da câmara 412 posicionada na extremidade lateral oposta 418 e é igual ao comprimento longitudinal da câmara da extremidade lateral 416. A câmara 412 possuindo um comprimento longitudinal maior do que o da câmara 414 permite que a selagem removível 424 seja ativado sem a ativação inadvertida da selagem removível 426 ao rolar o recipiente 410, começando na ex-

tremidade superior 434.

O recipiente 510 apresentado na figura 9 inclui as câmaras 512, 514 e 516, todas com comprimentos longitudinais que diferem uns dos outros. A câmara da extremidade lateral 512 possui um comprimento longitudinal que é de cerca de vinte e cinco por cento a cerca de trinta e três por cento maior do que o comprimento longitudinal da câmara 514, que, por sua vez, possui um comprimento longitudinal que é de cerca de vinte e cinco por cento a cerca de trinta e três por cento maior do que o comprimento longitudinal da câmara 516. Rolar o recipiente 510 começando na extremidade superior 534 permite a ativação seletiva das selagens removíveis 524 e 526, exercendo pressão primeiro na câmara 512 até ativar a selagem 524. A rolagem adicional começaria a fazer pressão sobre a câmara 514 até ativar a selagem 526. Qualquer câmara adicional incluída entre a câmara 512 e a 514 e que possua um comprimento longitudinal menor do que o comprimento longitudinal da câmara 512, mas maior do que o comprimento longitudinal da câmara 514, ou entre a câmara 514 e 516 e que possua um comprimento longitudinal menor do que o comprimento longitudinal da câmara 514, mas maior do que o comprimento longitudinal da câmara 516, pode permitir a ativação seqüencial das selagens, começando com a selagem que limita a câmara 512 e termina com a selagem que limita a câmara 516 ao rolar o recipiente começando na extremidade superior 534.

Pretende-se que uma ou mais câmaras possam armazenar um não líquido como um sólido em pó ou na forma cristalina com, pelo menos, uma câmara retendo um líquido para dissolver o sólido uma vez que seja estabelecida a comunicação entre as câmaras.

A figura 10 é uma vista em corte transversal de uma modalidade da película ou folha 48 usada para construir o recipiente 10. Preferivelmente, a folha 48 é feita de quatro camadas 50, 52, 54 e 56. A camada externa 50 é, preferivelmente, feita com um material flexível de alta temperatura de fusão, mais preferivelmente um material de poliéster como o copoliéster PC-CE. Tal copoliéster PCCE é vendido pela Eastman Kodak sob a denominação de Ecdel 9965. Uma espessura típica da camada externa 50 é de cerca

de 0,39 mils a cerca de 0,71 mils, com a espessura eficaz da camada externa apresentada na figura 3 sendo 0,55 mils.

Uma camada de ligação 52 é fornecida para segurar a primeira camada 50 a uma terceira camada 54. Preferivelmente, a camada de ligação
5 é um adesivo de polímero altamente reativo como o copolímero EVA quimicamente modificado com ácido maléico. Tal material é disponibilizado pela DuPont sob o nome Bynel E-361. A camada de ligação 52 pode ter uma espessura variada, por exemplo, de 0,20 mils a 0,60 mils, por exemplo, 0,40 mils.

10 A terceira camada 54 é, preferivelmente, um polímero sensível à radiofrequência (RF), como o copolímero EVA. Tal material é disponibilizado pela DuPont sob o nome Elvax 3182-2. Preferivelmente, a terceira camada tem uma espessura de cerca de 5,56 mils a cerca de 6,84 mils, por exemplo, 6,20 mils.

15 Esta película inclui, adicionalmente, uma camada vedante 56 constituída de: 1) uma poliolefina a granel que é termicamente estável a temperaturas de termo-esterilização, ainda assim, funde-se abaixo da temperatura de fusão da camada externa; tais polímeros são, preferivelmente, os copolímeros polipropileno-etileno, como os graus Z9450 ou 8650 da Total; e 2) um elastômero termoplástico que produz uma camada vedante mais
20 flexível e resistente, livre de radicais, e atribui à camada vedante dois pontos de fusão com o elastômero tendo um valor mais baixo; tais polímeros são, preferivelmente, copolímeros de bloqueio estireno-etileno-buteno-estireno como o Kraton G-1652 da polímeros Kraton. A camada vedante possui, preferivelmente, uma espessura de cerca de 1,28 mils a cerca de 1,92 mils, por
25 exemplo, 1,60 mils. A camada vedante 56 é adjacente ao lado interno do recipiente 10 (figura 1), de modo que quando a selagem é rompida, a comunicação é estabelecida entre as câmaras.

O recipiente 10 é construído cobrindo duas folhas, uma sobre a
30 outra, ou dobrando uma folha sobre ela mesma ou achatando um tubo perfurado se for usada a extrusão tubular. A figura 10 apresenta duas folhas 48 e 48a com a camada 56 em contato com a camada correspondente 56a da

folha 48a. As folhas 48 e 48a são unidas ou fundidas permanentemente no perímetro para formar o recipiente levando em consideração a colocação das portas de acesso. As folhas também são unidas em outra área para formar os contornos externos da câmara que será formada posteriormente. As termosselagens são as formadas para criar as câmaras múltiplas.

As selagens removíveis são formadas, preferivelmente, usando uma barra de termo-selagem para aquecer e amolecer a camada 56, mas não liqüefazer a camada. Uma ligação coesa resultante desenvolve-se do contato entre a folha 48 e a folha 48a, mas a fusão entre as folhas, que pode produzir uma ligação permanente, não ocorre. As selagens removíveis podem ser formadas para requerer uma força de cerca de 16 a cerca de 21 Newtons para abrir ou ativar as selagens removíveis, preferivelmente, cerca de 19N. A fim de obter tal força de ativação, a temperatura da barra de selagem irá variar dependendo do material usado para construir o recipiente. Para a película 48, a barra de selagem pode ser aquecida a de cerca de 116 a cerca de 122°C., preferivelmente, cerca de 118°C. Deve-se observar que esta temperatura pode variar substancialmente entre os diferentes lotes do mesmo material da película e que a ligação coesa da selagem removível é ligeiramente reforçada ou fortalecida pela termo-esterilização.

Uma explicação mais detalhada sobre a formação da selagem removível é fornecida na Patente US No. 6.319.243, que é incorporada no presente por referência.

Com referência à figura 1, as portas 26, 28 e 30 podem ser construídas através de diversos métodos e com uma variedade de materiais. As portas podem ser feitas de tubo co-perfilado com material de PVC claro dentro para possibilitar a ligação do solvente para regular os sistemas de fechamento de PVC. Alternativamente, os tubos de não PVC podem ser usados. No entanto, se uma das câmaras for conter um lipídio, por exemplo, na câmara 16, então, a porta 30 é, preferivelmente, construída com um material que não contenha PVC. Se nenhum local de administração for acrescentado à porta da câmara que contém o lipídio, a porta será mais preferivelmente formada com um tubo perfilado de monocamada com a seguinte

formulação preferida:

60% de Polipropileno Total 8473

40% do copolímero Estireno etileno butilenos estireno Kraton G1652

Esta porta é, então, selada após o enchimento.

- 5 Se um local de administração for acrescentado à porta da câmara que contém o lipídio, a porta será mais preferivelmente formada de um tudo copofilado de três camadas com as seguintes formulações preferidas:
- Camada externa (+/-330 um):
- 100% de Polipropileno Solvay Eltex PKS490
- 10 ou
- 60% de Polipropileno Total 8473
- 40% do copolímero Estireno etileno butilenos estireno Kraton G1652
- Camada do meio (+/-170 um)
- 35% de Polipropileno Fortilene 4265
- 15 25% de Polietileno Tafmer A4085
- 10% do copolímero Estireno etileno butilenos estireno Kraton FG1924
- 10% de Poliamida Macromelt TPX16-159
- 20% EVA Escorene UL00328)
- ou
- 20 50% do copolímero Estireno etileno butilenos estireno Kraton G1660
- 38% de Poliéster Dupont Hytel 4056
- 10% de EVA AT Plastic Ateva 2803G
- 2% de Polipropileno Total 6232
- Camada interna (+/-330 um)
- 25 50% de EVA Escorene UL00119
- 50% de EVA Escorene UL00328
- ou
- 50% de EVA Ateva 2803G
- 50% de EVA Ateva 1807G
- 30 Em uma modalidade preferida, alguns ou todos as portas 22, 24 e 26 podem ser construídas com um material que não contenha PVC como a formulação acima.

Exemplo 1

Uma comparação foi de um recipiente de câmaras múltiplas de 300 ml da presente invenção, melhor exemplificado pelo recipiente 10, foi comparado a um recipiente de câmaras múltiplas atualmente disponível, que
5 foi o mesmo em todos aspectos em relação ao recipiente 10, exceto que a aba suspensora prolonga-se somente até cerca da metade na câmara central quando a aba suspensora 36 prolonga-se na câmara 14 tornando a câmara central daquela bolsa ligeiramente maior em capacidade. As mesmas câmaras central e da extremidade lateral foram enchidas com água, enquanto
10 to a outra câmara da extremidade lateral foi enchida com uma solução colorida. Água extra foi adicionada à câmara central para compensar a capacidade volumétrica aumentada. Em outras palavras, ainda que a câmara central do recipiente 10 tivesse um volume ligeiramente menor do que a câmara central do outro recipiente eles foram inflados de maneira semelhante com
15 água.

Vinte operadores foram selecionados (10 homens & 10 mulheres). Cada operador recebeu 5 unidades de cada projeto e as seguintes instruções:

Instruções: Para os dez recipientes, pede-se que cada um use o
20 procedimento de rolagem, começando pela extremidade suspensora do recipiente para abrir somente a selagem de remoção que separa os dois compartimentos cheios com água incolor. A selagem de remoção que separa o compartimento cheio com a água colorida de azul não deve ser aberta.

Aos operadores foi perguntado "Qual projeto possibilita uma ativação
25 mais fácil e mais eficiente de somente uma selagem de remoção da bolsa?". Todos os vinte optaram pelo recipiente 10 da presente invenção

Na modalidade diferente da presente invenção, seis formulações de nutrição parenteral (NP) foram fornecidas para três populações de pacientes. As populações de pacientes são lactentes de pré-termo (PT), crianças
30 de termo a dois anos de idade (TT) e crianças acima de dois anos de idade (OT). A formulação NP podem ter três componentes que são armazenados separadamente e misturados antes da administração. Os três componentes

podem ser um componente de carboidratos, um componente de aminoácidos (AA) e um componente de lipídios. Um ou mais eletrólitos também podem ser, preferivelmente, incluídos nas formulações NP. Os eletrólitos podem ser incluídos em um ou mais dos componentes ou podem ser adicionados por um profissional de cuidados de saúde, seja antes ou após os componentes serem combinados. Preferivelmente, um ou mais eletrólitos podem ser incluídos no componente de carboidratos, mas mais preferivelmente, um ou mais eletrólitos são incluídos no componente de aminoácidos.

Os três componentes da formulação NP dos pré-termos são, preferivelmente, armazenados em um recipiente dotado de três câmaras separadas por selagens passíveis de abertura como as selagens frágeis ou selagens removíveis, com uma capacidade total de cerca de 300 ml e com a capacidade de seletivamente abrir as selagens, mais preferivelmente no recipiente 10 (figura 1) descrito acima. Os três componentes da formulação NP para os lactentes de termo a crianças de dois anos são, preferivelmente, armazenados em um recipiente similar com três câmaras, exceto que o recipiente possui uma capacidade total de cerca de 500 ml, mais preferivelmente no recipiente 110 (figura 5) descrito acima. Os três componentes da formulação NP para as crianças acima de dois anos são, preferivelmente, armazenados em um recipiente similar com três câmaras, exceto que o recipiente possui uma capacidade total de cerca de 1000 ml, mais preferivelmente no recipiente 210 (figura 6) descrito acima.

O componente de carboidratos pode incluir uma solução aquosa que contenha de cerca de 10% a cerca de 70% de um ou mais carboidratos, como glicose, frutose e/ou sacarose. O componente de aminoácidos pode incluir uma solução aquosa que contenha de cerca de 3% a cerca de 10% de um ou mais aminoácidos. O componente de lipídios pode incluir uma emulsão que contenha de cerca de 10% a cerca de 30% de lipídios, como ácidos graxos e/ou triglicerídeos de fontes vegetal, animal ou sintética, tais como, mas sem limitação, azeite de oliva, óleo de triglicerídeos de cadeia média, óleo de soja e óleo de peixe. Todas as porcentagens são expressas na relação peso/volume (p/v), a menos que seja especificado de outra ma-

neira.

- Diversos integrantes da comunidade científica determinaram as diretrizes nutricionais recomendadas médias (MNRG) para os componentes de aminoácidos, carboidratos e lipídios e as prováveis diretrizes nutricionais do mínimo ao máximo (MMNG) para os eletrólitos. Vide abaixo por quilo por dia para as três populações de pacientes conforme apresentado na tabela a seguir:

NUTRIENTE	PT (/kg/dia)	TT (/kg/dia)	OT (/kg/dia)
Aminoácido	3,75 g	2,5 g	1,8 g
Carboidrato	16 g	15 g	15 g
Lipídio	3 g	3 g	2,2 g
Sódio	0,0 a 2,5 mmols	2,0 a 2,2 mmols	1,0 a 3,5 mmols
Potássio	0,0 a 2,5 mmols	1,0 a 2,2 mmols	1,0 a 2,5 mmols
Fósforo	1,0 a 2,25 mmols	0,5 a 0,6 mmol	0,2 a 0,6 mmol
Cálcio*	1,3 a 2,25 mmols	0,5 a 0,6 mmol	0,2 a 0,3 mmol
Magnésio	0,2 a 0,5 mmol	0,2 a 0,3 mmol	0,1 a 0,2 mmol
Cloreto	<6 mmols	2 a 3 mmols	3 a 5 mmols
Fluidos (água)	120 ml	100 ml	80 ml

*A relação cálcio e fósforo deve ficar entre 1:1 e 1:1.1.

- Com referência à figura 1, em uma modalidade da presente invenção, uma formulação NP para os lactentes de pré-termo é fornecida no recipiente 10. A formulação NP pode incluir um componente de aminoácidos que compreenda uma solução que inclua água para injeção, ácido málico para ajuste do pH para cerca de 5,5 e os seguintes aminoácidos:

Aminoácido	Concentração (g/100 ml)
Lisina	0,641
Ácido glutâmico	0,583
Leucina	0,583
Arginina	0,489
Alanina	0,466
Valina	0,443

Aminoácido	Concentração (g/100 ml)
Isoleucina	0,390
Ácido aspártico	0,350
Fenilalanina	0,245
Glicina	0,233
Serina	0,233
Histidina	0,221
Treonina	0,216
Ornitina (como 0,185 mg de Cloridrato de Ornitina)	0,145
Prolina	0,175
Metionina	0,140
Triptofano	0,117
Cisteína	0,110
Taurina	0,035
Tirosina	0,045
Totais	5.726.860

Embora os aminoácidos acima nas respectivas quantidades sejam preferidos, outros aminoácidos em diferentes quantidades e combinações podem ser usados. Todavia, a cisteína deverá estar presente nas soluções de aminoácido; especificamente aquelas administradas aos lactentes de pré-termo porque a cisteína é um aminoácido condicionalmente essencial e porque os lactentes de pré-termo têm uma capacidade limitada para sintetizar a cisteína.

A formulação NP também pode incluir um componente de lipídios que compreenda uma emulsão lipídica de 12,5% em água para injeção.

Emulsão de lipídio a 12,5%	Função	Concentração
Azeite de oliva purificado	Substância ativa	cerca de 80% do óleo total
Óleo de soja	Substância ativa	cerca de 20% do óleo total
Fosfolipídios do ovo	Emulsificante	1,2%
Oleato de sódio	Emulsificante	0,03%

Emulsão de lipídio a 12,5%	Função	Concentração
Glicerol	Isosmolaridade	2,25%
Água para injeção	Dispersante	qs

O azeite de oliva é o lipídio preferido por causa de sua imunoneutralidade desejável. A combinação acima é preferida porque a combinação provoca menos peroxidação e sem o estresse oxidativo adicional. Embora esses sejam os lipídios e concentração lipídica preferidos, outras fontes de lipídios podem ser usadas tais como os lipídios de origem animal, vegetal ou sintético.

A NP também pode incluir um componente de carboidratos que pode compreender uma solução aquosa de glicose e eletrólitos a 50%, conforme apresentado na tabela a seguir:

Nutriente	Fonte	Concentração (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato de Sódio	3,4 a 7,8 mmols
P	Glicerofosfato de Sódio	1,7 a 3,9 mmols
Ca ⁺⁺	Cloreto de Cálcio	2,7 a 4,7 mmols
K+	Acetato de Potássio	0,0 a 7,8 mmols
Mg ⁺⁺	Acetato de Magnésio	0,6 a 1,6 mmol
Cl-	Cloreto de Cálcio	5,4 a 9,4 mmols
Acetato-	Acetato de Potássio e Acetato de Magnésio	0,6 a 9,4 mmols
Glicose	Glicose	50,0 g

Outras fontes e quantidades de eletrólitos e carboidratos podem ser usadas. É preferido que o fósforo provenha de fontes orgânicas e a tabela acima indica as fontes mais preferidas dos nutrientes. Também é preferido que o pH seja ajustado em cerca de 4,0 e na modalidade preferida o ajuste é obtido usando o ácido clorídrico junto com outros ajustadores do pH, como o ácido málico ou ácido ascético para também obter o nível desejado de cloretos.

Com referência à figura 1, cada câmara do recipiente 10 é encheda com um dos componentes da formulação NP. Em especial, os recipi-

entes de uma formulação NP para os lactentes de pré-termo podem conter cerca de 80 ml do componente de carboidratos na câmara 12, cerca de 160 ml do componente de aminoácidos na câmara 14 e cerca de 60 ml do componente de lipídios na câmara 16. Em alguns exemplos, pode não ser aconselhável administrar o componente de lipídios, por exemplo, se for o primeiro dia, o paciente estiver sofrendo choque séptico, anormalidades de coagulação, alto nível de bilirrubina ou outras razões. Neste caso, o recipiente 10 permite a abertura seletiva da selagem 24.

A fim de fornecer as MNRG (ou nutrição, pelo menos, o mínimo das MMNG), cerca de 120 ml da formulação NP deverão ser infundidos por quilo do paciente por dia. O recipiente de 300 ml iria, então, fornecer NP suficiente para um recém nascido com 2,5 kg (PT) por um período de 24 horas. A tabela a seguir ilustra os valores aproximados da formulação NP em um recipiente de três câmaras:

Componente	Aminoácido	Carboidrato	Lipídios	Volume Total
concentração (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/dia	64	32	24	120
ml/câmara	160	80	60	300

Em uma modalidade, a administração de cerca de 120 ml/kg/dia da formulação NP acima para os pacientes pré-termo fornece, aproximadamente, os seguintes nutrientes e eletrólitos:

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Na+	1,1 a 2,5 mmols
K+	0,0 a 2,5 mmols
P	0,54 a 1,25 mmol
P (Total) (inclui o fósforo presente no componente de lipídios)	0,77 a 1,48 mmol
Ca++	0,9 a 1,5 mmol
Mg++	0,2 a 0,5 mmol
Cl-	1,7 a 3,0 mmols
Cl- (Total)	2,1 a 3,4 mmols

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
(inclui o cloreto do aminoácido Ornitina HCl)	
Acetato-	0,2 a 3,0 mmols
Aminoácidos	3,75 gramas
Glicose	16 gramas
Lipídio	3 gramas

É desejável fornecer os níveis de cálcio e de fosfato acima do valor mais baixo das exigências médias recomendadas. No entanto, aumentar o glicerofosfato de sódio faria com que o nível de sódio excedesse o limite superior da variação das exigências média recomendadas. Embora o cálcio possa ser facilmente aumentado adicionando mais cloreto de cálcio, isso iria alterar a relação cálcio e fósforo recomendada de 1:1 ou 1:1.1. Em uma modalidade, uma forma inorgânica do fósforo é adicionada ao componente de aminoácidos para atender à exigência média recomendada. Junto com essa adição, mais cálcio é preferivelmente adicionado para manter a relação adequada.

Pode ser desejável fornecer menos fluido do que a exigência média recomendada de modo que outra terapia com fluidos pode ser fornecida pelo clínico de cuidados de saúde. Tal terapia com fluidos é muitas vezes necessária nos pacientes que requerem NP. Para permitir a administração de outros fluidos, escolheu-se fornecer 120 ml/kg/dia em volume nutricional, enquanto o aporte total do nível de fluidos exigido nos recém nascidos de pré-termo é de 150 a 170 ml/kg/dia.

Com referência à figura 5, em uma outra modalidade da presente invenção, uma formulação NP para crianças de termo a dois anos de idade é fornecida em um recipiente de 500 ml dotado de três câmaras, preferivelmente, o recipiente 110. A formulação NP pode incluir um componente de carboidratos e pode ser alojada em uma câmara de extremidade 112 com uma capacidade volumétrica de cerca de 155 ml e com um comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal da câmara central 114. Isso visa a permitir a abertura seletiva da selagem 124 adjacente à câmara que contém o carboidrato 112 sem abrir a selagem 122

da câmara adjacente 116. Um componente de aminoácidos também pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara central 114 com uma capacidade volumétrica de cerca de 221 ml. Além disso, uma formulação de lipídios pode ser incluída na formulação NP e pode ser alojada em uma câmara de extremidade 116 com uma capacidade volumétrica de cerca de 124 ml. Os componentes de lipídios e de aminoácidos podem ser formulados conforme descrito acima. O componente de carboidratos pode compreender uma solução aquosa de glicose e eletrólitos a 50%, conforme apresentado na tabela a seguir:

Nutriente/Eletrólitos	Fonte	Concentração (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato de Sódio	3,4 a 4,0 mmols
Na+	Cloreto de Sódio	0,0 a 3,3 mmols
K+	Acetato de Potássio	3,3 a 7,3 mmols
P	Glicerofosfato de Sódio	1,7 a 2,0 mmols
Ca++	Cloreto de Cálcio	0,8 a 2,0 mmols
Mg++	Acetato de Magnésio	0,7 a 1,0 mmol
Cl-	Cloreto de Cálcio e Cloreto de Sódio	1,6 a 7,3 mmols
Acetato-	Acetato de Potássio e Acetato de Magnésio	4,0 a 8,3 mmols
Glicose	Glicose	50,0 g

10 Outras fontes, quantidades e combinações de eletrólitos e carboidratos podem ser usadas. É preferido que o fósforo contido no componente de carboidratos provenha de fontes orgânicas e a tabela acima indica as fontes mais preferidas dos nutrientes.

15 Cada câmara é enchida com um dos componentes. Em especial, cerca de 155 ml do componente de carboidratos podem encher uma câmara de extremidade 112, conforme descrito acima, cerca de 221 ml do componente de aminoácidos podem encher uma câmara central 114, conforme descrito acima, e cerca de 124 ml do componente de lipídios podem encher uma câmara de extremidade 116 conforme, descrito acima. A selagem de
20 remoção 124 descrita acima permite a mistura dos componentes de carboi-

dratos e de aminoácidos ou todas as selagens 122 e 124 podem ser abertas para produzir a formulação NP ternária. Portanto, em alguns casos, onde pode não ser aconselhável administrar o componente de lipídios, por exemplo, se for o primeiro dia de vida, se o paciente estiver sofrendo choque séptico, anormalidades de coagulação, alto nível de bilirrubina ou outras razões, o recipiente possibilita a abertura seletiva de apenas uma selagem adjacente a uma câmara de extremidade com o comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal de uma câmara central, sem abrir a selagem adjacente à câmara de lipídios, conforme discutido acima.

- 10 A fim de fornecer as MNRG e, pelo menos, o mínimo das MMNG, cerca de 96,7 ml/kg/dia da formulação NP deverão ser infundidos por quilo do paciente por dia. O recipiente de 500 ml iria, então, fornecer NP suficiente para uma criança com cerca de 5 kg por um período de 24 horas. A tabela a seguir ilustra os valores aproximados da formulação NP em um
- 15 recipiente de três câmaras:

Componente	Aminoácido	Carboidrato	Lipídios	Volume Total
Concentração (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/dia	42,7	30	24	96,7
ml/câmara	221	155	124	500

A administração de 96,7 ml/kg/dia da formulação NP acima para crianças de termo a dois anos de idade fornece, aproximadamente, os seguintes nutrientes e eletrólitos:

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Na+	1,0 a 2,2 mmols
K+	1,0 a 2,2 mmols
P	0,5 a 0,6 mmol
P (Total) (inclui o fósforo presente no componente de lipídios)	0,73 a 0,83 mmol
Ca++	0,24 a 0,60 mmol
Mg++	0,2 a 0,3 mmol
Cl-	0,5 a 2,2 mmols

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Cl- (Total) (inclui o cloreto do aminoácido Ornitina HCl)	0,7 a 2,4 mmols
Acetato-	1,2 a 2,5 mmols
Aminoácidos	2,5 gramas
Glicose	15 gramas
Lipídio	3 gramas

Com todos os lipídios adicionados, o aporte de fósforo é maior e a relação P/Ca aumenta, entretanto, esta população de pacientes pode acomodar tal pequeno excesso de fósforo. A quantidade reduzida de fluidos permite que o profissional de cuidados de saúde administre outra terapia de fluidos, se for necessário, que pode ser vantajosa em determinadas circunstâncias.

Com referência à figura 6, em uma outra modalidade da presente invenção, uma formulação NP para crianças acima de dois anos de idade é fornecida em um recipiente de 1000 ml dotado de três câmaras, preferivelmente, o recipiente 210. A formulação NP pode incluir um componente de carboidratos e pode ser alojada em uma câmara de extremidade 212 com uma capacidade volumétrica de cerca de 383 ml e com um comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal da câmara central 214. Isso visa a permitir a abertura seletiva da selagem 224 adjacente à câmara que contém o carboidrato 212 sem abrir a selagem 222 da câmara adjacente 216. Um componente de aminoácidos pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara central 214 com uma capacidade volumétrica de cerca de 392 ml. Além disso, um componente de lipídios pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara de extremidade 216 com uma capacidade volumétrica de cerca de 225 ml. Os componentes de lipídios e aminoácidos podem ser formulados conforme descrito acima. O componente de carboidratos pode compreender uma solução aquosa de glicose e eletrólitos a 50%, conforme apresentado na tabela a seguir:

Nutriente/Eletrólitos	Fonte	Concentração (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato de Sódio	1,0 a 3,7 mmols
Na+	Cloreto de Sódio	2,2 a 8,0 mmols
K+	Acetato de Potássio	3,3 a 8,3 mmols
P	Glicerofosfato de Sódio	0,65 a 1,83 mmol
Ca++	Cloreto de Cálcio	0,65 a 1,00 mmol
Mg++	Acetato de Magnésio	0,33 a 0,67 mmol
Cl-	Cloreto de Cálcio, Cloreto de Sódio	3,5 a 10,0 mmols
Acetato-	Acetato de Potássio e Acetato de Magnésio	3,6 a 9,0 mmols
Glicose	Glicose	50,0 g

Outras fontes, quantidades e combinações de eletrólitos e carboidratos podem ser usadas. É preferido que o fósforo contido no componente de carboidratos provenha de fontes orgânicas e a tabela acima indica as fontes mais preferidas dos nutrientes.

5 Cada câmara é enchida com um dos componentes. Em especial, cerca de 383 ml do componente de carboidratos podem encher uma câmara de extremidade 212, conforme descrito acima, cerca de 392 ml do componente de aminoácidos podem encher uma câmara central 214, conforme descrito acima, e cerca de 225 ml do componente de lipídios podem encher uma câmara de extremidade 216 conforme, descrito acima. Cada componente pode ser administrado ao paciente separadamente ou todas as selagens 22 e 224 podem ser abertas para produzir a formulação NP ternária. Entretanto, em alguns casos, onde pode não ser aconselhável administrar o

10

15 componente de lipídios, por exemplo, se for o primeiro dia, o paciente estiver sofrendo choque séptico, anormalidades de coagulação, alto nível de bilirrubina ou outras razões. Neste caso, o recipiente possibilita a abertura seletiva da selagem adjacente a uma câmara de extremidade com o comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal da

câmara central, sem abrir a selagem adjacente à câmara de lipídios, conforme discutido acima.

- 5 A fim de fornecer as MNRG e, pelo menos, o mínimo das MMNG, cerca de 78,3 ml/kg/dia da formulação NP deverão ser infundidos por quilo do paciente por dia. O recipiente de 1000 ml iria, então, fornecer NP suficiente para uma criança com cerca de 12,5 kg por um período de 24 horas. A tabela a seguir ilustra os valores aproximados da formulação NP em um recipiente de três câmaras:

Componente	Aminoácido	Carboidrato	Lipídios	Volume Total
Concentração (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/dia	30,7	30	17,6	78,3
ml/câmara	392	383	225	1000

- 10 A administração de cerca de 78,3 ml/kg/dia da formulação NP acima para crianças acima de dois anos de idade fornece, aproximadamente, os seguintes nutrientes e eletrólitos:

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Na+	1,0 a 3,5 mmols
K+	1,0 a 2,5 mmols
P	0,20 a 0,55 mmol
P (Total) (inclui o fósforo presente no componente de lipídios)	0,37 a 0,72 mmol
Ca++	0,2 a 0,3 mmol
Mg++	0,1 a 0,2 mmol
Cl-	1,0 a 3,0 mmols
Cl- (Total) (inclui o cloreto do aminoácido Ornitina HCl)	1,1 a 3,1 mmols
Acetato-	1,1 a 2,7 mmols
Aminoácidos	1,8 gramas
Glicose	15 gramas
Lipídio	2,2 gramas

O nível reduzido de fluidos permite que o profissional de cuidados de saúde administre outra terapia de fluidos, que pode ser desejável em determinadas circunstâncias.

Em uma outra modalidade da presente invenção, uma formulação NP para crianças acima de dois anos de idade é fornecida em um recipiente de 1000 ml dotado de três câmaras, preferivelmente, o recipiente 210. A formulação NP pode incluir um componente de carboidratos e pode ser alojada em uma câmara de extremidade 212 com uma capacidade volumétrica de cerca de 332 ml e com um comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal da câmara central 214. Isso visa a permitir a abertura seletiva da selagem 224 adjacente à câmara que contém o carboidrato 212 e sem abrir a selagem 222 da câmara adjacente 216. Um componente de aminoácidos também pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara central 214 com uma capacidade volumétrica de cerca de 425 ml. Um componente de lipídios também pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara de extremidade 216 com uma capacidade volumétrica de cerca de 243 ml. Os componentes de lipídios e de aminoácidos são formulados conforme descrito acima. Na modalidade preferida, o componente de carboidratos compreende uma solução aquosa de glicose e eletrólitos a 62,5%, conforme apresentado na tabela a seguir:

Nutriente/Eletrólitos	Fonte	Concentração (por 100 ml)
Na+	Glicerofosfato de Sódio	1,285 a 4,583 mmols
Na+	Cloreto de Sódio	2,804 a 9,998 mmols
K+	Acetato de Potássio	4,09 a 10,415 mmols
P	Glicerofosfato de Sódio	0,818 a 2,291 mmols
Ca++	Cloreto de Cálcio	0,818 a 1,250 mmol
Mg++	Cloreto de Magnésio	0,409 a 0,833 mmol
Cl-	Cloreto de Cálcio, Cloreto de Sódio e Cloreto de Magnésio	14,643 mmols
Glicose	Glicose	62,5 g

Outras fontes, quantidades e combinações de eletrólitos e carboidratos podem ser usadas. É preferido que o fósforo contido no componente de carboidratos provenha de fontes orgânicas e a tabela acima indica as fontes mais preferidas dos nutrientes.

5 Cada câmara é enchida com um dos componentes. Em especial, cerca de 332 ml do componente de carboidratos podem encher uma câmara de extremidade 212, conforme descrito acima, cerca de 425 ml do componente de aminoácidos podem encher uma câmara central 214, conforme descrito acima, e cerca de 243 ml do componente de lipídios podem encher
 10 uma câmara de extremidade 216 conforme, descrito acima. Cada componente pode ser administrado ao paciente separadamente ou todas as selagens 222 e 224 podem ser abertas para produzir a formulação NP ternária. Entretanto, em alguns casos, onde pode não ser aconselhável administrar o componente de lipídios, por exemplo, o paciente estiver sofrendo choque
 15 séptico, anormalidades de coagulação, alto nível de bilirrubina ou outras razões. Neste caso, o recipiente possibilita a abertura seletiva da selagem 224 adjacente a uma câmara de extremidade 212 com o comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal da câmara central 214, sem abrir a selagem 222 adjacente à câmara de lipídios 216,
 20 conforme discutido acima.

A fim de fornecer as MNRG e, pelo menos, o mínimo das MMNG, cerca de 72,3 ml/kg/dia da formulação NP deverão ser infundidos por quilo do paciente por dia. O recipiente de 1000 ml fornece NP suficiente por dia para uma criança com cerca de 13,5 kg por um período de 24 horas.
 25 Desse modo, este recipiente provê uma criança maior por um período de 24 horas comparado à modalidade previamente descrita de uma câmara de 1000 ml. A tabela a seguir ilustra os valores aproximados da formulação NP em um recipiente de três câmaras:

Componente	Aminoácido	Carboidrato	Lipídios	Volume Total
Concentração (%)	5,86	62,5	12,5	-
ml/kg/dia	30,7	30	17,6	72,3
ml/câmara	425	332	243	1000

A administração de cerca de 72,3 ml/kg/dia da formulação NP acima para crianças acima de dois anos de idade fornece, aproximadamente, os seguintes nutrientes e eletrólitos:

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Na+ (inclui o glicerofosfato de sódio e o cloreto de sódio)	1,0 a 3,5 mmols
K+	1,0 a 2,5 mmols
P	0,2 a 0,55 mmol
P (Total) (inclui o fósforo presente no componente de lipídios)	0,2 a 0,715 mmol
Ca++	0,2 a 0,3 mmol
Mg++	0,1 a 0,2 mmol
Cl- (cloreto de magnésio, cloreto de cálcio e cloreto de sódio)	3,4 mmols
Cl- (Total) (inclui o cloreto do aminoácido Ornitina HCl)	3,51 mmols
Aminoácidos	1,8 gramas
Glicose	15 gramas
Lipídio	2,2 gramas

O nível reduzido de fluidos permite que o profissional de cuidados de saúde administre outra terapia de fluidos, que pode ser desejável em determinadas circunstâncias.

Em alguns casos, foi determinado que qualquer aumento na concentração dos eletrólitos acima do nível mínimo aumenta a capacidade de tamponamento do componente de carboidratos (solução aquosa de glicose e eletrólitos). Esta capacidade de tamponamento aumentada resulta na diminuição do pH da formulação NP misturada a um nível potencialmente incompatível com as populações pediátricas-alvo.

Como resultado, pode ser preferível não incluir os eletrólitos além da concentração mínima apresentada acima, não incluir os eletrólitos além da concentração mínima apresentada acima na formulação NP como

fabricada mas permitindo a adição dos eletrólitos pelo clínico dos cuidados de saúde antes da administração ou incluir os eletrólitos mesmo nas concentrações acima do nível básico mínimo em um outro componente.

Portanto, nesses casos, nas modalidades mais preferidas da presente invenção, três formulações de nutrição parenteral (NP) são fornecidas para as populações de pacientes descritas acima, isto é, lactentes de pré-termo (PT), crianças de termo a dois anos de idade (TT) e crianças acima de dois anos de idade (OT). A formulação NP mais preferida pode ter três componentes que são armazenados separadamente e misturados antes da administração. Os três componentes podem ser um componente de carboidratos, um componente de aminoácidos (AA) e um componente de lipídios. Um ou mais eletrólitos também podem, preferivelmente, ser incluídos nas formulação NP, mais preferivelmente diversos eletrólitos são incluídos no componente de aminoácidos.

Os três componentes da formulação NP dos lactentes de pré-termo são, preferivelmente, armazenados em um recipiente dotado de três câmaras separadas por selagens passíveis de abertura, como selagens frágeis ou selagens removíveis, com uma capacidade total de cerca de 300 ml e com a capacidade de seletivamente abrir as selagens, mais preferivelmente no recipiente 10 (figura 1) descrito acima. Os três componentes da formulação NP para as crianças de termo a dois anos de idade são, preferivelmente, armazenados em um recipiente de três câmaras similares, exceto que o recipiente tem uma capacidade total de 500 ml, mais preferivelmente no recipiente 110 (figura 5) descrito acima. Os três componentes da formulação NP para as crianças acima de dois anos de idade são, preferivelmente, armazenados em um recipiente de três câmaras similares, exceto que o recipiente tem uma capacidade total de 1000 ml, mais preferivelmente no recipiente 210 (figura 6) descrito acima.

O componente de carboidratos pode incluir uma solução aquosa que contenha de cerca de 10% a cerca de 70% de um ou mais carboidratos, tais como glicose, frutose e/ou sacarose. O componente de aminoácidos pode incluir uma solução aquosa que contenha de cerca de 3% a cerca de

10% de um ou mais aminoácidos. O componente de lipídios pode incluir uma emulsão que contenha de cerca de 10% a cerca de 30% de lipídios, tais como ácidos graxos e/ou triglicerídeos de fontes vegetal, animal ou sintética, tais como, mas sem limitação, azeite de oliva, óleo de triglicerídeos de cadeia média, óleo de soja e óleo de peixe. Todas as porcentagens são expressas na relação peso/volume (p/v), a menos que seja especificado de outra maneira.

Um componente de lipídios preferido para a formulação NP de todas as três populações de pacientes (PT, TT e OT) compreende uma emulsão lipídica a 12,5% em água para injeção, conforme descrito anteriormente.

O azeite de oliva é o lipídio preferido por causa de sua imunoneutralidade desejável. A combinação acima é preferida porque a combinação provoca menos peroxidação e sem o estresse oxidativo adicional. Embora esses sejam os lipídios e concentração lipídica preferidos, outras fontes de lipídios podem ser usadas tais como os lipídios de origem animal, vegetal ou sintético.

Um componente de carboidratos preferido para a formulação NP para todas as três populações de pacientes (PT, TT e OT) pode compreender glicose a 50,0% em água para injeção. Um ou mais carboidratos podem ser usados em vez da glicose. O pH deverá ser ajustado em cerca de 4,0 e em uma modalidade preferida, o ajuste pode ser obtido com o ácido clorídrico.

Um componente de aminoácidos preferido para a formulação NP para cada uma das três populações de pacientes (PT, TT e OT) pode compreender uma solução de aminoácidos e eletrólitos. As quantidades aproximadas dos constituintes do componente de aminoácidos para cada população de pacientes são apresentadas na tabela A a seguir:

Componente	<u>População de Pacientes PT</u>	<u>População de Pacientes TT</u>	<u>População de Pacientes OT</u>
Alanina	0,466 g	0,466 g	0,466 g
Arginina	0,489 g	0,489 g	0,489 g

Componente	População de Pacientes PT	População de Pacientes TT	População de Pacientes OT
Ácido aspártico	0,350 g	0,350 g	0,350 g
Cisteína	0,110 g	0,110 g	0,110 g
Ácido glutâmico	0,583 g	0,583 g	0,583 g
Glicina	0,233 g	0,233 g	0,233 g
Histidina	0,221 g	0,221 g	0,221 g
L-Isoleucina	0,390 g	0,390 g	0,390 g
Leucina	0,583 g	0,583 g	0,583 g
Lisina	0,644 g	0,644 g	0,644 g
Metionina	0,140 g	0,140 g	0,140 g
Ornitina (como cloridrato de L-Ornitina)	0,145 g (0,185 g)	0,145 g (0,185 g)	0,145 g (0,185 g)
Fenilalanina	0,245 g	0,245 g	0,245 g
Prolina	0,175 g	0,175 g	0,175 g
Serina	0,233 g	0,233 g	0,233 g
Taurina	0,035 g	0,035 g	0,035 g
Treonina	0,216 g	0,216 g	0,216 g
Triptofano	0,117 g	0,117 g	0,117 g
Tirosina	0,045 g	0,045 g	0,045 g
Valina	0,443 g	0,443 g	0,443 g
Sódio (a(s) fonte(s) pode(m) incluir o glicerofosfato de sódio e/ou cloreto de sódio)	3,9 mmols	5,1 mmols	11,4 mmols
Potássio (a(s) fonte(s) pode(m) incluir o acetato de potássio)	3,9 mmols	5,1 mmols	8,2 mmols
Magnésio (a(s) fonte(s) pode(m) incluir o acetato de magnésio)	0,78 mmol	0,70 mmol	0,65 mmol
Cálcio (a(s) fonte(s))	2,35 mmol	1,40 mmol	0,98 mmol

Componente	<u>População de Pacientes PT</u>	<u>População de Pacientes TT</u>	<u>População de Pacientes OT</u>
pode(m) incluir o cloreto de cálcio)			
Fosfato	2,0 mmols	1,45 mmol	1,85 mmol
Acetato (a quantidade de acetato pode variar dependendo da fonte dos outros eletrólitos)	4,7 mmols apr.	5,9 mmols apr.	8,8 mmols apr.
Malato	1,9 mmol	1,9 mmol	2,0 mmol
Cloreto (a quantidade de cloreto pode variar dependendo da fonte dos outros eletrólitos)	5,8 mmols apr.	6,2 mmols apr.	11,0 mmols apr.
Ácido málico	qs para pH 5,5	qs para pH 5,5	qs para pH 5,5
Água para injeção	qs para 100 ml	qs para 100 ml	qs para 100 ml

Outras fontes, combinações e quantidades de eletrólitos e aminoácidos podem ser usadas. É preferido que o fósforo provenha de fontes orgânicas e a tabela acima indica as fontes mais preferidas dos nutrientes.

Com referência à figura 1, cada câmara do recipiente 10 é en-
 5 chida com um dos componentes da formulação NP. Em especial, os recipientes de uma formulação NP para os lactentes de pré-termo podem conter cerca de 80 ml do componente de carboidratos na câmara 12, cerca de 160 ml do componente de aminoácidos para a população PT na câmara 14 e cerca de 60 ml do componente de lipídios na câmara 16. Em alguns exem-
 10 plos, pode não ser aconselhável administrar o componente de lipídios, por exemplo, se for o primeiro dia, o paciente estiver sofrendo choque séptico, anormalidades de coagulação, alto nível de bilirrubina ou outras razões. Neste caso, o recipiente 10 permite a abertura seletiva das selagens.

A fim de fornecer as MNRG para os aminoácidos, carboidrato,
 15 lipídio e eletrólitos, cerca de 120 ml da formulação NP deverão ser infundi-

dos por quilo do paciente por dia. O recipiente de 300 ml iria, então, fornecer NP suficiente para um recém-nascido com 2,5 kg (PT) por um período de 24 horas. A tabela a seguir ilustra os valores aproximados da formulação NP em um recipiente de três câmaras:

Componente	Aminoácido	Carboidrato	Lipídios	Volume Total
concentração (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/dia	64	32	24	120
ml/câmara	160	80	60	300

- 5 Em uma modalidade, a administração de cerca de 120 ml/kg/dia da formulação NP acima para os pacientes pré-termo fornece, aproximadamente, os seguintes nutrientes e eletrólitos:

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Na+	2,6 mmols
K+	2,5 mmols
P	1,3 mmol
P (Total) (inclui o fósforo presente no componente de lipídios)	1,5 mmol
Ca++	1,5 mmol
Mg++	0,5 mmol
Cl-	3,7 mmols
Acetato-	3,0 mmols
Aminoácidos	3,75 gramas
Glicose	16 gramas
Lipídio	3 gramas

- 10 É desejável fornecer os níveis de cálcio e de fosfato acima do valor mais baixo das exigências médias recomendadas. No entanto, aumentar o glicerofosfato de sódio faria com que o nível de sódio excedesse o limite superior da variação das exigências média recomendadas. Embora o cálcio possa ser facilmente aumentado adicionando mais cloreto de cálcio, isso iria alterar a relação cálcio e fósforo recomendada de 1:1 ou 1:1.1. Em uma modalidade, uma forma inorgânica do fósforo é adicionada ao componente

de aminoácidos para atender à exigência média recomendada. Junto com essa adição, mais cálcio é preferivelmente adicionado para manter a relação adequada.

Pode ser desejável fornecer menos fluido do que a exigência média recomendada de modo que outra terapia com fluidos pode ser fornecida pelo clínico de cuidados de saúde. Tal terapia com fluidos é muitas vezes necessária nos pacientes que requerem NP. Para permitir a administração de outros fluidos, escolheu-se fornecer 120 ml/kg/dia em volume nutricional, enquanto o aporte total do nível de fluidos exigido nos recém nascidos de pré-termo é de 150 a 170 ml/kg/dia.

Com referência à figura 5, em uma outra modalidade da presente invenção, uma formulação NP para crianças de termo a dois anos de idade é fornecida em um recipiente de 500 ml dotado de três câmaras, preferivelmente, o recipiente 110. A formulação NP pode incluir um componente de carboidratos e pode ser alojada em uma câmara de extremidade 112 com uma capacidade volumétrica de cerca de 155 ml e com um comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal da câmara central 114. Isso visa a permitir a abertura seletiva da selagem 124 adjacente à câmara que contém o carboidrato 112 sem abrir a selagem 122 da câmara adjacente 116. Um componente de aminoácidos também pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara central 114 com uma capacidade volumétrica de cerca de 221 ml. Além disso, uma formulação de lipídios pode ser incluída na formulação NP e pode ser alojada em uma câmara de extremidade 116 com uma capacidade volumétrica de cerca de 124 ml.

O componente de lipídios pode ser formulado conforme descrito acima e o componente de aminoácidos pode ser formulado para a população TT conforme apresentado na tabela A acima.

Um componente de carboidratos preferido para a formulação NP para todas as três populações de pacientes (PT, TT e OT) pode compreender glicose a 50,0% em água para injeção. Um ou mais carboidratos podem ser usados em vez da glicose. Na modalidade preferida, o pH pode ser ajustado.

tado em torno de 4,0 com ácido clorídrico.

Cada câmara é enchida com um dos componentes. Em especial, cerca de 155 ml do componente de carboidratos podem encher uma câmara de extremidade 112, conforme descrito acima, cerca de 221 ml do componente de aminoácidos podem encher uma câmara central 114, conforme descrito acima, e cerca de 124 ml do componente de lipídios podem encher uma câmara de extremidade 116 conforme, descrito acima. A selagem de remoção 124 opcional descrita acima permite a mistura dos componentes de carboidratos e de aminoácidos ou todas as selagens 122 e 124 podem ser abertas para produzir a formulação NP ternária. Portanto, em alguns casos, onde pode não ser aconselhável administrar o componente de lipídios, por exemplo, se for o primeiro dia de vida, se o paciente estiver sofrendo choque séptico, anormalidades de coagulação, alto nível de bilirrubina ou outras razões, o recipiente possibilita a abertura seletiva de apenas uma selagem adjacente a uma câmara de extremidade com o comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal de uma câmara central, sem abrir a selagem adjacente à câmara de lipídios, conforme discutido acima.

A fim de fornecer as MNRG para os aminoácidos, carboidrato, lipídio e eletrólitos, cerca de 96,7 ml/kg/dia da formulação NP deverão ser infundidos por quilo do paciente por dia. O recipiente de 500 ml iria, então, fornecer NP suficiente para uma criança com cerca de 5 kg por um período de 24 horas. A tabela a seguir ilustra os valores aproximados da formulação NP em um recipiente de três câmaras:

Componente	Aminoácido	Carboidrato	Lipídios	Volume Total
Concentração (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/dia	42,7	30	24	96,7
ml/câmara	221	155	124	500

A administração de 96,7 da formulação NP acima para crianças de termo a dois anos de idade fornece, aproximadamente, os seguintes nutrientes e eletrólitos:

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Na+	2,3 mmols
K+	2,2 mmols
P	0,62 mmol
P (Total) (inclui o fósforo presente no componente de lipídios)	0,84 mmol
Ca ⁺⁺	0,60 mmol
Mg ⁺⁺	0,30 mmol
Cl-	2,7 mmols
Acetato-	2,5 mmols
Aminoácidos	2,5 gramas
Glicose	15 gramas
Lipídio	3 gramas

Com todos os lipídios adicionados, o aporte de fósforo é maior e a relação P/Ca aumenta, entretanto, esta população de pacientes pode acomodar tal pequeno excesso de fósforo. A quantidade reduzida de fluidos permite que o profissional de cuidados de saúde administre outra terapia de fluidos, se for necessário, que pode ser vantajosa em determinadas circunstâncias. Com referência à figura 6, em uma outra modalidade da presente invenção, uma formulação NP para crianças acima de dois anos de idade é fornecida em um recipiente de 1000 ml dotado de três câmaras, preferivelmente, o recipiente 210. A formulação NP pode incluir um componente de carboidratos e pode ser alojada em uma câmara de extremidade 212 com uma capacidade volumétrica de cerca de 383 ml e com um comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal da câmara central 214. Isso visa a permitir a abertura seletiva da selagem 224 adjacente à câmara que contém o carboidrato 212 sem abrir a selagem 222 da câmara adjacente 216. Um componente de aminoácidos pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara central 214 com uma capacidade volumétrica de cerca de 392 ml. Além disso, um componen-

te de lipídios pode ser incluído na formulação NP e pode ser alojado em uma câmara de extremidade 216 com uma capacidade volumétrica de cerca de 225 ml.

5 O componente de lipídios pode ser formulado conforme descrito acima e o componente de aminoácidos pode ser formulado para a população TT conforme apresentado na tabela A acima.

10 Um componente de carboidratos preferido para a formulação NP para todas as três populações de pacientes (PT, TT e OT) pode compreender glicose a 50,0% em água para injeção. Um ou mais carboidratos podem ser usados em vez da glicose. Na modalidade preferida, o pH pode ser ajustado em torno de 4,0 com ácido clorídrico.

15 Cada câmara é enchida com um dos componentes. Em especial, cerca de 383 ml do componente de carboidratos podem encher uma câmara de extremidade 212, conforme descrito acima, cerca de 392 ml do componente de aminoácidos podem encher uma câmara central 214, conforme descrito acima, e cerca de 225 ml do componente de lipídios podem encher uma câmara de extremidade 216 conforme, descrito acima. Cada componente pode ser administrado ao paciente em separado ou todas as selagens 222 e 224 podem ser abertas para produzir a formulação NP. No entanto, 20 em alguns casos, pode não ser aconselhável administrar o componente de lipídios, por exemplo, se for o primeiro dia, se o paciente estiver sofrendo choque séptico, anormalidades de coagulação, alto nível de bilirrubina ou outras razões. Neste caso, o recipiente possibilita a abertura seletiva de apenas uma selagem adjacente a uma câmara de extremidade com o comprimento longitudinal substancialmente maior do que o comprimento longitudinal de uma câmara central, sem abrir a selagem adjacente à câmara de 25 lipídios, conforme discutido acima.

30 A fim de fornecer as MNRG para os aminoácidos, carboidrato, lipídio e eletrólitos, cerca de 78,3 ml/kg/dia da formulação NP deverão ser infundidos por quilo do paciente por dia. O recipiente de 1000 ml iria, então, fornecer NP suficiente para uma criança com cerca de 12,5 kg por um período de 24 horas. A tabela a seguir ilustra os valores aproximados da formula-

ção NP em um recipiente de três câmaras:

Componente	Aminoácido	Carboidrato	Lipídios	Volume Total
Concentração (%)	5,86	50	12,5	-
ml/kg/dia	30,7	30	17,6	78,3
ml/câmara	392	383	225	1000

A administração de 78,3 ml/kg/dia da formulação NP acima para crianças acima dois anos de idade fornece, aproximadamente, os seguintes nutrientes e eletrólitos:

Nutriente/Eletrólitos	Quantidade (/kg/dia)
Na+	3,6 mmols
K+	2,5 mmols
P	0,57 mmol
P (Total) (inclui o fósforo presente no componente de lipídios)	0,73 mmol
Ca++	0,30 mmol
Mg++	0,20 mmol
Cl-	3,4 mmols
Aminoácidos	1,8 gramas
Glicose	15 gramas
Lipídio	2,2 gramas

5 O nível reduzido de fluidos permite que o profissional de cuidados de saúde administre outra terapia de fluidos, que pode ser desejável em determinadas circunstâncias.

10 Com referência à figura 11, os recipientes das formulações TPN, em conformidade com a presente invenção, podem ser substituídos por bolsas escolhidas para manter a viabilidade da solução e proteger a solução da
 15 TPN. A bolsa externa é, preferivelmente, feita com uma película ou folha

plástica de várias camadas e evita que o oxigênio entre no interior da bolsa externa. É também preferível que a bolsa externa seja capaz de resistir à esterilização tipo por autoclave.

5 Uma ou mais camadas da película usada para fazer a bolsa externa podem incluir polímeros que expulsam o oxigênio ou a camada pode prover uma barreira física para evitar a infiltração do oxigênio.

10 A figura 11 apresenta um corte transversal de uma modalidade da película 310 usada para construir a bolsa externa. A película preferida 58 compreende 4 camadas 60, 62, 64 e 66. A camada 60 é a mais externa da película e é, preferivelmente, formada com um polímero de alta temperatura de fusão, dotada de um revestimento de barreira ao oxigênio. Conforme ilustrado, a camada 60 é um material de poliéster dotada de um revestimento de óxido de alumínio 68. A espessura da camada 60 pode variar de cerca de 6 a cerca de 18 um, preferivelmente, de cerca de 10 a cerca de 14 um, mais preferivelmente, cerca de 12 um. O revestimento 68 pode variar em espessura em cerca de 400 Angstrom. A camada 312 é orientada de modo que o revestimento de óxido de alumínio fique voltado para o interior da bolsa externa.

20 Preferivelmente, a camada 62 a seguir, que se move em direção ao interior, é a mesma que a camada 60, exceto que o revestimento 70 está voltado para o exterior. Um polímero diferente com qualidades de impermeabilidade ao oxigênio pode ser usado como um polímero que expulsa o oxigênio.

25 As duas camadas 60 e 62 são unidas ou fundidas de várias maneiras. Como mostrado na figura 111, um adesivo 72 é colocado entre as camadas 60 e 62. O adesivo pode ser aplicado em uma variação de espessura de cerca de 1,5 a cerca de 5,5 um, preferivelmente, cerca de 3,5 um. Embora muitos adesivos diferentes possam ser usados, o adesivo preferido é um adesivo de resina de poliuretano-poliéster.

30 A camada 64 é, preferivelmente, feita de um material de náilon, mais preferivelmente náilon-6. A espessura da camada 64 pode ser de cerca de 10 a cerca de 20 um, com a espessura preferida sendo cerca de 15 um.

A camada 64 é unida à camada 62 com o adesivo 74 que, nesta modalidade, é o mesmo adesivo e tem a mesma espessura do adesivo 72.

5 A camada 66 é a camada mais interior e é, preferivelmente, feita de um material de polipropileno, mais preferivelmente um polipropileno fundido. A espessura da camada 66 pode variar de cerca de 30 a cerca de 70 um, mais preferivelmente cerca de 50 um.

As camadas 64 e 66 também são unidas com um adesivo 76 que, nesta modalidade, é o mesmo adesivo e tem a mesma espessura do 72.

10 Em uma outra modalidade, a bolsa externa pode ser feita de duas membranas dotadas de diferentes estruturas. A membrana superior pode ter a estrutura descrita acima, enquanto a membrana inferior pode ser uma estrutura termomoldável ou uma estrutura opaca ou poderia ter uma camada vedante que permita a abertura removível.

15 Um recipiente de câmaras múltiplas 10 (figura 1) que armazena uma formulação TPN é, então, colocado na bolsa externa. Preferivelmente, a folga de fechamento da bolsa externa é enchida com um gás inerte, como o nitrogênio, para remover o oxigênio atmosférico e, então, a bolsa externa pode ser vedada. A bolsa externa pode ser fechada usando um adesivo ou
20 vedando com calor. Uma vez que a bolsa externa seja selada, toda a embalagem pode ser esterilizada.

Sabe-se que a termo-esterilização das soluções de aminoácidos dotadas de aminoácidos com uma função tiol, tal como a cisteína ou N-acetil-cisteína, pode produzir gás sulfeto de hidrogênio como um produto de
25 decomposição e, muito provavelmente também, níveis de ppb de outros compostos orgânicos sulfurados voláteis não identificados perceptíveis por seu odor. O sulfeto de hidrogênio equilibra-se entre a fase líquida e a fase gasosa ou na folga de fechamento, se estiver presente. Um limite de 1 ppm de sulfeto de hidrogênio na fase aquosa foi avaliado como não tóxico para o
30 paciente pela via intravenosa. Mas, mesmo se esse limite na fase aquosa for aplicado, algum sulfeto de hidrogênio e compostos sulfurados afins na fase gasosa podem ainda estar presentes em um nível muito baixo, mas a um

nível suficiente para produzir o odor desagradável (o sulfeto de hidrogênio pode ser percebido a níveis de 0,1 ppm na fase gasosa). Esse odor desagradável pode ser perturbador para o paciente e as outras pessoas na área e criar uma impressão de que a formulação TPN está deteriorada ou contaminada.

5 Quanto a isso, para remover qualquer odor desagradável associado aos níveis muito baixos de sulfeto de hidrogênio e/ou dos compostos sulfurados afins na fase gasosa, antes de a bolsa externa ser selada um absorvedor de odor (não mostrado) pode ser colocado na bolsa externa. Existem muitos tipos de absorvedores que podem ser usados e a maioria deles contém carbono ativo que atrai e prende as moléculas à superfície dos poros com o mecanismo de forças Van der Waals. Além disso, um absorvedor de oxigênio também pode ser colocado na bolsa externa para absorver qualquer oxigênio que ainda possa ser deixado dentro da bolsa externa ou que possa espalhar-se pelo material da bolsa externa durante a validade do produto. O absorvedor de oxigênio também tem a capacidade de absorver o H_2S estabelecendo uma ligação covalente com o ferro para formar o ferrossulfeto. Considera-se também que um varredor de oxigênio e odor combinado possa ser usado.

20 Deve-se observar que o recipiente que aloja a cisteína que contém a formulação TPN deve ser permeável ao sulfeto de hidrogênio, de modo que ele possa entrar no interior da bolsa externa onde ele pode ser absorvido ou eliminado.

25 Em uma modalidade adicional da presente invenção, a esterilização a uma temperatura ligeiramente mais alta do que a norma industrial de 121 graus centígrados pode ser desempenhada para reduzir o nível do sulfeto de hidrogênio. Por exemplo, descobriu-se que a esterilização a 125 graus centígrados e por período de tempo ou ciclo de esterilização menor reduz os níveis do sulfeto de hidrogênio e reduz a degradação de alguns dos aminoácidos. Com menos degradação, os níveis formulados dos aminoácidos podem ficar mais próximos aos níveis desejados após a esterilização, o que facilita a capacidade de controlar firmemente os níveis dos aminoácidos.

30

Em uma outra modalidade da presente invenção, um indicador de oxigênio é fornecido. Os indicadores de oxigênio são usados para demonstrar que os componentes sensíveis ao oxigênio da formulação TPN, tais como as emulsões lipídicas, não foram expostos aos níveis de oxigênio indesejados durante o transporte e/ou armazenamento. Um indicador de oxigênio preferido proporciona uma alteração de cor distinta e acentuada para indicar que o oxigênio está presente mesmo após ter sido submetido à termo-esterilização. Além disso, uma vez que tenha ocorrido uma alteração de cor, a cor oxidada deve, então, permanecer substancial e visualmente inalterada para o observador em circunstâncias nas quais o indicador não é observado por algum tempo, como durante um armazenamento prolongado.

Em uma modalidade de um indicador, o indicador da presente invenção é colocado na bolsa externa e pode ser aderido ao recipiente médico antes da esterilização. Desse modo, o indicador pode ser capaz de resistir à esterilização por vapor. Em outras palavras, a cor reduzida do indicador, isto é, a cor do indicador antes da exposição a oxigênio suficiente para oxidar o indicador, deve ainda alterar a cor quando oxidada (exposta a uma quantidade suficiente de oxigênio) e a cor oxidada deve permanecer substancial e visualmente inalterada e distinta da cor reduzida. Em uma modalidade preferida, o indicador é fabricado na sua forma oxidada e é reduzido mediante esterilização por vapor. Além disso, tanto a cor da forma reduzida quanto a cor da forma oxidada não devem desbotar nem alterar de maneira significativa durante o armazenamento por até três meses a 40°C, mais preferivelmente, até seis meses a 40°C. Adicionalmente, tanto a cor da forma reduzida quanto a cor da forma oxidada não devem desbotar nem alterar de maneira significativa durante o armazenamento por até dois anos a 25°C e a 30°C.

Tipicamente, os indicadores de oxigênio vêm em pequenas bolsas que contêm uma solução indicadora. As bolsas são, em geral, feitas com uma membrana superior e membrana inferior ou de base, que são seladas em suas margens uma a outra para criar uma bolsa selada. Um adesivo como uma fita de lado duplo pode ser colocado na membrana de base para

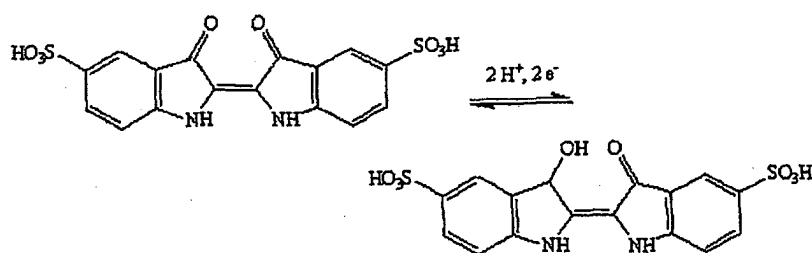
fixar a bolsa do indicador dentro da embalagem secundária ou ao recipiente que aloja a formulação médica. Em uma modalidade preferida, o indicador é fixado à superfície do absorvedor de oxigênio. O material que forma a bolsa pode ser escolhido para estar de acordo com a cinética da exigência da alteração de cor. Alguns desses materiais podem ser:

membrana superior: Polipropileno orientado (OPP) 25 μ /Polipropileno fundido (CCP) 40 μ . Uma impressão multicor pode ser aplicada entre as camadas OPP e CPP.

membrana de base: Tereftalato de polietileno (PET) 12 μ /Polipropileno orientado (OPP) 20 μ /Polipropileno fundido 30 μ . Qualquer impressão, tipo uma impressão branco opaco, pode ser colocada entre a camada PET e a camada OPP.

Em uma modalidade que utiliza a película acima descrita, uma exposição mínima a um ambiente de oxigênio fez com que a cor do indicador mudasse em menos de três dias para indicar a presença de oxigênio. A solução indicadora inclui o carmim de índigo que altera da cor amarela quando na forma reduzida, o que indica a falta de oxigênio, para azul quando oxidada pela presença de oxigênio.

As bolsas são, preferivelmente, feitas com uma parte transparente para que se veja a cor da solução indicadora. A solução indicadora é preparada sob condições atmosféricas, o que significa que o indicador encontra-se na sua forma oxidada e de cor azul. Durante a fabricação, a bolsa que contém a forma oxidada da solução indicadora é colocada em uma bolsa externa com o recipiente que aloja uma formulação TPN e a bolsa externa é selada e esterilizada. Durante o ciclo de esterilização, a solução indicadora é reduzida e a solução fica amarela. A reação de redução da oxidação é mostrada abaixo:



A reação é reversível, isto é, a solução torna-se azul de novo mediante a exposição ao oxigênio. Em uma modalidade preferida, os indicadores devem ser formados usando componentes que não sejam tóxicos ao conteúdo dos recipientes e aos usuários do produto que pode ser exposto à solução indicadora se houver um vazamento pela brecha na película. Em uma modalidade mais preferida, os componentes iriam consistir em aditivos alimentares que são bem-conhecidos por sua não toxicidade.

Uma modalidade de um indicador de oxigênio é baseada em uma concentração de carmim de índigo de 3 g/L. A formulação específica é uma mistura de 20 ml de carmim de índigo a 1,5%, 80 ml de 0,13M de pirofosfato de sódio, 18 g de celulose microcristalina e pH ajustado em 8,75 com HCl. A cor oxidada deste indicador de oxigênio atualmente disponível gera uma cor azul quando oxidada, mas esta cor degrada-se relativamente rápido. Depois de três meses de armazenamento a 40°C, a cor azul desbota-se a uma cor de pele que não é distinta o suficiente da cor amarela ou da forma reduzida do indicador. Esta cor desbotada deixaria de fornecer uma identificação clara da exposição ao oxigênio. Resultados similares foram observados para amostra mantida a 30°C por 8 meses e a 25°C por 12 meses.

Em uma tentativa de superar essa deficiência, a concentração de carmim de índigo foi aumentada para a concentração de 6 g/L e comparada ao indicador atualmente disponível (referência). A tabela abaixo fornece detalhes de cada formulação.

	Carmim de índigo 1,5%	Pirofosfato de sódio 0,13M	Celulose	pH ajustado do HCl
Referência	20 mL	80 mL	18 g	8,75
Alternativa 1	40 mL	60 mL	30 g	8,74

Uma vez que a celulose é fornecida para atuar como um agente redutor, o conteúdo de celulose foi aumentado nesta segunda modalidade (alternativa 1) do indicador para compensar o carmim de índigo aumentado. Em outras palavras, mais celulose é necessária para assegurar que o indicador reduza durante a esterilização.

As amostras de cada um dos indicadores foram analisadas

quanto às suas densidades ópticas em unidades de absorção (AU) em 610 nm, que é a variação de absorbância para a cor oxidada azul, após a formulação, esterilização e armazenamento em algumas temperaturas com o passar do tempo. Os resultados são mostrados abaixo na tabela a seguir.

Dias	REF- 25°C	REF- 30°C	REF- 40°C	ALT1- 25°C	ALT1- 30°C	ALT1- 40°C
0	1,185	1,281	1,281	2,116	2,116	2,116
1	0,814	0,827	0,82	1,4614	1,3934	1,4246
15				1,3382	1,2337	1,1308
21	0,7162	0,603	0,2973			
40				1,2816	1,1279	0,711
46	0,6312	0,4465	0,1168			
63				1,1903	1,1008	0,4358
69	0,5975	0,3726	0,0964			
82				1,0662	0,9486	0,2445
87	0,5645	0,332	0,0574			

5 Dia 0 significa a solução antes da esterilização, enquanto que dia 1 significa a solução após a esterilização

Uma representação gráfica dos dados acima é apresentada na figura 12.

10 A absorbância inicial após a esterilização é de cerca de 1,4 AU com a formulação alternativa 1 versus 0,8 AU para a primeira iteração. Conforme mostrado na figura 9, a tendência à diminuição é similar em ambas as iterações. Espera-se uma estabilidade mais duradoura da cor oxidada mas a estabilidade esperada de 24 meses pode ser o limite com esta formulação.

15 Outros tipos de celulose também foram examinados usando a formulação indicadora de referência, especificamente a celulose DS-0 TLC, a celulose microcristalina coloidal, pó de celulose para cromatografia, pó de celulose lavada com ácido para cromatografia, sal de sódio de celulose carboximetil de baixa e alta viscosidade, acetato celulose e metil celulose. Nenhuma diferença importante foi observada entre as formulações incluindo
20 outros compostos de celulose insolúvel. O teste mostrou que a celulose inso-

lúvel não pode ser substituída pela celulose enxertada solúvel. Além disso, o EDTA foi examinado como um aditivo conhecido como agente estabilizante. Mais uma vez, o EDTA não teve um efeito significativo na degradação da cor oxidada do indicador.

5 Além disso, o aumento da concentração do carmim de índigo levou à complicações de fabricação causadas pelo aumento do conteúdo de celulose e observou-se que o aumento do nível acima 300 g/L da celulose usada no indicador alternativo 1 dificultou a fabricação da bolsa indicadora e produziu uma mistura tipo pasta indesejável. Qualquer aumento adicional iria
10 ainda exacerbar esses problemas e, ainda assim, não aumentar o nível de celulose levou a uma incapacidade de adequadamente reduzir os níveis mais altos do carmim de índigo durante esterilização.

Determinou-se que adicionar uma quantidade apropriada de um agente redutor e, em um exemplo preferido, um açúcar redutor mais forte
15 como a dextrose, permite que a concentração de carmim de índigo seja aumentada além da concentração de 6 g/L, enquanto mantém o conteúdo de celulose a um nível mais preferido de 180 g/L.

Em uma modalidade, a solução indicadora inclui, além do carmim de índigo, um tampão para ajuste do pH na variação de cerca de 9,0 a
20 cerca de 9,75, antes da esterilização, e de cerca de 7,0 a cerca de 9,0, após a esterilização, celulose e um agente redutor.

O carmim de índigo é considerado como uma substância não perigosa de acordo com a Diretriz da Comunidade Européia 67/548/EEC. A concentração do carmim de índigo pode ser maior do que 6 g/l e menor do
25 que 60 g/L, preferivelmente, de cerca de 10 a cerca de 40 g/L, mais preferivelmente, de cerca de 14 a cerca de 20 g/L, com a concentração mais baixa produzindo um indicador visual mais agradável. As concentrações do carmim de índigo acima de 20 g/L excedem, adicionalmente, o limite de solubilidade e pode-se observar a falta de homogeneidade da cor, como manchas
30 ou porções de cor escura.

Os tampões podem incluir tampões de fosfato e de acetato. Os tampões específicos incluem os tampões de fosfato de sódio e o tampão de

acetato de sódio, com o tampão de pirofosfato de sódio sendo o preferido. O pirofosfato de sódio é considerado como uma substância não perigosa de acordo com a Diretriz da Comunidade Européia 67/548/EEC. A concentração do pirofosfato de sódio pode ser de cerca de 0,11M a cerca de 0,18M, preferivelmente, de 0,13M a cerca de 0,17M. Outros tampões podem ser apropriados para atingir o pH desejado de 7 a 9 após a esterilização. Observou-se que para o ciclo de esterilização que está sendo usado para tais produtos nutricionais, um pH antes da esterilização de 9,0 a 10,0 irá levar ao pH pós-esterilização desejado.

Os agentes corante e/ou espessante podem incluir os compostos de celulose insolúvel, uma vez que ela também tem uma capacidade redutora e é um aditivo alimentar aprovado. A celulose preferida é a celulose microcristalina incluída de cerca de 150 a cerca de 210 g/L, mais preferivelmente, em cerca de 180 g/L. A celulose microcristalina é considerada como uma substância não perigosa de acordo com a Diretriz da Comunidade Européia 67/548/EEC. Os níveis de celulose até 300 g/L foram usados mas a mistura tornou-se uma mistura tipo pasta, o que gera problemas na fabricação usando o equipamento preferido. Prevê-se que as concentrações maiores sejam viáveis usando outras técnicas de fabricação para produzir o indicador.

Um agente redutor adicional é incluído tais como um ou mais açúcares redutores. Um açúcar redutor preferido pode ser a dextrose, embora outros agentes e açúcares redutores possam ser empregados. No entanto, conforme previamente descrito, em uma modalidade preferida, os açúcares redutores que são aditivos alimentares aprovados são usados. Por exemplo, a dextrose é um ingrediente comum usado nos fluidos de infusão. A concentração da dextrose tem que ser ajustada em função da concentração de carmin de índigo. Ela pode ficar entre cerca de 1 e cerca de 5 g/L da dextrose anidra, preferivelmente, de cerca de 2 a cerca de 4 g/L, mais preferivelmente, de cerca de 2,5 a cerca de 4 g/L. Níveis mais elevados de dextrose levam a uma diminuição do pH da mistura resultante após a esterilização, que tem um impacto negativo no desempenho do indicador.

Em uma modalidade de um indicador da presente invenção, uma mistura de carmim de índigo mantém a cor amarela e permanece funcional, isto é, altera de amarelo para azul mediante a exposição ao oxigênio após, pelo menos, três meses de armazenamento a 40°C. e, mais preferivelmente, até seis meses de armazenamento a 40°C. Além disso, uma vez exposta ao oxigênio, a forma oxidada mantém a cor azul por, pelo menos, três meses de armazenamento a 40°C e, mais preferivelmente, até seis meses de armazenamento a 40°C

Em uma modalidade, uma mistura indicadora é preparada dissolvendo de cerca de 14 a cerca de 20 gramas de carmim de índigo em um litro de água. A água é, preferivelmente, destilada. A mistura também inclui de cerca de 2,5 a cerca de 4,0 gramas/L de dextrose e de cerca de 60 gramas/L a cerca de 75 gramas/L de pirofosfato tetrassódico. Um agente espessante que age como realçador de cor e tem capacidade redutora é incluído na mistura como a celulose microcristalina adicionada em cerca de 180 gramas/L.

Exemplo 2

Uma mistura indicadora de carmim de índigo foi preparada da seguinte maneira:

14 g de carmim de índigo, 60 g de pirofosfato tetrassódico, 2,75 g de dextrose anidra e 180 g de celulose microcristalina foram adicionados em um litro de água destilada.

Esta mistura foi colocada em bolsas pequenas que foram embaladas com absorvedor de oxigênio em uma bolsa externa de barreira de oxigênio e exposta à esterilização por vapor a 121°C. As amostras foram, então, armazenadas na forma reduzida e a forma oxidada, isto é, a cor amarela da mistura indicadora, ainda estava amarela após o armazenamento em um ambiente substancialmente livre de oxigênio por 112 dias a 50°C.

Quando embalagens similares foram expostas ao oxigênio após terem sido primeiro colocadas em um estado reduzido conforme descrito acima, a mistura alterou para a forma oxidada, isto é, cor azul escuro. A mistura permaneceu azul escura após o armazenamento por 112 dias a 50°C.

Exemplo 3

Uma mistura indicadora de carmim de índigo foi preparada da seguinte maneira: 14 g de carmim de índigo, 60 g de pirofosfato tetrassódico, 2,00 g de dextrose anidra e 180 g de celulose microcristalina foram adicionados em um litro de água destilada. Os resultados foram similares àqueles encontrados no Exemplo 2 acima.

Exemplo 4

Uma solução de 14 g/L de carmim de índigo foi preparada para determinar a cinética da degradação da cor azul ou da forma oxidada durante o armazenamento de alguns meses. O indicador foi feito misturando-se 14 g de carmim de índigo, 60 g de pirofosfato tetrassódico, 2,5 g de dextrose anidra e 180 g de celulose em um litro de água destilada.

Bolsas vazias de volume nominal de 50 ml foram enchidas com esta formulação indicadora de 14 g/L, depois, colocadas em bolsas externas com absorvedor de oxigênio e esterilizadas. Durante a esterilização, a cor da mistura indicadora mudou de azul (forma oxidada) para amarela (forma reduzida).

A bolsa externa foi, então, furada e deixou-se a mistura indicadora reagir com o oxigênio atmosférico sob condições ambientes. Então, a cor da mistura indicadora voltou a ser azul (forma oxidada). Usando uma seringa com uma agulha, 1,0 ml da mistura indicadora foi retirada através da porta de medicação do recipiente. Esta alíquota foi diluída a 50 ml com água e a celulose foi retirada por filtração ou centrifugação. Finalmente, 200 µl da solução foram dispensados em uma cavidade de uma placa de microtitulação de poliestireno e a absorbância foi registrada em 610 nm, isto é, o comprimento de onda máximo nas densidades ópticas de pico do carmim de índigo na sua forma oxidada. Um gráfico das densidades ópticas (O.D.), medidas de 350 a 750 nm, é mostrado na figura 13.

As unidades de teste foram, então, armazenadas a 25°C., a 30°C e a 40°C. As amostras foram tiradas em diversos intervalos de tempo e as medições espectrométricas foram feitas. A tabela a seguir apresenta os resultados:

Dias	Formulação com 14 g/l		
	Densidade óptica @ 610 nm (A.U.)		
	$T = 25^{\circ}\text{C}$	$T = 30^{\circ}\text{C}$	$T = 40^{\circ}\text{C}$
0	3,1118	2,9853	2,7592
0	3,0046	2,7807	2,7297
15	3,1118	2,9853	2,7592
15	3,0046	2,7807	2,7297
57	3,0515	2,9714	2,5663
57	2,9727	2,8054	2,3863
130	2,7753	2,6868	2,3288
130	2,7006	2,6237	2,0991

Nota: as medições P0 não estão disponíveis e as medições P15 foram, portanto, relatadas em P0

Esses dados correspondem a uma curva exponencial que é mostrada na figura 14.

- 5 Os valores registrados até 130 dias indicam que a cor oxidada é aceitável depois de 3 meses nas três temperaturas e que a estabilidade de seis meses da cor azul oxidada será muito provavelmente alcançada nas três temperaturas de armazenamento.

Exemplo 5

- 10 Uma mistura indicadora de carmim de índigo foi preparada da seguinte maneira:

- 20 g de carmim de índigo, 75 g de pirofosfato tetrassódico, 4,0 g de dextrose anidra e 180 g de celulose microcristalina foram adicionados em um litro de água destilada. Esta mistura foi colocada em bolsas pequenas que foram embaladas com absorvedor de oxigênio em uma bolsa externa de barreira de oxigênio e exposta à esterilização por vapor a 121°C . As amostras foram, então, armazenadas na forma reduzida e a forma reduzida, isto é, a cor amarela da mistura indicadora, ainda estava amarela após o armazenamento em um ambiente substancialmente livre de oxigênio por 112 dias a 50°C .

Quando embalagens similares foram expostas ao oxigênio após

terem sido primeiro colocadas em um estado reduzido conforme descrito acima, a mistura alterou para a forma oxidada, isto é, cor azul escuro. A mistura permaneceu azul escura após o armazenamento por 112 dias a 50°C.

5 A análise espectrográfica foi realizada na forma oxidada desta mistura indicadora (20 g/L) da mesma maneira descrita com relação à formulação com 14 g/L carmim de índigo e os resultados são apresentados na tabela a seguir:

Dias	Formulação com 20 g/l		
	Densidade óptica @ 610 nm (A.U.)		
	$T = 25^{\circ}\text{C}$	$T = 30^{\circ}\text{C}$	$T = 40^{\circ}\text{C}$
0	3,434	3,473	3,465
7	3,4463	3,5024	3,6194
51	3,5678	3,5471	4,000
124	3,5293	3,5593	4,0000
Após diluição de 1/10			
0	0,606	0,683	0,634
7	0,613	0,562	0,620
51	0,731	0,711	0,646
124	0,631	0,626	0,572

Os resultados também estão representados graficamente na figura 15.

10 De acordo com os dados de absorvância, esta formulação de 20 g/L não apresentou nenhuma degradação da cor oxidada após 124 dias, mas isso pode ser devido à saturação do detetor, uma vez que os valores da absorvância aproximam-se de 4 A.U. junto com alguma perda de água. Quando as amostras são diluídas 10 vezes, observa-se uma leve tendência
15 à diminuição na absorvância a 40°C, mas, de novo, os resultados indicam que a estabilidade de 6 meses da cor azul oxidada a 40°C será alcançada com esta formulação.

Exemplo 6

Os estudos da estabilidade a longo prazo foram, então, realiza-

dos para mostrar que os indicadores funcionariam durante a validade desejada dos produtos que empregariam o indicador. Dois litros de uma formulação indicadora de carmim de índigo de 14 g/L e uma de 20 g/L foram preparados para determinar a atividade do indicador e a degradação da. A formulação de 14 g/L foi preparada dissolvendo 120 g de pirofosfato de sódio em 2000 ml de água. Nesta solução, 28 g de carmim de índigo foram adicionados seguidos por 5 g de dextrose anidra. A solução foi agitada por alguns minutos para maximizar a dissolução do carmim de índigo. 360 g de celulose foram, então, adicionados. O pH foi medido, mas não ajustado. O pH deve ficar acima de 9,4. A formulação de 20 g/L foi preparada dissolvendo 150 g de pirofosfato de sódio em 2000 ml de água. Nesta solução, 40 g de carmim de índigo foram adicionados seguidos por 8 g de dextrose anidra. A solução foi agitada por alguns minutos para maximizar a dissolução do carmim de índigo. 360 g de celulose foram, então, adicionados. O pH foi medido, mas não ajustado. O pH deve ficar acima de 9,4.

Um grande número de bolsas pequenas foi produzido, com metade delas sendo enchidas com cerca de 0,2 ml da formulação indicadora de 14 g/L e a outra metade com a formulação indicadora de 20 g/L. Essas bolsas indicadoras foram, então, colocadas em bolsas externas separadas que contêm bolsas de câmaras múltiplas de água. Metade das bolsas externas que contêm os indicadores de 14 g/L foi termo-esterilizada usando um procedimento de termo-esterilização breve, especificamente, uma exposição de 27 minutos a 121°C para determinar se os indicadores iriam alterar da forma oxidada (cor azul) para a forma reduzida (cor amarela), e a outra metade do indicador de 14 g/L foi termo-esterilizada usando um procedimento de termo-esterilização longo, especificamente, uma exposição de + 42 minutos a 122°C para testar a estabilidade tanto da cor reduzida quanto da cor oxidada. O mesmo foi realizado com as bolsas externas que contêm os indicadores de 20 g/L.

Metade das amostras ou cada lote fora, expostos ao oxigênio furando a bolsa externa usando uma agulha 21G para fazer o furo. Todos esses indicadores nessas amostras expostas ficaram, então, azul.

Todas as amostras foram divididas e armazenadas em ambientes com temperaturas controladas. Um desses ambientes foi mantido a 25°C e umidade relativa de 40%, um segundo ambiente foi mantido a 30°C, com umidade relativa de 35% e um terceiro ambiente foi mantido a 40°C, com umidade relativa de 25%. Esses ambientes foram mantidos nessas condições com uma tolerância de $\pm 2^\circ\text{C}$ para a temperatura e de $\pm 5\%$ para a umidade relativa. As amostras mantidas a 40°C foram testadas nos meses 0, 2, 4 e 6 e as amostras nos ambientes a 25°C e 30°C foram testadas nos meses 0, 2, 4, 6, 9, 12 e 15 para cada condição de armazenamento. As amostras foram visualmente inspecionadas e classificadas na referências Pantone® mais próxima através do guia das fórmulas Pantone® - revestimento sólido (segunda edição 2004) para cada período e em cada temperatura. Em cada período de teste, um subconjunto das amostras armazenadas foi escolhido dos lotes expostos e dos lotes não expostos de cada ambiente. O indicador do lote exposto foi examinado para determinar se o indicador ainda indicava a presença de oxigênio exibindo uma cor azul. As amostras não expostas foram inicialmente examinadas para determinar se o indicador ainda indicava a ausência de oxigênio, então, a bolsa externa foi furada com uma agulha 21G para permitir que o oxigênio fluísse para o produto na bolsa externa e os indicadores foram, então, observados quanto à mudança de cor suficiente para indicar a presença de oxigênio.

Em resumo, a 40°C e em 6 meses, todas as amostras dos indicadores de oxigênio funcionaram conforme desejado. Todas as amostras expostas continuaram a exibir uma cor azulada o suficiente para indicar a presença de oxigênio. Todas as amostras não expostas exibiram a cor amarelada para indicar a ausência de oxigênio. Quando a bolsa externa foi furada, todas as amostras não expostas agora expostas mudaram para uma cor azulada o suficiente para indicar a presença de oxigênio. Após 6 meses, o teste a 40°C foi concluído.

Resultados similares foram encontrados nas amostras mantidas a 25°C e 30°C, nos intervalos de 2, 4, 6, 9, 12 e 15 meses. As amostras expostas continuaram a exibir uma cor que indica a presença de oxigênio e as

amostras não expostas continuaram a apresentar uma cor que indica a ausência de oxigênio. Quando as amostras expostas não expostas foram, então, expostas ao oxigênio pela penetração da bolsa externa com uma agulha, as amostras mudaram de cor para indicar a presença de oxigênio dentro de 67 horas.

Os resultados são mostrados nas figuras 16, 17 e 18, que indicam que a cor reduzida das unidades de oxigênio não variaram significativamente depois de 6 meses de armazenamento sob quaisquer condições de armazenamento testadas.

Após a esterilização, duas unidades por formulação por ciclo de esterilização (8 unidades no total) foram expostas à iluminação constante de 2000 lux com o tubo TL (tubo de luz diurna) por 30 dias a 25°C, usando uma caixa de luz. As referências Pantone® são mostradas na figura 20, que indicam que as formulações não foram deterioradas pela exposição à luz.

Um furo foi feito na bolsa externa usando uma agulha 21G de todas as unidades, incluindo as unidades iluminadas. Todas as unidades ficaram azul após a perfuração dentro de 1 a 67 horas. A referência Pantone® mais próxima foi avaliada em cada temperatura e período e os resultados para cada temperatura e período são apresentados nas figuras 20, 21 e 22, que indicam que a cor oxidada das unidades de oxigênio não variaram significativamente depois de 6 meses de armazenamento sob quaisquer condições de armazenamento testadas.

A partir do precedente, pode-se observar que diversas variações e modificações podem ser efetuadas sem desviar do espírito e escopo da invenção. Deve-se ficar entendido que nenhuma limitação com respeito ao mecanismo específico ilustrado no presente é pretendida ou inferida. Pretende-se, é claro, abranger através das reivindicações anexadas todas as modificações que estejam dentro do escopo das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Indicador de oxigênio para detectar a presença de oxigênio no recipiente médico, sendo que o indicador de oxigênio compreende:

- a) mais de 6 e menos de 60 g/L de carmim de índigo
- 5 b) um tampão para ajustar o pH para uma variação de cerca de 9,0 a cerca de 9,75
- c) celulose
- d) um agente redutor
- e) água; e

10 f) uma cor de uma forma oxidada do indicador de oxigênio que é distinta de uma cor de uma forma reduzida do indicador de oxigênio;

em que, após a esterilização por autoclave, a cor da forma reduzida permaneça distinta da cor da forma oxidada, e a cor da forma oxidada permaneça distinta da cor da forma reduzida por, pelo menos, seis meses a 15 40°C.

2. Indicador de oxigênio, de acordo com a reivindicação 1, em que o carmim de índigo está presente em cerca de 10 a cerca de 40 g/L, o tampão é um tampão de fosfato e o agente redutor é um açúcar redutor.

20 3. Indicador de oxigênio, de acordo com a reivindicação 2, em que o carmim de índigo está presente em cerca de 14 a cerca de 20 g/L, o tampão é o pirofosfato tetrassódico e o agente redutor é a dextrose.

25 4. Indicador de oxigênio, de acordo com a reivindicação 3, que inclui, adicionalmente, celulose, em que o pirofosfato tetrassódico está presente em cerca de 50 a cerca de 80 g/L e a dextrose está presente em cerca de 1 a cerca de 5 g/L.

5. Indicador de oxigênio, de acordo com a reivindicação 4, em que o pirofosfato tetrassódico está presente em cerca de 60 a cerca de 75 g/L, a dextrose está presente em cerca de 2,5 a cerca de 4 g/L e a celulose é uma celulose insolúvel em água presente em cerca de 180 g/L.

30 6. Indicador de oxigênio, de acordo com a reivindicação 5, que inclui adicionalmente, uma embalagem permeável ao oxigênio que aloca uma quantidade de indicador de oxigênio, sendo que o indicador de oxigênio

inclui cerca de 14 g/L de carmim de índigo, cerca de 60 g/L de pirofosfato tetrassódico, cerca de 2,5 g/L de dextrose, cerca de 180 g/L de celulose insolúvel em água e água.

5 7. Indicador de oxigênio, de acordo com a reivindicação 5, que inclui, adicionalmente, uma embalagem permeável ao oxigênio que aloja uma quantidade de indicador de oxigênio, o indicador de oxigênio inclui cerca de 20 g/L de carmim de índigo, cerca de 75 g/L de pirofosfato tetrassódico, cerca de 4 g/L de dextrose, cerca de 180 g/L de celulose insolúvel em água e água.

10 8. Indicador de oxigênio, de acordo com a reivindicação 7, em que adere-se a embalagem permeável ao oxigênio a um recipiente de câmaras múltiplas dotadas de barreiras frágeis que separa as câmaras múltiplas, cada câmara que aloja um componente de uma formulação nutricional para pacientes com restrição de fluidos, um dos componentes inclui a cisteína.

15 9. Embalagem indicadora de oxigênio para a detectar a presença do oxigênio em um recipiente médico, sendo que a embalagem indicadora de oxigênio compreende:

a) um indicador de oxigênio que inclui:

20 i. uma cor oxidada e uma cor reduzida, sendo que a cor oxidada é distinta da cor reduzida;

ii. mais de 6 e menos de 40 g/L de carmim de índigo;

iii. um tampão;

iv. um agente redutor;

v. celulose; e

25 vi. água;

em que, após a esterilização por autoclave, tanto a cor reduzida quanto a cor oxidada permanecem substancial e visualmente inalteradas após, pelo menos, seis meses a 40°C.

30 10. Embalagem indicadora de oxigênio, de acordo com a reivindicação 9, em que o carmim de índigo está presente em cerca de 9 a cerca de 30 g/L, o tampão é um tampão de fosfato, o agente redutor é um açúcar redutor e a substância aglutinante é a celulose.

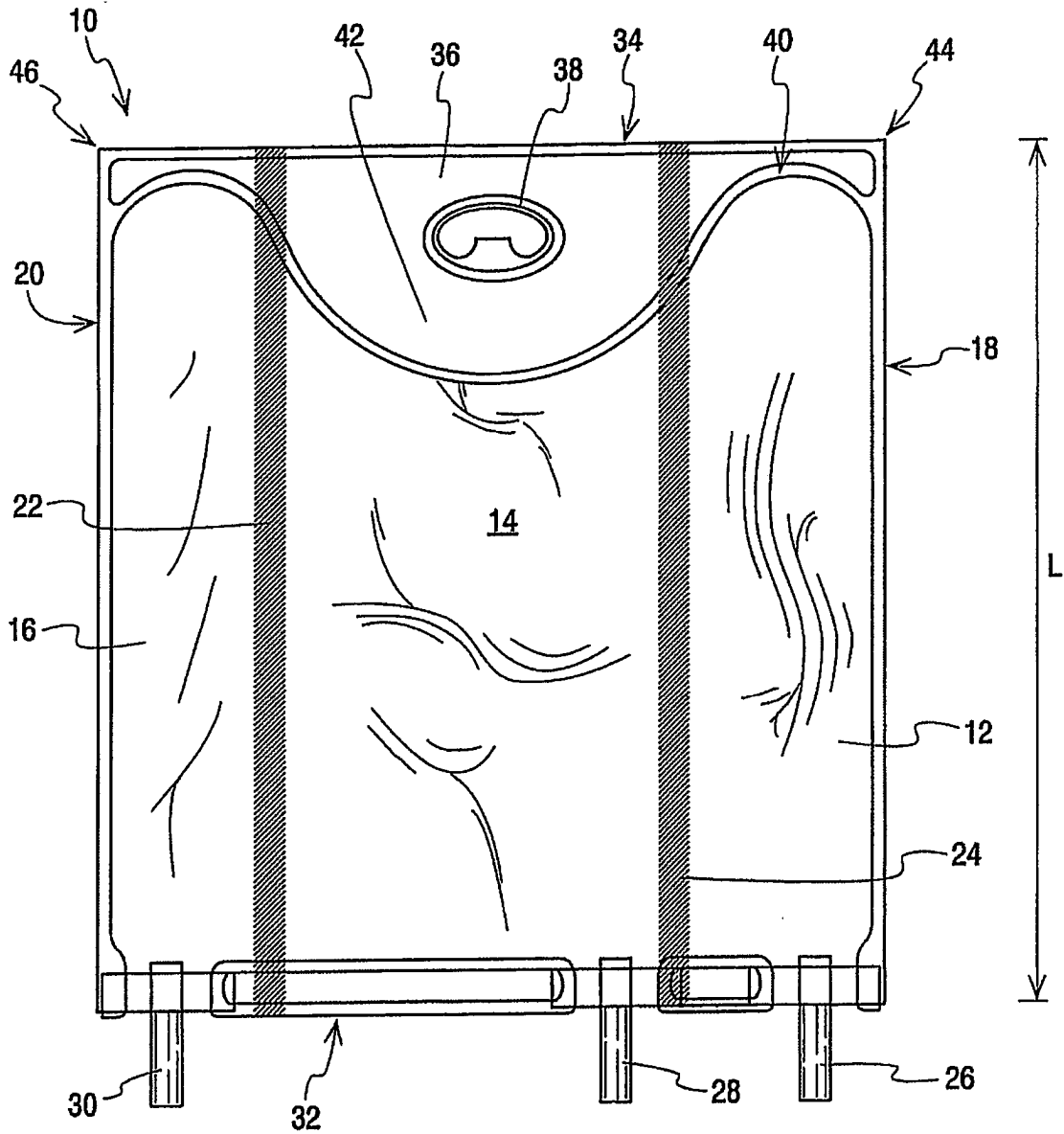


Fig. 1

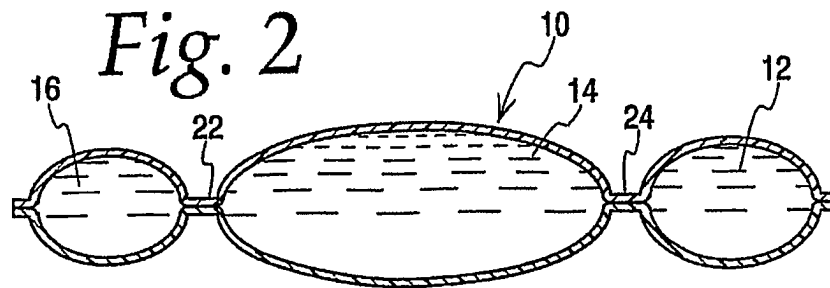


Fig. 2

Fig. 3

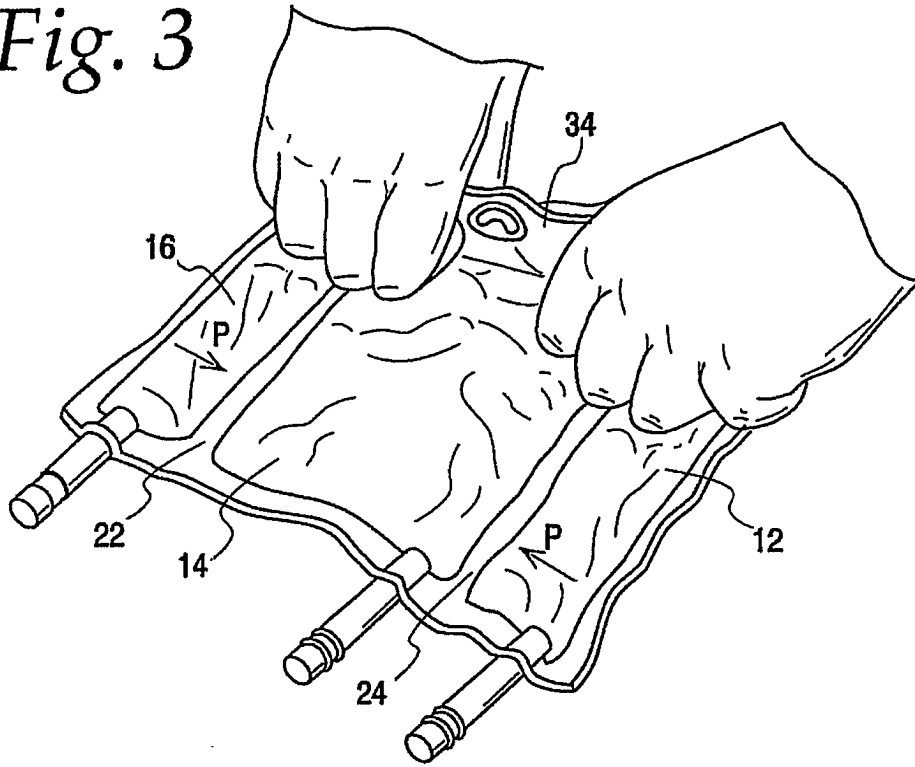
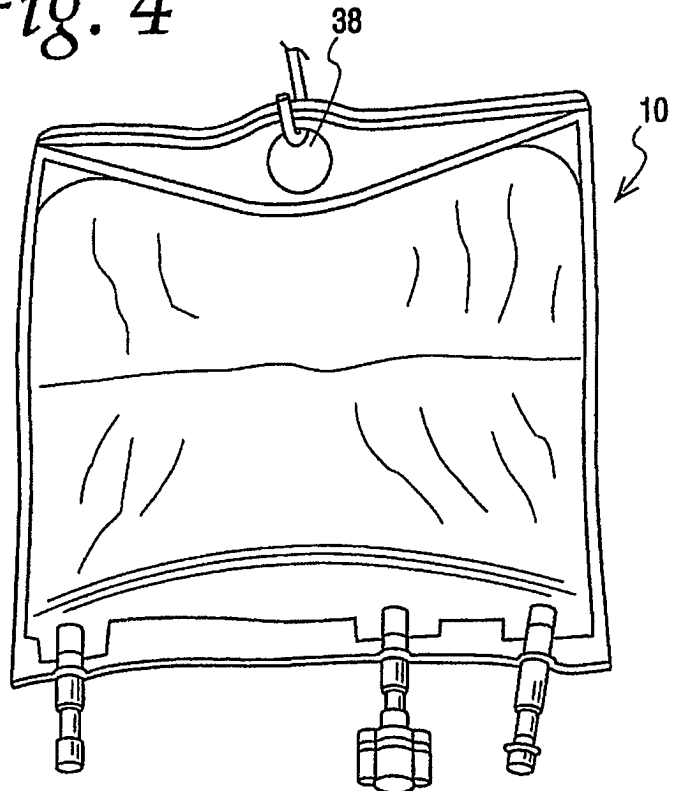


Fig. 4



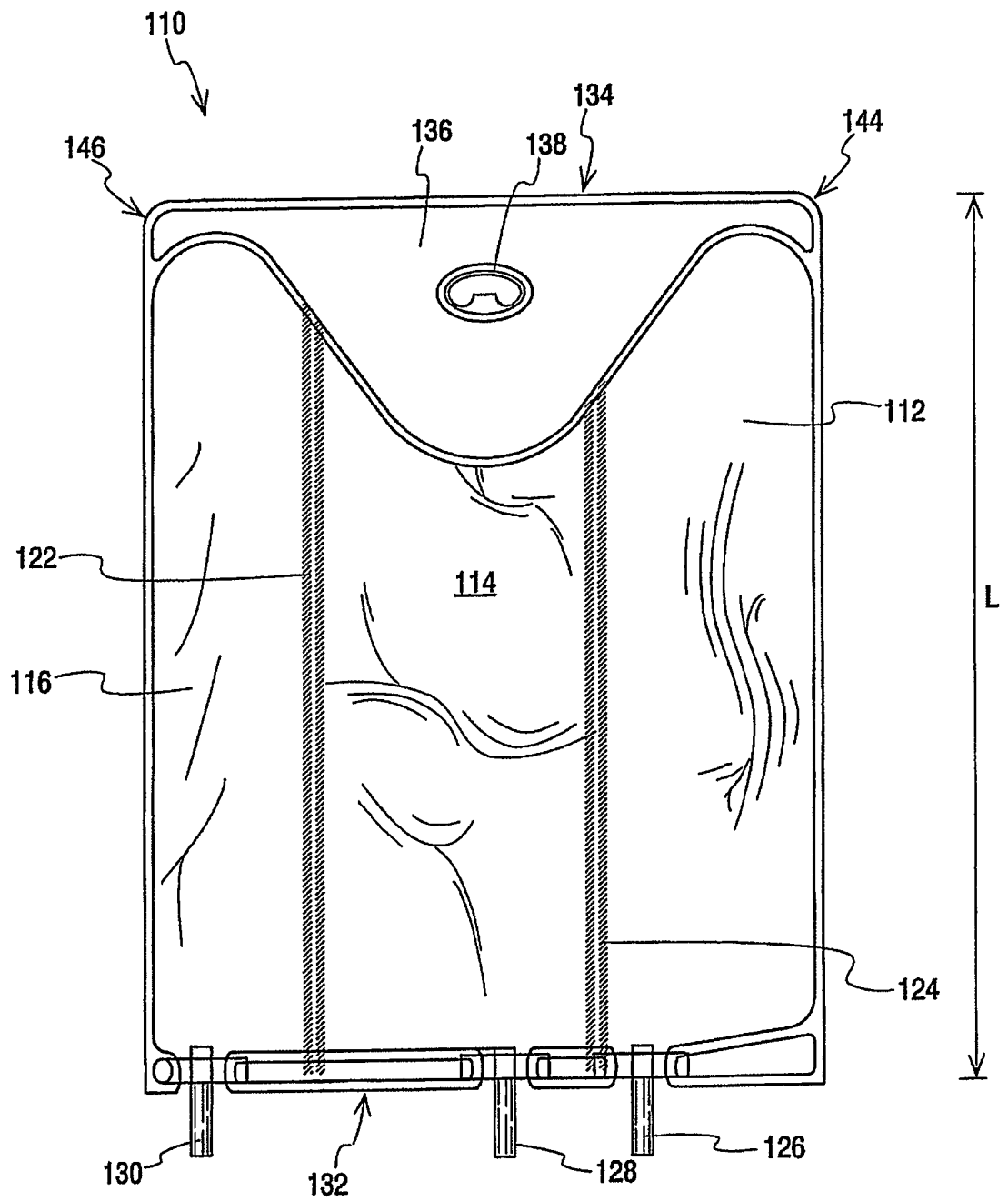


Fig. 5

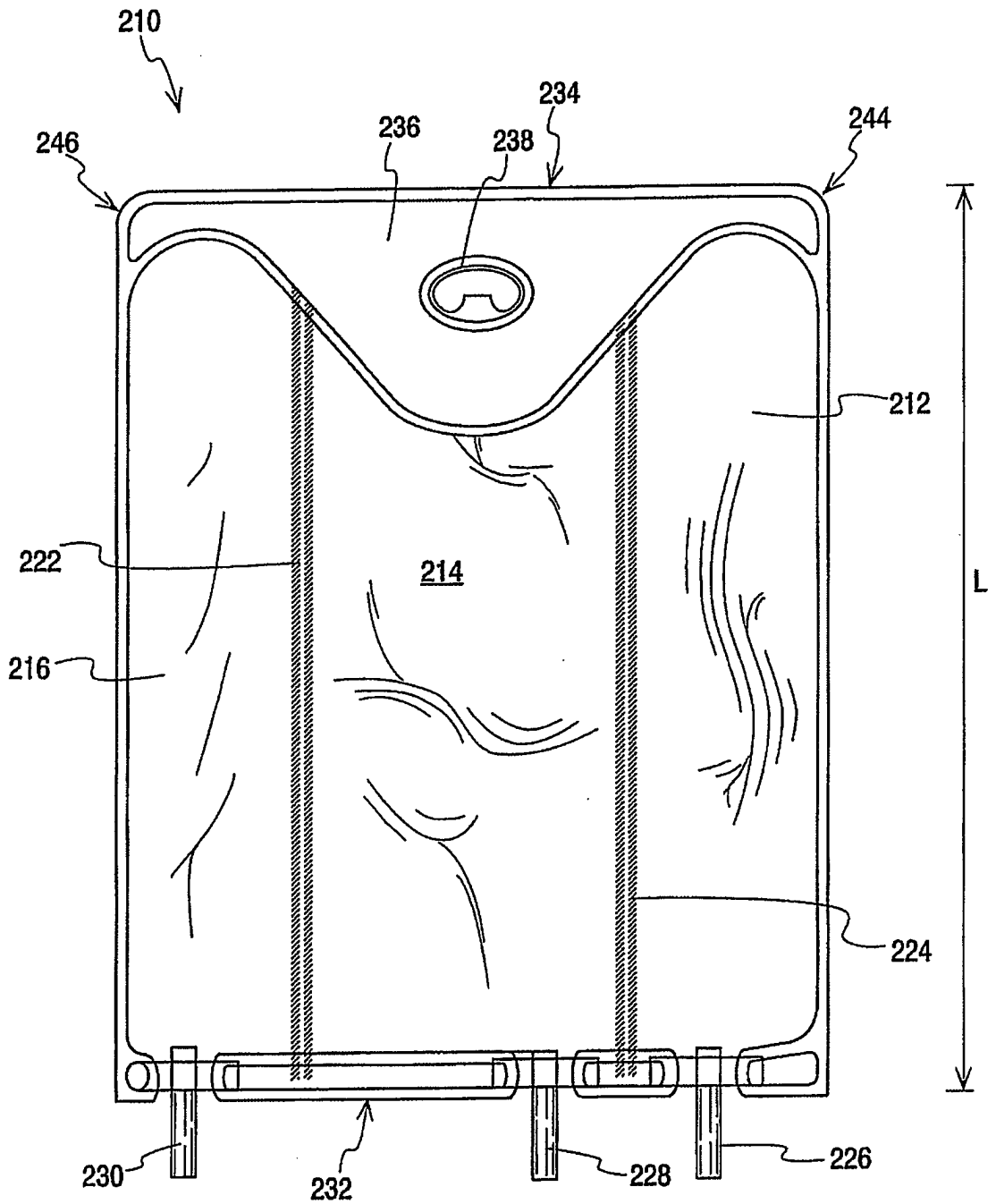


Fig. 6

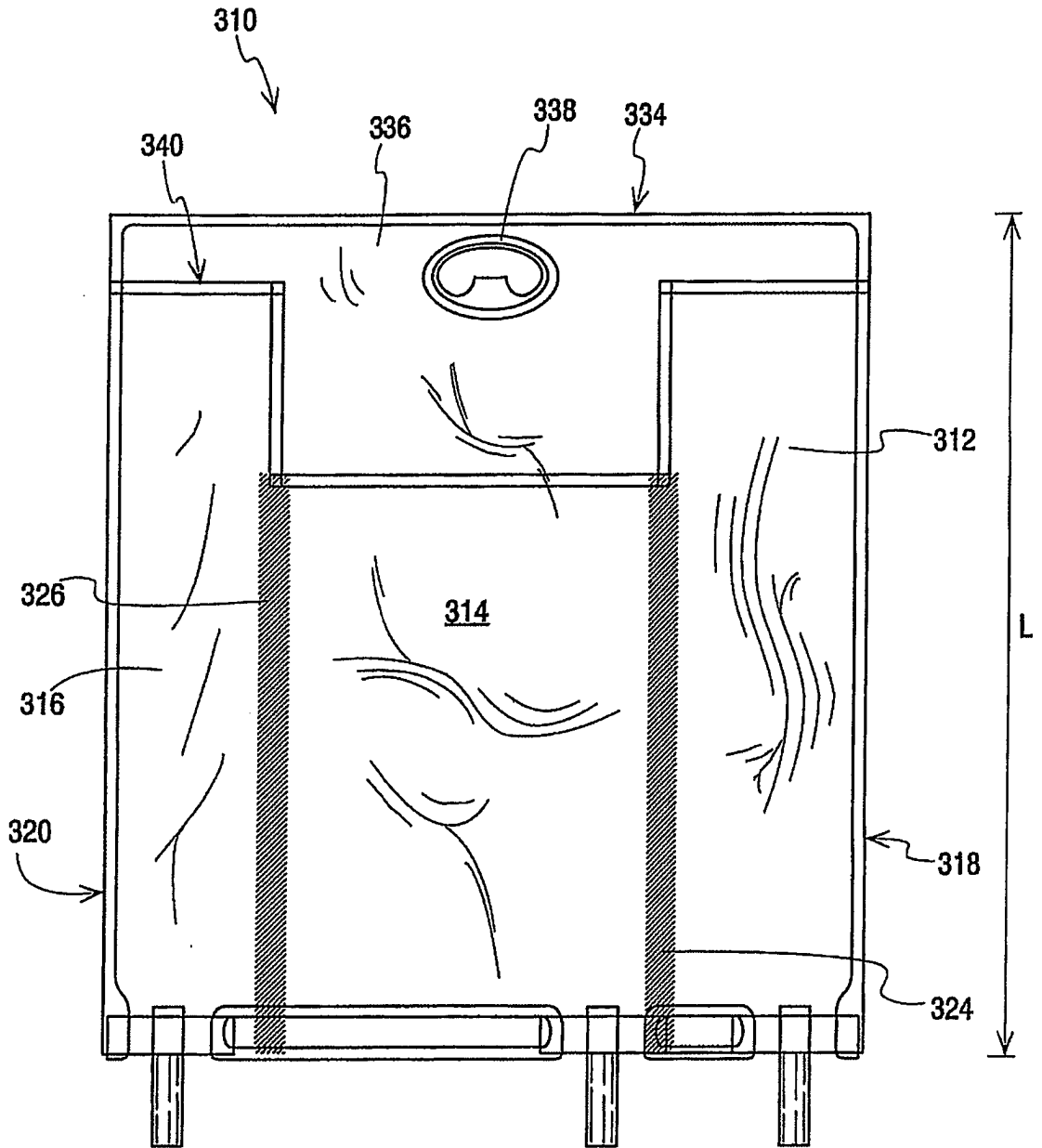


Fig. 7

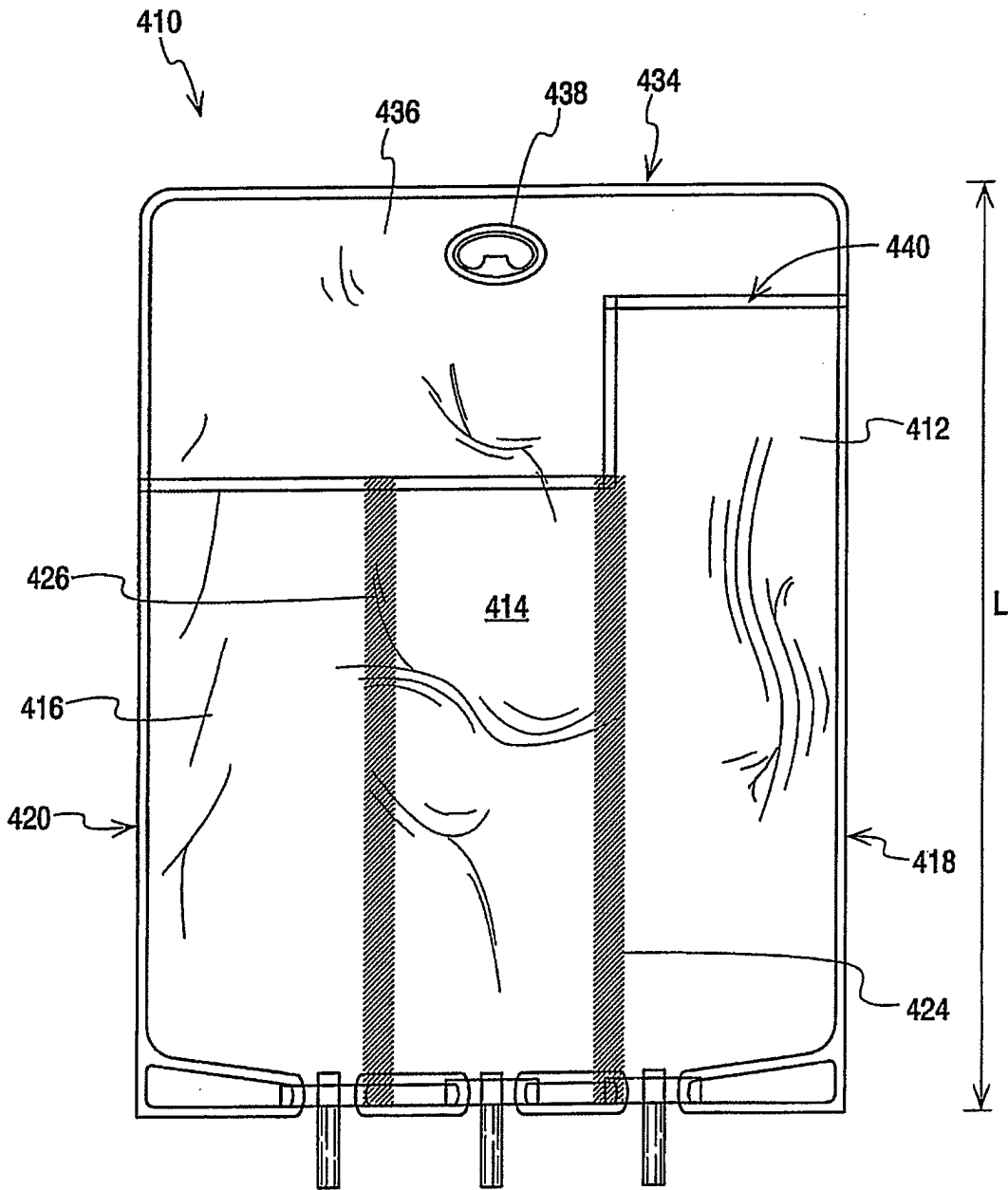


Fig. 8

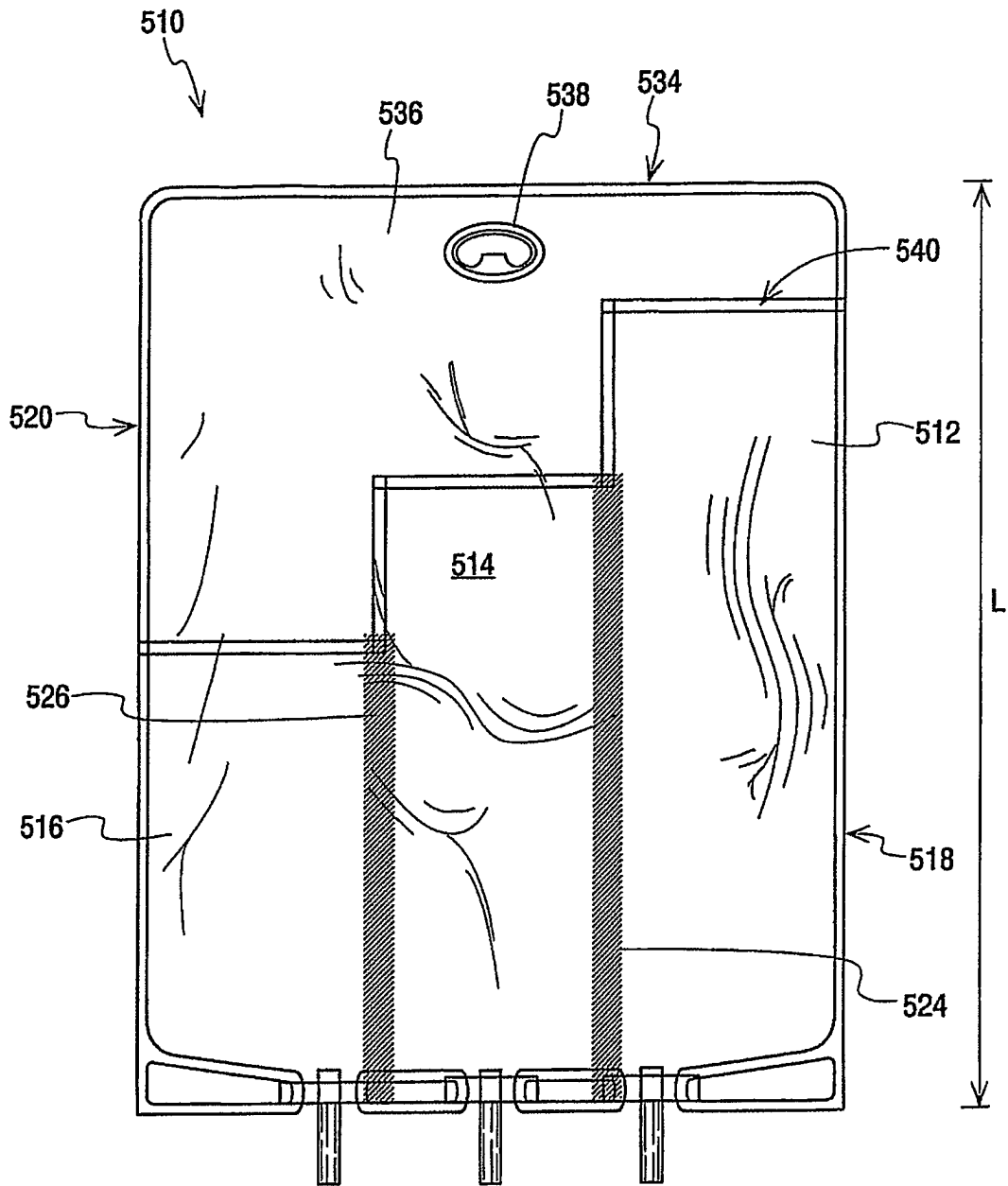
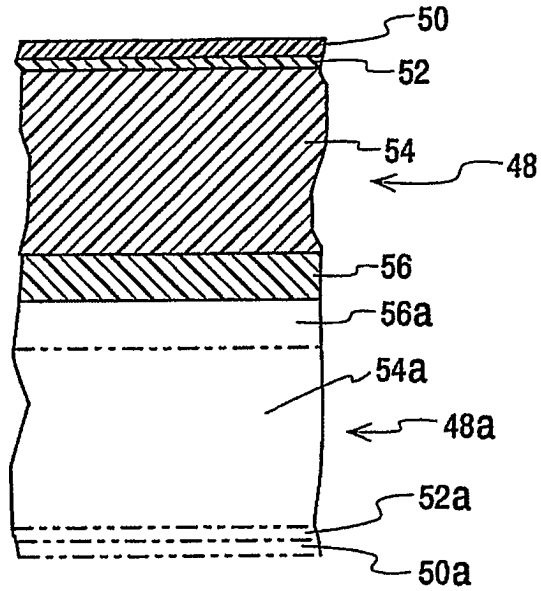
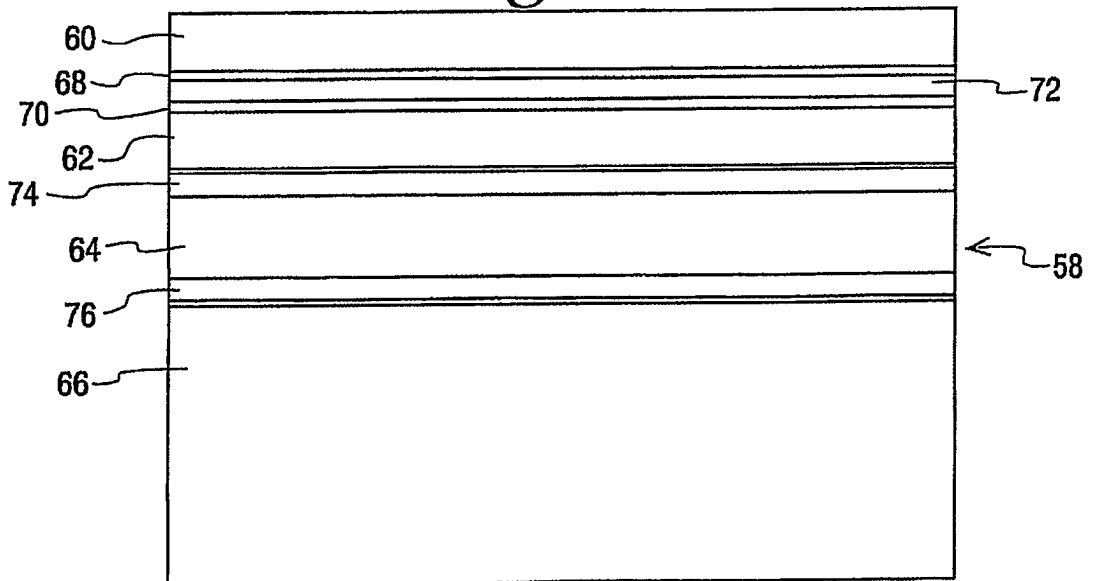


Fig. 9

Fig. 10*Fig. 11*

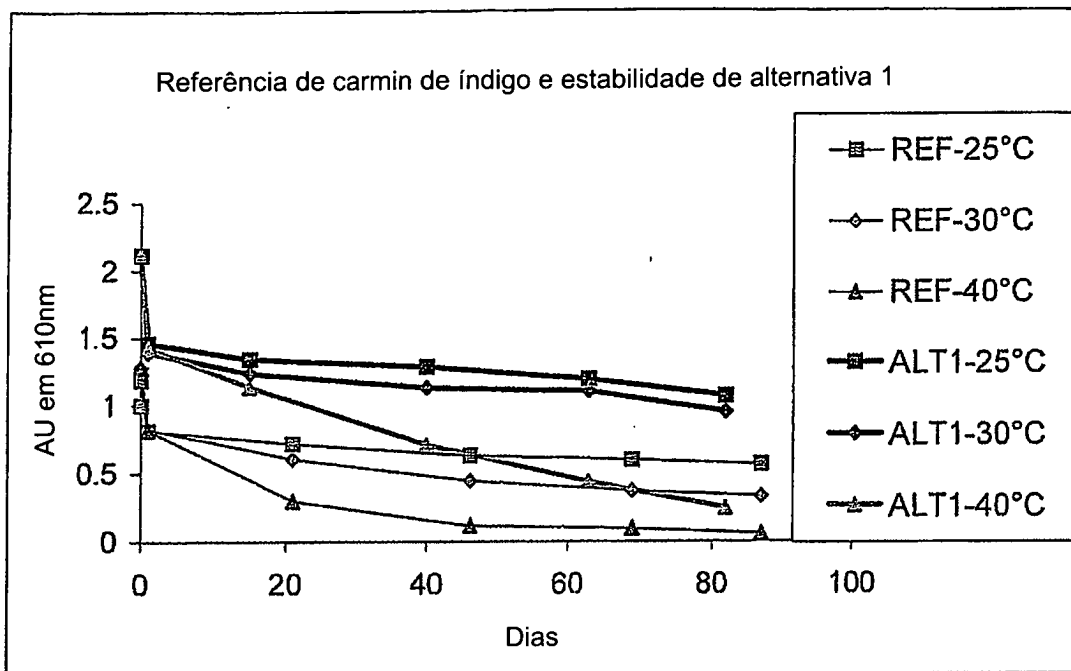


Fig. 12

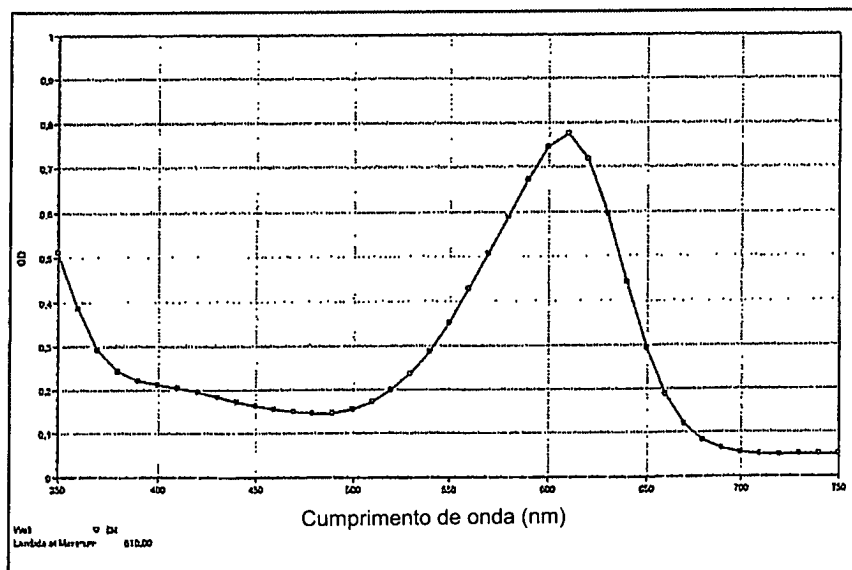
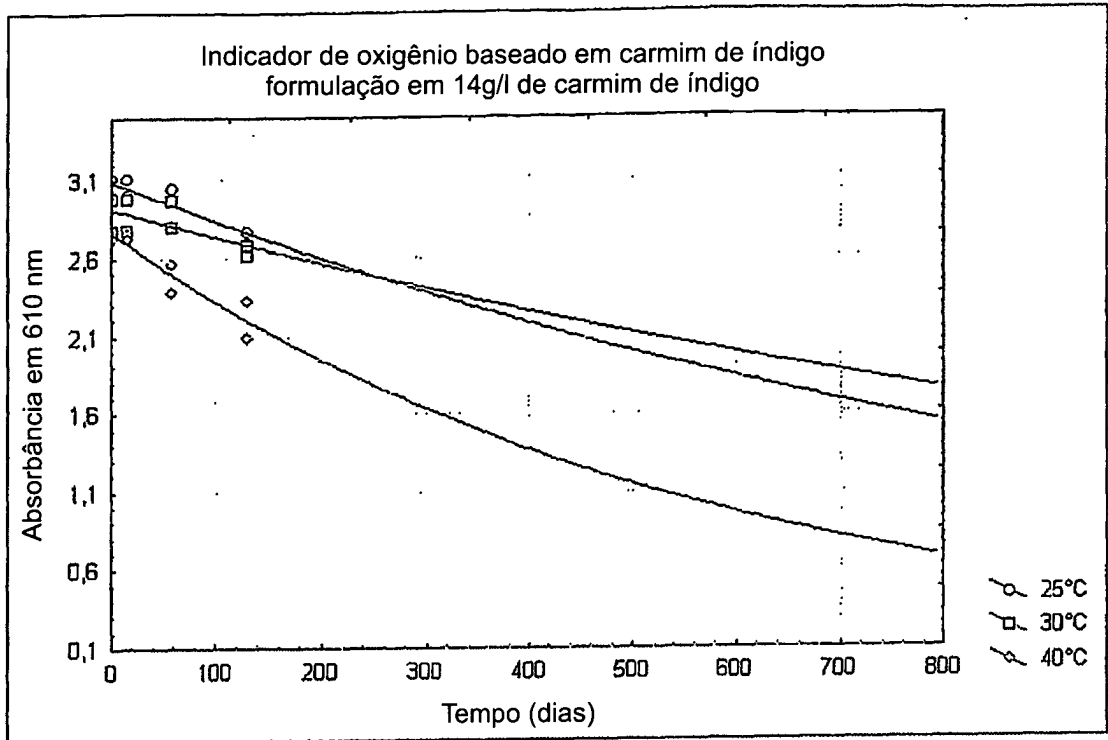
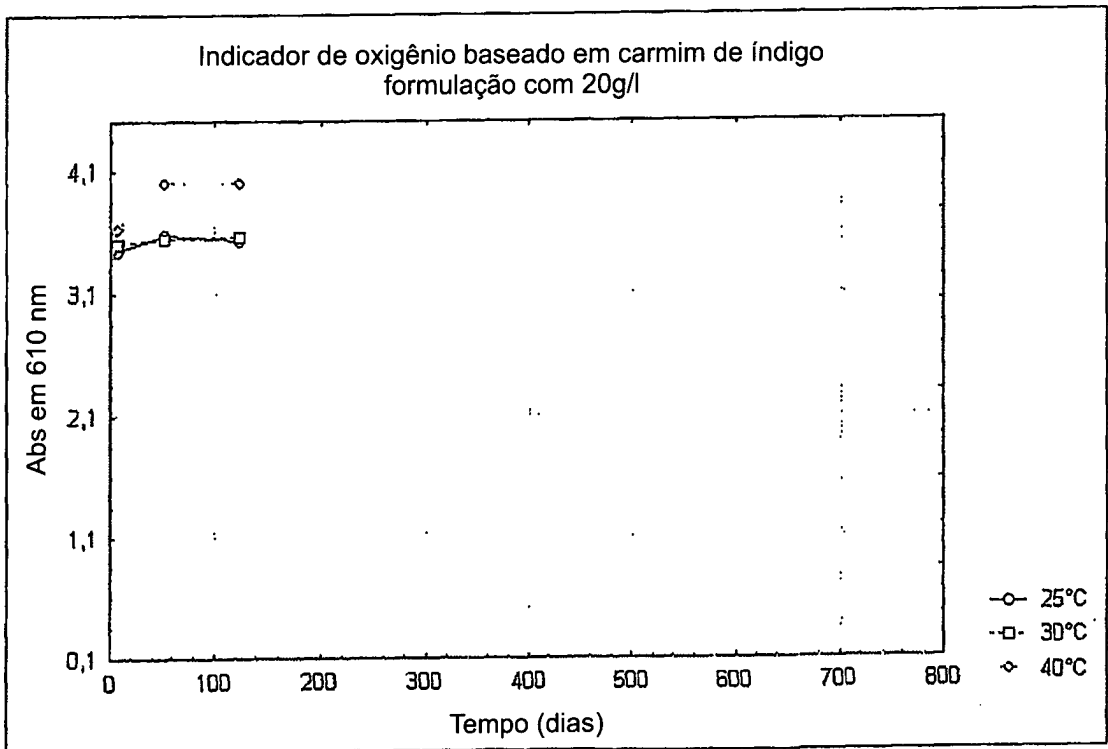


Fig. 13

*Fig. 14**Fig. 15*

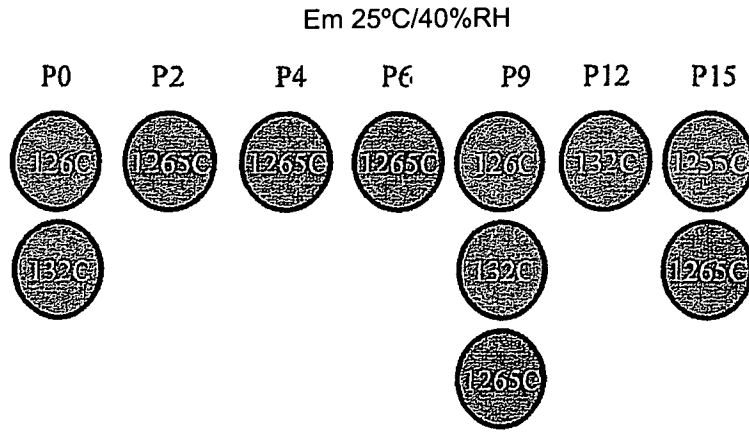


Fig. 16

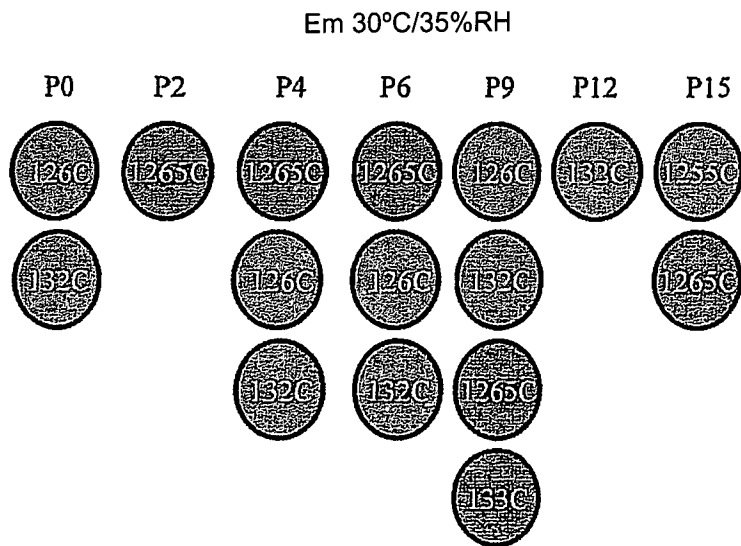


Fig. 17

Em 40°C/NMT25%RH

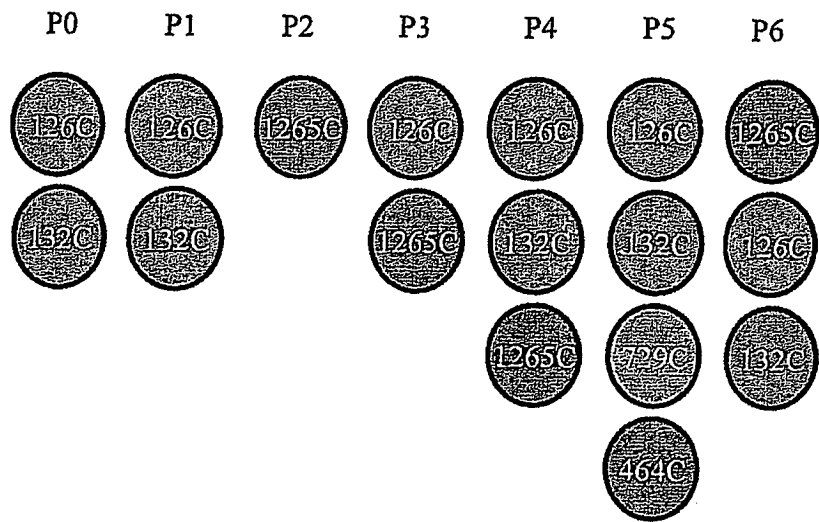


Fig. 18



Fig. 19

Em 25°C/40%RH

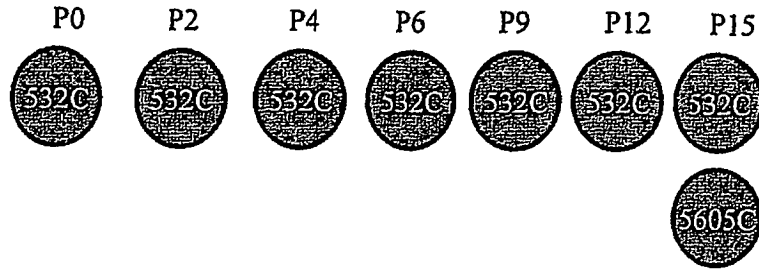


Fig. 20

Em 30°C/35%RH

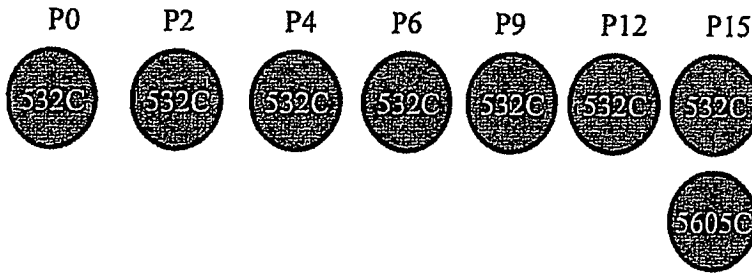


Fig. 21

Em 40°C/NMT25%RH

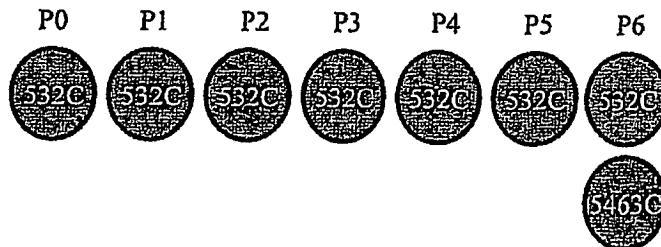


Fig. 22

RESUMO

Patente de Invenção: "INDICADOR DE OXIGÊNIO PARA USO EM PRODUTOS MÉDICOS".

A presente invenção refere-se a um indicador de oxigênio que é
5 fornecido para revelar a presença de oxigênio em um recipiente que aloja
uma formulação médica. O indicador pode ser formulado com componentes
considerados seguros para uso com produtos médicos. Um indicador de oxigênio
preferido deve ser resistente à termo-esterilização e ao armazenamento
prolongado e prover uma mudança de cor distinta e acentuada para indi-
10 car que o oxigênio está presente. De preferência, o indicador deve ser fabri-
cado na forma oxidada e reduzido mediante esterilização por vapor. Além
disso, tanto a cor da forma reduzida quanto a cor da forma oxidada não de-
vem desbotar nem alterar de maneira significativa durante o armazenamen-
to. Ademais, uma vez que tenha corrido uma alteração de cor indicando a
15 presença do oxigênio, a cor oxidada permanece, de preferência, substanci-
almente inalterada, de modo visual, para o observador, mesmo após um ar-
macenamento prolongado. O indicador de oxigênio pode ser alojado em uma
bolsa ou embalagem polimérica com uma parte transparente para que a cor
do indicador seja observada.