



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112015022171-8 B1



(22) Data do Depósito: 12/03/2014

(45) Data de Concessão: 03/01/2023

(54) Título: SISTEMA DE EMBALAGEM FARMACÊUTICA PARA UM FÁRMACO SENSÍVEL AO OXIGÊNIO INJETÁVEL

(51) Int.Cl.: A61M 5/00.

(30) Prioridade Unionista: 14/03/2013 US 61/785,158.

(73) Titular(es): FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH.

(72) Inventor(es): THOMAS DEVOUASSOUX; ERIC FORAT; JAMES KENNETH PROCTOR.

(86) Pedido PCT: PCT EP2014054834 de 12/03/2014

(87) Publicação PCT: WO 2014/140097 de 18/09/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/09/2015

(57) Resumo: "SISTEMA DE EMBALAGEM PARA FÁRMACOS SENSÍVEIS AO OXIGÊNIO". A presente invenção refere-se a sistemas de embalagem farmacêutica que impedem a degradação oxidante de fármacos sensíveis ao oxigênio, em que tais sistemas incluem um recipiente de embalagem principal (3) com um componente permeável ao oxigênio, uma embalagem secundária (1) com uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio, e um absorvente de oxigênio (2).

“SISTEMA DE EMBALAGEM FARMACÊUTICA PARA UM FÁRMACO SENSÍVEL AO OXIGÊNIO INJETÁVEL”

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

[001] O presente pedido de patente reivindica o benefício do Pedido de Patente U.S. nº. de série 61/785.158, depositado em 14 de março de 2013, o qual é incorporado a título de referência no presente documento em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A sensibilidade ao oxigênio nos fármacos e nas suas formulações é um grande problema no desenvolvimento farmacêutico. Frequentemente, o fármaco ou a formulação sensível ao oxigênio requer excipientes adicionais, etapas de acondicionamento e/ou manufatura para o realce da estabilidade e a prevenção da degradação. As abordagens químicas, tais como o controle do pH, a adição de um antioxidante e o controle dos componentes são consideradas normalmente em primeiro lugar como meios para realçar a estabilidade de soluções sensíveis ao oxigênio. Um lado negativo das abordagens químicas é complexidade adicionada à formulação e a pesquisa adicional necessária para a identidade, a compatibilidade e a toxicidade de excipientes apropriados. A gaseificação de nitrogênio de uma solução e o revestimento com nitrogênio de um recipiente durante e/ou após o enchimento de um fármaco também são normalmente usados na indústria farmacêutica. No entanto, a eficiência desse processo é limitada e conduz a um nível residual de oxigênio de uma pequena porcentagem. Com esse processo padrão de manufatura e enchimento, a vida útil de produtos sensíveis ao oxigênio é reduzida de modo geral até tipicamente cerca de seis meses em comparação aos fármacos que não

são sensíveis ao oxigênio.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[003] Um sistema de embalagem farmacêutica para um fármaco sensível ao oxigênio injetável é provido no presente documento. Em um aspecto, o sistema de embalagem farmacêutica compreende um recipiente de embalagem principal que compreende um fármaco sensível ao oxigênio, em que o recipiente de embalagem principal tem um componente permeável ao oxigênio e em que o recipiente de embalagem principal é acondicionado sob condições inertes, uma embalagem secundária hermeticamente vedada que envelopa o recipiente de embalagem principal, em que a embalagem secundária tem uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio, e um absorvente de oxigênio, em que o absorvente de oxigênio remove o oxigênio presente no momento da montagem da embalagem a uma taxa de até 60%, até 70%, até 80%, até 90% ou até 100% por dia na embalagem secundária e de até 60%, até 70%, até 80%, até 90% ou até 100% por mês no recipiente de embalagem principal.

[004] Em algumas modalidades do sistema de embalagem farmacêutica, o recipiente de embalagem principal é uma seringa, um cartucho, um frasco ou recipiente de armazenagem de fármaco. Em certos casos, o recipiente de embalagem principal é uma seringa. Em algumas modalidades, o recipiente de embalagem principal é de plástico ou de vidro. Em certos casos, o recipiente de embalagem principal é de vidro. Em algumas modalidades, o componente permeável ao oxigênio é uma tampa permeável ao oxigênio. Em algumas modalidades, o componente permeável ao oxigênio é de borracha ou de plástico. Em algumas modalidades, o componente permeável ao oxigênio é uma tampa de borracha.

[005] Em algumas modalidades do sistema de embalagem farmacêutica, a embalagem secundária é um saco ou uma embalagem de bolha. Em algumas modalidades, a embalagem secundária compreende um material da barreira ao oxigênio selecionado do grupo que consiste em polietileno de alta densidade (HDPE), copolímero de etileno/álcool vinílico (EVOH), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET), naftalato de polietileno (PEN), e poliamida (PA), película metalizada, folha delgada de alumínio, películas revestidas com óxido, e as combinações destes. Em certos casos, o material de barreira a oxigênio é EVOH. Em algumas modalidades, o material de embalagem secundária compreende uma rede superior e uma rede inferior. Em certos casos, a rede inferior é uma bolha termoformada. Em certos casos, a bolha termoformada compreende EVOH. Em certos casos, a correia rede superior é uma folha delgada de alumínio ou uma camada de EVOH.

[006] Em algumas modalidades do sistema de embalagem farmacêutica, o absorvente de oxigênio é colocado dentro da embalagem secundária. Em certos casos, o absorvente de oxigênio é um sachê, uma bolsa, uma vasilha, um frasco carpule, uma etiqueta, um adesivo, uma tira, um placa, um cartucho ou um recipiente. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio é incorporado no material da embalagem secundária. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio é um revestimento ou uma camada que reveste a embalagem secundária. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio é selecionado do grupo que consiste em compostos de ferro reduzidos, catecol, ácido ascórbico e seus análogos, ligandos de metal, hidrocarbonetos insaturados e poliamidas. Em certos casos, o absorvente de oxigênio é um composto de ferro reduzido.

[007] Em algumas modalidades do sistema de embalagem farmacêutica, o absorvente de oxigênio reduz o nível de oxigênio a partir do momento de montagem da embalagem até cerca de zero por cento em cerca de um a sete dias, ou um a três dias na embalagem secundária e cerca de um a seis meses, ou um a três meses no recipiente de embalagem principal. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o nível de oxigênio a partir do momento de montagem da embalagem até cerca de zero por cento em cerca de um dia na embalagem secundária e em cerca de um mês no recipiente de embalagem principal. Em algumas modalidades, os níveis de oxigênio nas embalagens principal e secundária permanecem em cerca de zero por cento após a redução inicial nas embalagens principal e secundária por pelo menos um ano. Em algumas modalidades, os níveis de oxigênio nas embalagens principal e secundária permanecem em cerca de zero por cento após a redução inicial nas embalagens principal e secundária por pelo menos três anos.

[008] Em algumas modalidades do sistema de embalagem farmacêutica, o fármaco sensível ao oxigênio é selecionado do grupo que consiste em morfina, hidromorfona, prometazina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, estrogênio esterificado, efedrine, pseudoefedrine, acetaminofen, ibuprofen, danofloxacina, eritromicina, penicilina, cicloserina, metildopate, cetirizine, diltiazem, verapamil, mexiletine, clorotiazida, carbamazepina, selegilina, oxibutinina, vitamina A, vitamina B, vitamina C, L-cisteína e L-triptofano. Em certos casos, o fármaco sensível ao oxigênio é a morfina. Em certos casos, o fármaco sensível ao oxigênio é a hidromorfona. Em certos casos, o fármaco sensível ao oxigênio é a prometazina.

[009] Em um outro aspecto, o sistema de embalagem farmacêuti-

ca compreende um recipiente de embalagem principal que compreende um fármaco sensível ao oxigênio, em que o recipiente de embalagem principal tem um componente permeável ao oxigênio e em que o recipiente de embalagem principal é acondicionado sob condições inertes, uma embalagem secundária hermeticamente vedada que envolve o recipiente de embalagem principal, em que a embalagem secundária tem uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio, e um absorvente de oxigênio, em que absorvente de oxigênio, após a remoção do oxigênio presente no momento de montagem da embalagem, mantém um nível de oxigênio de cerca de zero por cento na embalagem secundária e um nível de oxigênio de cerca de zero por cento no recipiente de embalagem principal em cerca de um ano. Em algumas modalidades, os níveis de oxigênio nas embalagens principal e secundária permanecem em cerca de zero por cento após a redução inicial nas embalagens principal e secundária por pelo menos um ano. Em algumas modalidades, os níveis de oxigênio nas embalagens principal e secundária permanecem em cerca de zero por cento após a redução inicial nas embalagens principal e secundária por pelo menos três anos.

[0010] No presente documento também é provido um sistema de embalagem farmacêutica para um fármaco sensível ao oxigênio injetável, em que o sistema de embalagem compreende uma seringa carregada sob condições inertes com um fármaco sensível ao oxigênio injetável, em que a seringa tem uma tampa com ponta permeável ao oxigênio, uma embalagem de bolha hermeticamente vedada que abriga a seringa, em que a embalagem de bolha compreende uma rede inferior de múltiplas camadas e uma tampa de rede superior de múltiplas camadas; e um absorvente de oxigênio, em que o absorvente de oxigê-

nio reduz o nível de oxigênio presente a partir do momento de montagem da embalagem em cerca de zero por cento em cerca de um a três dias na embalagem de bolha e em cerca de um a três meses na seringa.

[0011] Em algumas modalidades, a seringa é de plástico ou de vidro. Em algumas modalidades, o material de embalagem secundária é uma bolha termoformada, formada a frio à base de alumínio ou moldada. Em algumas modalidades, a rede inferior de múltiplas camadas compreende um copolímero de etileno/álcool vinílico (EVOH). Em algumas modalidades, a tampa superior da rede compreende uma folha delgada de alumínio ou EVOH.

[0012] Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio é colocado dentro da embalagem de bolha. Em certos casos, o absorvente de oxigênio é uma vasilha. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio tem uma capacidade para absorver cerca de 30 centímetros cúbicos de oxigênio a 1 atm. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio é à base de ferro. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o nível de oxigênio na embalagem de bolha a partir do momento de montagem da embalagem em cerca de zero por cento em cerca de um dia. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o nível de oxigênio na seringa a partir do momento de montagem da embalagem em cerca de zero por cento em cerca de um mês. Em algumas modalidades, o nível de oxigênio permanece em cerca de zero por cento na seringa e na embalagem de bolha por pelo menos três anos.

[0013] Em algumas modalidades, o fármaco sensível ao oxigênio injetável é a morfina. Em algumas modalidades, o fármaco sensível ao oxigênio injetável é a hidromorfona. Em algumas modalidades, o fár-

maco sensível ao oxigênio injetável é a prometazina.

[0014] No presente documento também é provido um sistema de embalagem farmacêutica para morfina injetável, em que o sistema de embalagem compreende uma seringa carregada sob condições inertes com morfina, em que a seringa tem uma tampa de ponta permeável ao oxigênio, uma embalagem de bolha hermeticamente vedada que abriga a seringa, em que a embalagem de bolha compreende uma rede inferior de múltiplas camadas e uma tampa de rede superior de múltiplas camadas; e um absorvente de oxigênio, em que o absorvente de oxigênio reduz o nível de oxigênio a partir do momento de montagem da embalagem em cerca de zero por cento em cerca de um a três dias na embalagem de bolha e em cerca de um a três meses na seringa.

INCORPORAÇÃO A TÍTULO DE REFERÊNCIA

[0015] Todas as publicações, patentes, e pedidos de patente mencionados neste relatório descritivo são incorporados a título de referência no presente documento até a mesma extensão em que cada publicação, patente ou pedido de patente individual foram indicados específica e individualmente a ser incorporados a título de referência.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0016] As novas características da invenção são apresentadas com particularidade nas reivindicações anexas. Uma compreensão melhor das características e vantagens da presente invenção será obtida mediante referência à descrição detalhada a seguir que apresenta modalidades ilustrativas, em que os princípios da invenção são utilizados, e os desenhos anexos:

[0017] Figura 1: Diagrama esquemático de modalidades do sistema de embalagem exemplificador com absorvente de oxigênio em um sachê (a), na tampa (b), em uma vasilha (c) e posicionado na embala-

gem principal (d).

[0018] Figura 2: Diagrama esquemático que ilustra um sistema de embalagem que tem (1) uma embalagem secundária de barreira ao oxigênio, (2) um absorvente de oxigênio, e (3) uma embalagem principal (seringa) junto com taxas de transferência de oxigênio dos vários ambientes.

[0019] Figura 3: Desenho de uma seringa exemplificadora e uma modalidade de embalagem secundária onde a embalagem secundária inclui um primeiro compartimento para receber um tambor da seringa e segundo compartimento para receber uma haste do êmbolo separada e destacada do tambor da seringa.

[0020] Figura 4: Níveis de oxigênio em ambientes de bolsa para as configurações de acondicionamento A, C, D e O armazenadas a 60°C/umidade relativa (RH) de 25°C.

[0021] Figura 5: Níveis de oxigênio em tambores de seringa para as configurações de acondicionamento A, C e D armazenadas a 25°C/RH de 60%.

[0022] Figura 6: Comparação dos níveis de oxigênio em tambores da seringa versus ambientes de bolsa para a configuração de acondicionamento A armazenada a 25°C/ RH de 60%.

[0023] Figura 7: Níveis de oxigênio em ambientes de bolsa para as configurações de acondicionamento E, E bis, F e G armazenadas a 25°C/ RH de 60%.

[0024] Figura 8: Níveis de oxigênio em ambientes de bolsa para as configurações de acondicionamento E, E bis, F e G armazenadas a 25°C/RH de 60% para os primeiros 8 dias.

[0025] Figura 9: Níveis de oxigênio em tambores de seringa para as configurações de acondicionamento E, F e G armazenadas a

25°C/RH de 60%.

[0026] Figura 10: Níveis de oxigênio em ambientes de bolsas de-feituosas das configurações E e G armazenadas a 25°C/RH de 60%.

[0027] Figura 11: Níveis de oxigênio em ambientes de bolha para as configurações de acondicionamento 1(◆), 2(■) e 3(▲) armazenadas a 25°C/RH de 60%.

[0028] Figura 12: níveis de oxigênio em ambientes de seringa para as configurações de acondicionamento 1(◆), 2(■) e 3(▲) armazenadas a 25°C/RH de 60%.

[0029] Figura 13: Níveis de oxigênio em uma seringa de várias condições de enchimento e acondicionamento no curso de um ano.

[0030] Figura 14: Teor de pseudomorfina da formulação de 2 mg/ml de morfina do Exemplo 5 armazenada a 40°C/RH de 75%.

[0031] Figura 15: Teor de pseudomorfina de formulações de 2 mg/ml de morfina na embalagem padrão (◆) e na embalagem de barreira ao oxigênio (■) armazenadas em condições ambientes (topo) (25°C/RH de 60%) ou condições de armazenagem aceleradas (base) (40°C/RH de 75%).

[0032] Figura 16: Teor de impureza desconhecida de formulações de hidromorfona de 1 mg/ml (topo) ou 10 mg/ml (base) na embalagem padrão (◆) e na embalagem de barreira ao oxigênio (■) armazenadas em condições de armazenagem aceleradas (40°C/RH de 75%).

[0033] Figura 17: Teor de sulfóxido de prmetazina de formulações de prometazina de 25 mg/ml na embalagem padrão (◆) e na embalagem de barreira ao oxigênio (■) armazenadas em condições ambientes (topo) (25°C/RH de 60%) ou condições de armazenagem aceleradas (base) (40°C/RH de 75%).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0034] No presente documento são providos sistemas de embalagem farmacêutica para recipientes de medicamentos líquidos previamente cheios que têm um componente permeável ao oxigênio. Os sistemas de acondicionamento descritos no presente documento são úteis para realçar a estabilidade e impedir a degradação oxidante de fármacos sensíveis ao oxigênio na forma líquida, permitindo desse modo uma vida útil do produto estendida e potência ou eficiência de fármaco prolongada.

[0035] "Sensível ao oxigênio" ou "com sensibilidade ao oxigênio" refere-se à capacidade de uma substância de reagir com o oxigênio sob condições à temperatura ambiente (por exemplo, 5°C a cerca de 40°C). A reação química pode envolver a adição de um átomo de oxigênio à substância, a remoção de um hidrogênio da substância, ou a perda ou a remoção de um ou mais elétrons de uma entidade molecular, com ou sem perda concomitante ou remoção de próton ou prótons.

[0036] Em um aspecto, os sistemas de embalagem farmacêutica no presente documento compreendem um recipiente de medicamento como uma embalagem principal que tem permeabilidade ao oxigênio e abriga um fármaco sensível ao oxigênio líquido; uma embalagem secundária que envelopa a embalagem principal e tem uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio, e um absorvente de oxigênio que é colocado dentro ou incorporado na embalagem secundária. Figura 1 ilustra configurações diferentes das modalidades do sistema de embalagem farmacêutica com um absorvente de oxigênio (2) como um sachê (Figura 1a) colocado dentro da embalagem secundária (1) e sob a embalagem principal (3) de seringa, na tampa 4 (Figura 1b) da embalagem secundária (1) e como uma vasilha (Figura 1c) colocada ao lado

da embalagem principal de seringa. Uma outra modalidade onde o absorvente de oxigênio é posicionado diretamente na embalagem principal de seringa também é ilustrada (Figura 1d). Neste caso o absorvente de oxigênio pode ser colado, ou ligado diretamente na superfície da embalagem principal ou até mesmo integrado na espessura da embalagem principal. As configurações adicionais estão dentro do âmbito dos sistemas de embalagem farmacêutica no presente documento.

[0037] Uma característica dos sistemas de embalagem farmacêutica no presente documento é que a configuração permite a absorção e a remoção do oxigênio em todos os componentes do sistema. Tal como os exemplos mostram, o absorvente de oxigênio remove rapidamente o oxigênio da embalagem secundária. No entanto, surpreendentemente, o absorvente de oxigênio também remove o oxigênio do recipiente de embalagem principal e o líquido tal como será mostrado no Exemplo 3. A Figura 2 mostra a remoção de oxigênio de um sistema de embalagem farmacêutica exemplificador. Neste caso, o absorvente de oxigênio (2) é colocado dentro do sistema de embalagem farmacêutica. Portanto, ele remove o oxigênio dentro do volume de ar inicial presente na embalagem secundária (1) a uma razão de transferência elevada R3. O absorvente também remove o oxigênio dentro do recipiente de embalagem principal (3) e seu conteúdo (neste caso uma seringa) a uma taxa de transferência moderadamente mais baixa R2. Essa remoção de oxigênio é facilitada pelo componente permeável ao oxigênio do recipiente de embalagem principal. Finalmente, o absorvente de oxigênio do sistema de embalagem remove o oxigênio do ingresso através da embalagem secundária por toda a vida útil da embalagem. Uma vez que a embalagem secundária é composta de um material que tem uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio, a taxa de

transferência de oxigênio R1 do ambiente fora de embalagem secundária é muito baixa.

[0038] Essencialmente, o absorvente de oxigênio no sistema de embalagem farmacêutica no presente documento conduz à absorção e remoção de oxigênio na embalagem secundária, na embalagem principal e no fármaco dentro da embalagem principal. O absorvente de oxigênio também remove o baixo ingresso do oxigênio através da embalagem secundária com o passar do tempo. Nessa configuração, a quantidade residual de oxigênio que está presente dentro das embalagens principal e secundária devido ao processo de manufatura farmacêutica, bem como do oxigênio que entra no sistema de embalagem proveniente de ambientes externos com o passar do tempo, é reduzida e até mesmo eliminada.

[0039] Uma outra característica dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento é que o sistema de embalagem farmacêutica mantém um nível de zero % de oxigênio após a remoção do oxigênio inicial no recipiente de embalagem principal e na embalagem secundária por um período de tempo prolongado. Em consequência disto, os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento oferecem aumentos na vida útil de fármacos sensíveis ao oxigênio após o acondicionamento convencional e métodos como de processos de acondicionamento de atmosfera inerte (por exemplo, cobertura com nitrogênio e/ou desgaseificação). Em algumas modalidades, os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento mantêm um nível de zero % de oxigênio nas embalagens principal e secundária por pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de 15 meses, pelo menos cerca de 18 meses, pelo menos cerca de 24 meses, pelo menos cerca de 30 meses, pelo me-

nos cerca de 36 meses, pelo menos cerca de 48 meses ou pelo menos cerca de 60 meses. Em certos casos, os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento mantêm um nível de zero % de oxigênio nas embalagens principal e secundária por pelo menos 12 meses. Em certos casos, os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento mantêm um nível de zero % de oxigênio nas embalagens principal e secundária por pelo menos 24 meses. Em certos casos, os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento mantêm um nível de zero % de oxigênio nas embalagens principal e secundária por pelo menos 36 meses.

EMBALAGEM PRINCIPAL

[0040] O recipiente de embalagem principal dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento abriga ou contém o fármaco sensível ao oxigênio na forma líquida. Os vários tipos de recipientes são apropriados para a contenção de fármacos sensíveis ao oxigênio. Os exemplos de tais recipientes incluem, sem limitação, frascos, seringas, ampolas, vasilhames, cartuchos, um frasco carpule e sacos ou bolsas i.v. Em algumas modalidades, o recipiente de embalagem principal dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento é selecionado de um frasco, seringa, ampola, vasilhame, cartucho, um frasco carpule e um saco.

[0041] Os frascos para a contenção dos fármacos sensíveis ao oxigênio têm de modo geral bocas abertas que são normalmente fechadas com um fecho de elastômero através do qual uma agulha oca pode ser passada e através do qual o líquido pode ser introduzido ou removido do frasco. Os frascos são feitos tipicamente de vidro do tipo I ou podem ser feitos de plástico tal como PET. Os elastômeros apro-

priados para tais fechos incluem, por exemplo, elastômeros vulcanizados e elastômeros termoplásticos de copolímeros de bloco estirênicos, mas também borracha natural vulcanizada, borracha de acrilato-butadieno, cis-polibutadieno, borracha de cloro ou bromobutila, elastômeros de polietileno clorados, polímeros de óxido de polialquileno, etileno acetato de vinila, borrachas de fluorossilicone, terpolímeros de hexafluoropropileno-fluoreto de vinilideno-tetrafluoroetileno, borrachas de butila, poliisobuteno, borracha sintética de poliisopreno, borrachas de silicone, borrachas de estireno-butadieno, copolímeros de tetrafluoroetileno propileno, copoliésteres termoplásticos, elastômeros termoplásticos, ou outros ainda ou uma combinação dos mesmos.

[0042] As seringas compreendem em geral um tambor cilíndrico, feito frequentemente de vidro, mas feitas mais recentemente de materiais de plástico, por exemplo, polímeros de olefina cíclica ou acrilonitrilo butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), polioximetileno (POM), poliestireno (PS), tereftalato de polibutileno (PBT), polipropileno (PP), polietileno (PE), poliamida (PA), elastômero termoplástico (TPE) e as suas combinações. Os tambores de tais seringas são operados com um êmbolo de elastômero que pode ser forçado ao longo do tambor para ejetar o conteúdo líquido através de um bocal. Os elastômeros apropriados para tais êmbolos podem ser baseados nos mesmos elastômeros termoplástico que foram mencionados acima para fechos de frascos. As ampolas são um tipo de frasco vedado que são abertas em geral ao arrancar o gargalo ou o topo da ampola. Os cartuchos e os frascos carpule são recipientes especializados que são inseridos em um dispositivo de aplicação de fármaco (por exemplo, seringa ou autoinjeter). Finalmente, os sacos e as bolsas intravenosas são usados tipicamente para a terapia de infusão ou administração de

múltiplas doses.

[0043] Para os recipientes de embalagem principal mais rígidos, o vidro é um material apropriado porque confere vários benefícios. O vidro é em geral considerado como não permeável à umidade e permeação do oxigênio. Um grupo alternativo de materiais, polímeros de olefina cíclica, polipropileno ou tereftalato de polietileno, é apropriado para os recipientes porque tem tipicamente menos problemas de ruptura em comparação com o vidro e ainda exibem uma boa transparência. Esses materiais incluem copolímeros de olefina cíclica tais como o polímero Topas™ (Topas Advanceds Polymers gmbH) e os homopolímeros de olefina cíclica tais como o polímero Crystal Zenit™ (Daikyo). Para recipientes de embalagem principal flexíveis tais como sacos, os materiais apropriados incluem aqueles que têm propriedades de barreira ao oxigênio.

[0044] No que diz respeito aos fármacos com sensibilidade à luz, o recipiente de embalagem principal deve ter propriedades de barreira à luz que podem ser obtidas com um corante para produzir o recipiente de embalagem principal colorido (por exemplo, âmbar, azul escuro) ou opaco. Uma embalagem principal feita de materiais transparentes também pode ser apropriada contanto que seja colocada em materiais de embalagens secundária ou terciária que são opacos à luz.

[0045] Em uma modalidade dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, o recipiente de embalagem principal é uma seringa. As seringas, e em particular as seringa hipodérmicas, são úteis no campo médico para aplicar fluidos, incluindo medicações. Uma seringa convencional inclui tipicamente um tambor da seringa com uma abertura em uma extremidade e um mecanismo de êmbolo disposto através da extremidade oposta. As seringas nos

sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento contêm o fármaco líquido a ser aplicado e são armazenadas com o tempo uma vez cheias. Elas são indicadas como seringa "previamente cheias". Uma vantagem da seringa previamente cheia é que o fármaco é carregado a uma dose apropriada e pode ser aplicado a um paciente rapidamente em relação aos métodos convencionais de encher a seringa com o fármaco líquido em um frasco antes da administração, desse modo poupando tempo, mantendo uma dosagem e volumes consistentes para a aplicação e terminando com os problemas de contaminação e degradação de frascos de múltiplas doses de fármaco. As seringas exemplificadoras para o uso nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento incluem aquelas descritas nas Patentes U.S. nº. 6.196.998; 6.200.627; 6.217.550; 6.743.216; 7.141.042; 8.075.535; e 8.652.094; e no Pedido de Patente U.S. nº. 2013/0081974, cada um dos quais é incorporado a título de referência para sua divulgação relacionada ao conjunto da seringa.

[0046] Nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, o recipiente de embalagem principal também tem um componente permeável ao oxigênio. "Permeável ao oxigênio" tal como usado no presente documento refere-se aos materiais que permitem a passagem do oxigênio através do material. Determinadas borrachas, plásticos e papéis têm propriedades permeáveis ao oxigênio e podem ser moldados em bujões, tampões, vedações, membranas e outros componentes que podem ser estruturais ou protetores. Quando um componente permeável ao oxigênio separa dois ambientes de níveis diferentes de oxigênio, o componente permeável ao oxigênio permite a passagem do oxigênio do ambiente de nível mais elevado de oxigênio ao ambiente de nível mais baixo de oxigênio. Com o passar

do tempo, os dois ambientes se equilibram com respeito aos níveis de oxigênio. Normalmente, esses materiais também são permeáveis a outros gases. Dessa maneira, o componente permeável ao oxigênio permite processos de esterilização tais como através de gás (por exemplo, óxido de etileno) ou a esterilização com vapor. Por exemplo, um recipiente de embalagem principal da seringa pode ter uma tampa da ponta que seja permeável a gás ou ao oxigênio que permite a esterilização do interior da seringa e, se a seringa for cheia, também o próprio fármaco. Por conseguinte, em algumas modalidades, o recipiente de embalagem principal é uma seringa que tem uma tampa da ponta permeável ao oxigênio que pode ser uma tampa da ponta de um só material ou uma tampa da ponta de dois materiais. Em uma modalidade exemplificadora, a tampa da ponta da seringa permeável ao oxigênio inclui uma parte de borracha. As tampas de ponta exemplificadoras incluem aquelas descritas nas Patentes U.S. nº. 5.624.402; 6.027.482 e 6.190.364, cada uma das quais é incorporada a título de referência incorporada para sua divulgação em relação às tampas da ponta.

EMBALAGEM SECUNDÁRIA

[0047] O componente de embalagem secundária dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento envelopa ou circunda o recipiente de embalagem principal que contém o fármaco líquido. Nas modalidades no presente documento, após a colocação do recipiente de embalagem principal na embalagem secundária, a embalagem secundária é vedada para impedir qualquer contaminação bem como o ingresso de oxigênio. Para impedir o ingresso adicional do oxigênio na embalagem secundária, a embalagem secundária é composta com um material de barreira ao oxigênio que tenha uma permeabilidade muito baixa às moléculas de oxigênio. A embalagem

secundária pode ser de qualquer tipo de embalagem apropriada para o recipiente de embalagem principal, em que os tipos incluem, sem limitação, um saco, uma bolsa, uma caixa, um saco, uma bolha, uma vasilha, um vasilhame, e outros ainda. Dessa maneira, a embalagem secundária pode ser rígida ou flexível e de qualquer formato e tamanho. Os requisitos exatos da embalagem secundária dependem de uma variedade de fatores, incluindo a natureza química do fármaco dentro do recipiente de embalagem principal, a quantidade e o tipo do absorvente de oxigênio, a configuração física do recipiente de embalagem principal, o método de vedação hermética, a cobertura de nitrogênio, a aplicação de vácuo e/ou outra atmosfera modificada dentro da embalagem secundária, a concentração de oxigênio inicial dentro da embalagem secundária, a vida útil pretendida do fármaco, etc.

[0048] Os materiais de barreira ao oxigênio para a embalagem secundária têm uma permeabilidade muito baixa às moléculas de oxigênio (por exemplo, ~ 1 ou menos cm^3 de O_2/m^2 por dia, atm). Os exemplos não limitadores dos materiais de barreira ao oxigênio apropriados para a embalagem secundária incluem o etileno / álcool vinílico (EVOH), o álcool polivinílico (PVOH), o cloreto de polivinila (PVC), o cloreto de polivinilideno (PVDC), o policlorotrifluoroetileno (PCTFE), o copolímero de cloreto de vinilideno/acrilato de metila, a poliamida e o poliéster. A folha delgada de metal (por exemplo, alumínio) ou os compostos de SiOx podem ser usados para conferir uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio na embalagem secundária. As películas metalizadas podem incluir um revestimento de bombardeamento iônico ou outra aplicação de uma camada de metal tal como o alumínio a um substrato polimérico tal como o polietileno de alta densidade (HDPE), o polietileno de baixa densidade (LDPE), um copolímero de

etileno/álcool vinílico (EVOH), o polipropileno (PP), o tereftalato de polietileno (PET) incluindo as formas amorfas (APET) e forma modificadas com glicol (PET-G), o naftalato de polietileno (PEN), um copolímero de etileno / ácido acrílico (EAA), e uma poliamida (PA). Alternativamente, redes revestidas com óxido (óxido de alumínio ou óxido de silício) podem ser usadas para conferir uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio na embalagem secundária. As películas revestidas com óxido podem incluir um revestimento ou outra aplicação de óxido, tal como alumina ou sílica, a um substrato polimérico tal como o polietileno de alta densidade (HDPE), o polietileno de baixa densidade (LDPE), um copolímero de etileno/álcool vinílico (EVOH), um polipropileno (PP), um tereftalato de polietileno (PET) incluindo as formas amorfas (APET) e formas modificadas com glicol (PET-G), um naftalato de polietileno (PENA), um copolímero de etileno / ácido acrílico (EAA), e uma poliamida (PA). Em algumas modalidades, a embalagem secundária compreende um material de barreira ao oxigênio selecionado do grupo que consiste em EVOH, PVOH, PVC, PVDC, PCTFE, copolímero de cloreto de vinilideno/acrilato de metila, poliamida, poliéster, uma película metalizada, películas revestidas com óxido, e as combinações destes.

[0049] As modalidades dos materiais de barreira ao oxigênio podem estar presentes na forma de películas de múltiplas camadas. As películas de múltiplas camadas (por exemplo, películas de 2, 3, 4, 5 ou 6 camadas) podem compreender um ou mais do(s) material(is) previamente descritos de barreira ao oxigênio, e podem incluir camadas adicionais de materiais que não de barreira tais como PET, polietileno (PE) e/ou o papel revestido (por exemplo, argila, cera, plástico ou algo do gênero) ou sem revestimento. As películas de múltiplas camadas

apropriadas incluem, mas sem ficar a eles limitadas, PVC/EVOH, PET/EVOH, PET/EVOH/PE, PET/EVOH/PET, PE/EVOH/PE, PVC/PCTFE/EVOH, Papel/Alumínio (Alu)/PE, PET/Alu/PE, Paper/PE/folha delgada/PE, Papel/PET/Alu, papel revestido com argila/PE/folha delgada/LDPE, Papel/LDPE/folha delgada/EEA, e suas películas relacionadas. As camadas podem ser unidas umas às outras através do uso de adesivos, por exemplo, uma mistura de poliolefina (mistura de poli(α -olefinas), ou resinas de poliamida. Em algumas modalidades, a embalagem secundária compreende um material de barreira ao oxigênio como uma película de múltiplas camadas. Em certos casos a película de múltiplas camadas é de PVC/EVOH, PET/EVOH, PET/EVOH/PE, PET/EVOH/PET, PE/EVOH/PE, PVC/PCTFE/EVOH, Paper/Alumínio (Alu)/PE, PET/Alu/PE, Paper/PE/folha delgada/PE, Papel/PET/Alu, papel revestido com argila/PE/folha delgada/LDPE ou Papel/LDPE/folha delgada/EEA.

[0050] As películas de múltiplas camadas são feitas por qualquer método conhecido, incluindo processos de extrusão, coextrusão e/ou laminação convencionais. Do mesmo modo, os processos de manufatura convencionais podem ser usados para produzir um saco, uma bolsa, uma caixa, um saco, uma bolha, uma vasilha, um vasilhame ou outro recipiente a partir dos materiais da barreira ao oxigênio para a embalagem secundária, bem como para prover a vedação hermética. A vedação hermética tem importância nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento para manter o nível reduzido de oxigênio. Certamente, quando a embalagem secundária é vedada inadequadamente ou está vazando, o nível de oxigênio pode aumentar rapidamente para 21% depois que o depurador de oxigênio está na sua capacidade máxima, tal como demonstrado no Exemplo 4.

Opcionalmente, em algumas modalidades, a vedação hermética ocorre sob um ambiente inerte (por exemplo, cobertura de nitrogênio) para reduzir os níveis de oxigênio iniciais no volume de ar da embalagem secundária.

[0051] Em algumas modalidades, a embalagem secundária é uma embalagem de bolha. A embalagem da bolha é conhecida na indústria de embalagens e usada normalmente para acondicionar compostos farmacêuticos e dispositivos médicos tais como as formas de dosagem sólidas (comprimidos, cápsulas, etc.), placas transdermais, seringas, e outros ainda. O termo "bolha" refere-se a um substrato de rede inferior que é rígido e tem um ou mais rebaixos que se conformam e podem ficar presos no lugar em que o conteúdo estiver sendo acondicionado (neste caso o recipiente de embalagem principal). Os rebaixos podem ser formados por um processo de deformação tal como um processo de formação a frio à base de alumínio ou por meio de moldagem a injeção. Para os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento onde a embalagem secundária é uma embalagem de bolha, o substrato de rede inferior compreende um material de barreira ao oxigênio (por exemplo, película de múltiplas camadas com uma camada de EVOH). Dependendo dos materiais usados e da natureza dos fármacos armazenados dentro de embalagem principal, o substrato de rede inferior pode ser transparente ou opaco com o uso de corantes.

[0052] Um outro componente da embalagem da bolha é um laminado de rede superior ("tampa") que é laminado à bolha por meio de vedação a quente. A tampa de rede superior é normalmente flexível e pode ser arrancada da bolha para permitir o acesso ao conteúdo acondicionado. Para as modalidades onde a embalagem secundária é

uma embalagem de bolha, a tampa de rede superior também compreende um material de barreira da oxigênio, tal como folha delgada de metal (por exemplo, alumínio). Em certos casos, a tampa de rede superior compreende uma película de múltiplas camadas que tem uma camada de alumínio e uma ou mais camadas adicionais. As camadas adicionais incluem papel revestido ou sem revestimento, camadas de PE e/ou de PET. Em certos casos, a tampa de rede superior compreende uma película que compreende o papel, o alumínio e as camadas de PET. A tampa de rede superior também compreende um laminado para vedar a bolha. O laminado é aplicado à tampa pelos métodos conhecidos na indústria de embalagens incluindo revestimento, extrusão e laminação. Um tipo de laminado é um laminado vedável a quente (por exemplo, revestimento termoplástico). O laminado de tampa superior também engloba outras tecnologias adesivas, incluindo adesivos sensíveis à pressão, adesivos de fotocura e adesivos de dois componentes (por exemplo, de epóxi).

[0053] Em uma modalidade exemplificadora, a embalagem secundária compreende uma embalagem de bolha que tem um envoltório transparente termoformado feito de uma película de plástico de múltiplas camadas que inclui EVOH (rede inferior) e um material de tampa vedada a quente de papel-plástico de múltiplas camadas que inclui uma camada de alumínio (rede superior).

[0054] Em uma modalidade adicional, é provido um recipiente de embalagem secundária apropriado para os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento que inclui um primeiro compartimento para receber um tambor de seringa e segundo compartimento para receber uma haste do êmbolo separada e destacada do tambor da seringa. Com o tambor da seringa recebido no primeiro

compartimento e a haste do êmbolo recebida dentro do segundo compartimento, o membro de vedação da haste do êmbolo veda o tambor da seringa e a haste do êmbolo dentro de embalagem secundária. Esta configuração do recipiente de embalagem secundária permite um espaço reduzido de armazenagem da seringa. Desta maneira, com a remoção da haste do êmbolo e do tambor da seringa da embalagem secundária, a haste do êmbolo pode ser fixada rápida e facilmente ao tambor da seringa através de um bujão para a aplicação de uma formulação de fármaco contida dentro da seringa. Uma configuração de seringa e embalagem secundária exemplificadora é mostrada na Figura 3. A Figura 3 mostra um tambor da seringa (30) que contém uma formulação de fármaco com um tampa de vedação (20) e um flange (40) para os dedos de um usuário recebidos em uma primeira parte do compartimento (108) e em uma haste do êmbolo (14) recebida em uma segunda parte do compartimento (94) da embalagem secundária (92). A haste do êmbolo (14) pode compreender dedos elásticos (160) que travam e são presos ao tambor da seringa (30), um flange (66) para a usabilidade, entalhes chaves (78) para fixar a haste do êmbolo no segundo compartimento da embalagem secundária e respiros (76) para permitir a remoção de oxigênio com um absorvente de oxigênio (não mostrado). A embalagem secundária com os componentes da seringa é vedada com uma tampa de vedação (190). As configurações de embalagem secundárias adicionais para os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento são encontradas no Pedido de Patente U.S. nº. 2013/0080974, que é incorporado título de referência para a relação com a seringa e o montagem da embalagem.

ABSORVENTE DE OXIGÊNIO

[0055] Nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no

presente documento, os absorventes de oxigênio absorvem e removem o oxigênio de todos os componentes do sistema. Os absorventes de oxigênio são contemplados em qualquer tamanho ou formato, incluindo sachê, bolsa, cápsula, etiqueta, tira, placa, vasilha, cartucho, forro, adesivo, etc., que são colocados dentro de embalagem secundária assim como uma parte da própria embalagem secundária, mas também podem ser integrados à embalagem principal. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio está na forma de um sachê. Em outras modalidades, o absorvente de oxigênio está na forma de uma vasilha. Em algumas outras modalidades, o absorvente de oxigênio está na forma de uma etiqueta. Em ainda outras modalidades, o absorvente de oxigênio estão na forma de uma tira. Em outras modalidades, o absorvente de oxigênio é uma etiqueta ou um adesivo que adere na embalagem secundária ou na embalagem principal. Em ainda outras modalidades, o absorvente de oxigênio é incorporado como parte da própria embalagem secundária, tal como tampa, película ou vedação da embalagem secundária. Os exemplos não limitadores de configurações de embalagem secundária e absorvente de oxigênio são mostrados na Figura 1. Uma embalagem secundária exemplificadora com um absorvente de oxigênio para uma formulação de morfina é descrita no Exemplo 8.

[0056] Os materiais apropriados para os absorventes de oxigênio incluem as substâncias à base de metal que removem o oxigênio ao reagir com o mesmo através de ligação química, formando em geral um componente de óxido de metal. As substâncias à base de metal incluem o ferro elemental bem como o óxido de ferro, o hidróxido de ferro, o carboneto de ferro e outros ainda. Outros metais para o uso como absorventes de oxigênio incluem o níquel, o estanho, o cobre e

o zinco. Os absorventes de oxigênio à base de metal são tipicamente na forma de um pó para aumentar a área de superfície. A formação do pó dos absorventes de oxigênio à base de metal é através de qualquer método conhecido incluindo, mas sem ficar a elas limitado, atomização, trituração, pulverização e eletrólise. Os materiais adicionais para os absorventes de oxigênio incluem compostos orgânicos de baixo peso molecular tais como o ácido ascórbico, o ascorbato de sódio, o catecol e o fenol, carbono ativado e materiais poliméricos que incorporam uma resina e um catalisador. Em algumas modalidades do sistema de embalagem farmacêutica, o absorvente de oxigênio é um absorvente de oxigênio à base de metal. Em certos casos do sistema de embalagem farmacêutica, o absorvente de oxigênio é um absorvente de oxigênio à base de ferro. Em outros casos do sistema de embalagem farmacêutica, o absorvente de oxigênio é um absorvente de oxigênio à base de ferro na forma de uma vasilha.

ABSORVENTES DE OXIGÊNIO E EMBALAGEM SECUNDÁRIA

[0057] Uma característica do absorvente de oxigênio nos sistemas de embalagem farmacêutica no presente documento é a absorção rápida do oxigênio presente na embalagem secundária. O oxigênio no ar à temperatura e pressão ambientes (1 atm) encontra-se a uma concentração de cerca de 21%. Quando um sistema de embalagem farmacêutica descrito no presente documento é montado no ar em condição ambientes, o ambiente dentro da embalagem secundária também se encontra inicialmente a um nível do oxigênio de 21%. No Exemplo 3 e nas Figuras 7 e 8, o absorvente de oxigênio no sistema de embalagem farmacêutica reduz rapidamente o nível de oxigênio na embalagem secundária para zero % em um a três dias. Por conseguinte, em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio a

zero % na embalagem secundária em cerca de sete dias, em cerca de seis dias, em cerca de cinco dias, em cerca de quatro dias, em cerca de três dias, em cerca de dois dias, ou em cerca de um dia após a montagem da embalagem inicial. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio a zero % na embalagem secundária em cerca de um a sete dias. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio a zero % na embalagem secundária em cerca de um a três dias. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem secundária em cerca de 35%, em cerca de 50%, em cerca de 60%, em cerca de 65%, em cerca de 70%, em cerca de 75%, em cerca de 80%, em cerca de 85%, em cerca de 90%, ou em cerca de 95% do oxigênio total no ar por dia após a montagem da embalagem inicial. Em certos casos, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem secundária em cerca de 50% por dia. Em outros exemplos, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem secundária em cerca de 75% por dia. Em exemplos adicionais, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem secundária em cerca de 90% por dia. Em outras modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem secundária em cerca de 35% a cerca de 75%, cerca de 50% a cerca de 80%, ou a cerca de 65% a cerca de 90% por dia após a montagem da embalagem inicial.

[0058] Em modalidades adicionais, o absorvente de oxigênio reduz cerca de 2 a cerca de 10 centímetros cúbicos de oxigênio por dia, atm; cerca de 3 a cerca de 8 centímetros cúbicos de oxigênio por dia, atm; ou cerca de 4 a 6 centímetros cúbicos de oxigênio por dia, atm, na embalagem secundária. Em certos casos, o absorvente de oxigênio reduz cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, cerca de 6, cerca

de 7, cerca de 8, cerca de 9, ou cerca de 10 centímetros cúbicos de oxigênio por dia, atm, na embalagem secundária. Em alguns casos, o absorvente de oxigênio reduz cerca de 4 centímetros cúbicos de oxigênio por dia, atm. Em outros casos, o absorvente de oxigênio reduz cerca de 6 centímetros cúbicos de oxigênio por dia, atm. Em casos adicionais, o absorvente de oxigênio reduz cerca de 8 centímetros cúbicos de oxigênio por dia, atm.

[0059] Uma outra característica do absorvente de oxigênio é que ele mantém um nível de oxigênio de zero % após a remoção do oxigênio inicial na embalagem secundária por um período de tempo prolongado. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem secundária por toda a vida útil do fármaco. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem secundária por pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de 15 meses, pelo menos cerca de 18 meses, pelo menos cerca de 24 meses, pelo menos cerca de 30 meses, pelo menos cerca de 36 meses, pelo menos cerca de 48 meses ou pelo menos cerca de 60 meses. Em certos casos, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem secundária por pelo menos 12 meses. Em certos casos, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem secundária por pelo menos 24 meses. Em certos casos, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem secundária por pelo menos 36 meses.

ABSORVENTES DE OXIGÊNIO E EMBALAGEM PRINCIPAL

[0060] Uma característica vantajosa do absorvente de oxigênio nos sistemas de embalagem farmacêutica no presente documento é a absorbância e a remoção do oxigênio presente na embalagem princi-

pal e no próprio fármaco líquido. Surpreendentemente, foi verificado que o absorvente de oxigênio em sistemas de acondicionamento exemplificadores também removeu o oxigênio residual na embalagem principal e no líquido com o passar do tempo até um nível de oxigênio de zero %. Os líquidos desgaseificados pelo nitrogênio borbulhante ainda contêm um nível residual de oxigênio de cerca de 1%, ou cerca de 400 partes por bilhão (PPB) de oxigênio, ou uma pressão parcial de cerca de 7,6 mm de Hg. Tal como será ilustrado e descrito mais adiante na descrição referente ao Exemplo 3 e à Figura 9, o absorvente de oxigênio em sistemas de embalagem farmacêutica exemplificadores reduziu o nível de oxigênio residual (cerca de 1%) na embalagem principal e o líquido no seu interior a zero % em um a três meses. Desse modo, em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio a zero % na embalagem principal em cerca de três meses, em cerca de dois meses, ou em cerca de um mês após a montagem da embalagem principal inicial sob condições inertes. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem principal em cerca de 35%, em cerca de 50%, em cerca de 60%, em cerca de 65%, em cerca de 70%, em cerca de 75%, em cerca de 80%, em cerca de 85%, em cerca de 90%, ou em cerca de 95% do oxigênio residual por mês após a montagem da embalagem principal inicial sob condições inertes. Em certos casos, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem principal em cerca de 50% por mês. Em outros casos, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem principal em cerca de 75% por mês. Em outros casos ainda, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem principal em cerca de 90% por mês. Em outras modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem principal em cerca de 35% a

cerca de 75%, de cerca de 50% a cerca de 80%, ou de cerca de 65% a cerca de 90% por mês.

[0061] Em outras modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio na embalagem principal em cerca de 150 ppb de oxigênio, cerca de 200 ppb de oxigênio, cerca de 250 ppb de oxigênio, cerca de 300 ppb de oxigênio, cerca de 350 ppb oxigênio ou cerca de 400 ppb de oxigênio no líquido contido na embalagem principal por mês após a montagem da embalagem principal inicial sob condições inertes. Em certos casos, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 200 ppb de oxigênio por mês. Em outros casos, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 300 ppb de oxigênio por mês. Em outros casos, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 400 ppb de oxigênio por mês. Em outras modalidades, o absorvente de oxigênio reduz o oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 150 ppb a cerca de 300 ppb de oxigênio, de cerca de 250 ppb a cerca de 350 ppb de oxigênio, ou de cerca de 300 ppb a cerca de 400 ppb de oxigênio por mês após a montagem da embalagem principal inicial sob condições inertes.

[0062] Em modalidades adicionais, o absorvente de oxigênio reduz a pressão parcial do oxigênio na embalagem principal em cerca de 2,5 mm de Hg, em cerca de 3,0 mm de Hg, em cerca de 3,5 mm de Hg, em cerca de 4,0 mm de Hg, em cerca de 4,5 mm de Hg, em cerca de 5,0 mm de Hg, em cerca de 5,5 mm de Hg, em cerca de 6,0 mm de Hg, em cerca de 6,5 mm de Hg, em cerca de 7,0 mm de Hg ou em cerca de 7,5 mm de Hg no líquido contido na embalagem principal por mês após a montagem da embalagem principal inicial sob condições

inertes. Em certos casos, o absorvente de oxigênio reduz a pressão parcial do oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 2,5 mm de Hg por mês. Em outros casos, o absorvente de oxigênio reduz a pressão parcial do oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 5,0 mm de Hg por mês. Em outros casos ainda, o absorvente de oxigênio reduz a pressão parcial do oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 7,5 mm de Hg por mês. Em outras modalidades, o absorvente de oxigênio reduz a pressão parcial do oxigênio no líquido contido na embalagem principal em cerca de 2,5 mm de Hg a cerca de 5,0 mm de Hg, em cerca de 3,5 mm de Hg a cerca de 6,0 mm de Hg, ou em cerca de 5,0 mm de Hg a cerca de 7,5 mm de Hg por mês após a montagem da embalagem principal inicial sob condições inertes.

[0063] O absorvente de oxigênio, em algumas modalidades, também mantém o nível do oxigênio em zero % após a remoção do oxigênio inicial na embalagem principal por um período de tempo prolongado. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem principal por toda a vida útil do fármaco. Em algumas modalidades, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem principal por pelo menos cerca de 12 meses, pelo menos cerca de 15 meses, pelo menos cerca de 18 meses, pelo menos cerca de 24 meses, pelo menos cerca de 30 meses, pelo menos cerca de 36 meses, pelo menos cerca de 48 meses ou pelo menos cerca de 60 meses. Em certos casos, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem principal por pelo menos 12 meses. Em certos casos, o absorvente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem principal por pelo menos 24 meses. Em certos casos, o absor-

vente de oxigênio mantém o nível de oxigênio em zero % na embalagem principal por pelo menos 36 meses.

[0064] Uma propriedade interessante dos sistemas de embalagem farmacêutica no presente documento é que, após a remoção do oxigênio nas embalagens principal e secundária pelo absorvente de oxigênio, a pressão de ar no ambiente da embalagem secundária fica mais baixa do que a pressão atmosférica, de maneira tal que há um efeito de vácuo.

CAPACIDADES DO ABSORVENTE DE OXIGÊNIO

[0065] A capacidade de absorver oxigênio para os absorventes de oxigênio dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento engloba capacidades suficientes para reduzir os níveis iniciais de oxigênio das embalagens principal e secundária a um nível de oxigênio de zero % a uma taxa tal como descrito nas modalidades precedentes e manter o nível de oxigênio em zero % por um período de tempo tal como descrito nas modalidades precedentes. A capacidade do absorvente de oxigênio pode ser otimizada de acordo com os materiais usados na embalagem secundária, a área de superfície da embalagem secundária e a quantidade de oxigênio inicial nas embalagens principal e secundária. Por exemplo, a capacidade de absorção de oxigênio do absorvente é diminuída quando a embalagem secundária tem uma permeabilidade muito baixa ao oxigênio, ao passo que a capacidade de absorção de oxigênio do absorvente é aumentada quando a embalagem secundária é feita de um material que é mais permeável ao oxigênio. Isso é ilustrado em mais detalhes no Exemplo 3 e na Figura 7. Também consta dentro do âmbito das modalidades dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento que a capacidade de absorção de oxigênio é maior do que

aquela necessária para a quantidade total de oxigênio pela vida útil do sistema de embalagem farmacêutica, isto é, a capacidade de transbordamento. A capacidade extra pode permitir um tampão maior no processo de manipulação para a montagem do sistema de embalagem farmacêutica.

[0066] As capacidades do absorvente de oxigênio exemplificadas, em algumas modalidades, variam de cerca de 10 centímetros cúbicos (cm^3 , atm) a cerca de 50 centímetros cúbicos da capacidade de absorbância de oxigênio, de cerca de 15 centímetros cúbicos a cerca de 40 centímetros cúbicos da capacidade de absorbância de oxigênio, ou de cerca de 20 a cerca de 30 centímetros cúbicos de capacidade de absorbância de oxigênio. Em algumas modalidades, a capacidade de absorção de oxigênio do absorvente de oxigênio no sistema de embalagem farmacêutica é de cerca de 10 centímetros cúbicos, cerca de 15 centímetros cúbicos, cerca de 20 centímetros cúbicos, cerca de 25 centímetros cúbicos, cerca de 30 centímetros cúbicos, cerca de 35 centímetros cúbicos, cerca de 40 centímetros cúbicos, cerca de 45 centímetros cúbicos, ou cerca de 50 centímetros cúbicos de capacidade de absorbância de oxigênio. Em certos casos, a capacidade de absorção de oxigênio do absorvente de oxigênio no sistema de embalagem farmacêutica é de cerca de 15 centímetros cúbicos. Em certos casos, a capacidade de absorção de oxigênio do absorvente de oxigênio no sistema de embalagem farmacêutica é de cerca de 30 centímetros cúbicos.

MONTAGEM DA EMBALAGEM

[0067] Na preparação dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, a embalagem, em algumas modalidades, é montada em um ambiente que contém um gás inerte, isto é,

sob condições de acondicionamento inertes, para reduzir a concentração de oxigênio inicial na embalagem principal e/ou secundária. Sob condições de acondicionamento inertes que incluem o uso de purga ou de cobertura de um recipiente de embalagem principal e/ou secundária com um gás inerte, bem como a desgaseificação de uma formulação de fármaco por um gás inerte. O uso de um gás inerte (por exemplo, nitrogênio, argônio, CO₂, hélio e outros ainda) limita a formulação do fármaco à exposição ao oxigênio. Em algumas modalidades, a formulação líquida do fármaco também é espargida ou borbulhada pelo gás inerte para remover o oxigênio no líquido. As soluções são então carregadas e lacradas em recipientes principais e, em algumas modalidades, na embalagem secundária sob um gás inerte.

[0068] Os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento podem remover o oxigênio de um recipiente de embalagem principal que é acondicionado sob condição ambientes (onde a concentração de oxigênio é de cerca de 21%) tal como mostrado no Exemplo 5 e na Figura 12. No entanto, a remoção de oxigênio de um nível 21% é lenta, tal como mostrado no exemplo e, portanto, a embalagem principal em condição ambientes não é recomendada, uma vez que uma grande quantidade de oxigênio residual pode causar a degradação antes de sua remoção lenta.

FÁRMACOS SENSÍVEIS AO OXIGÊNIO

[0069] Tal como usado no presente documento, o termo "fármaco" refere-se a um ingrediente(s) farmacêuticamente ativo(s) e qualquer composição líquida farmacêutica que contém o(s) ingrediente(s) farmacêuticamente ativo(s). As composições líquidas farmacêuticas incluem formas tais como soluções, suspensões, emulsões e outros ainda). Essas composições líquidas farmacêuticas podem ser administra-

das oralmente ou por meio de injeção.

[0070] Qualquer fármaco que é sensível ao oxigênio, isto é, pode degradar em consequência da exposição ao oxigênio, é apropriado para a incorporação nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento. Os fármacos sensíveis ao oxigênio incluem aqueles que têm aminas como sais ou bases livres, sulfetos, álcoois alílicos, fenóis e outros grupos químicos que podem ter uma reatividade com o oxigênio. Os exemplos não limitadores de fármacos sensíveis ao oxigênio incluem a morfina, hidromorfona, prometazina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, estrogênio esterificado, efedrina, pseudoefedrina, acetaminofen, ibuprofen, danofloxacina, eritromicina, penicilina, ciclosporina, metildopate, cetirizine, diltiazem, verapamil, mexiletine, clorotiazida, carbamazepina, selegilina, oxibutinina, vitamina A, vitamina B, vitamina C, L-cisteína, L-triptofano e outros ainda. Em algumas modalidades, o recipiente de embalagem principal dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento contém a morfina. Em outras modalidades, o recipiente de embalagem principal dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento contém a hidromorfona. Em umas modalidades mais adicionais, o recipiente de embalagem principal dos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento contém a prometazina.

[0071] Os fármacos sensíveis ao oxigênio nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento são estáveis em várias condições de armazenagem incluindo condições ambientes, intermediárias e aceleradas. A estabilidade tal como usada no presente documento refere-se a uma formulação que satisfaz todos os critérios de estabilidade ao longo de sua vida útil particular, tal como definidos na

monografia USP ou equivalente do produto de fármaco (para o ensaio da substância do fármaco em particular) e os critérios atuais de estabilidade da orientação de ICH Q3B para impurezas. Todos os atributos críticos de qualidade precisam permanecer em sua faixa de aceitação por toda a vida útil da formulação. Como um exemplo, para que uma formulação de morfina seja estável, o ensaio da substância do fármaco, isto é, a morfina, fica na faixa de [90,0% a 110,0%] de acordo com as diretrizes USP e ICH Q3B, todos produtos de degradação conhecidos, isto é, identificados, tais como a pseudomorfina, a hidroximorfina, o norfina-N-óxido, e outros ainda, assim como os produtos de degradação desconhecidos não precisam ser mais do que (NMT) 0,2%. A estabilidade dos fármacos sensíveis ao oxigênio nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento é avaliada por HPLC, UPLC ou qualquer outro método analítico conhecido.

[0072] Em algumas modalidades, um fármaco sensível ao oxigênio, quando armazenado nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, é estável nas condições ambientes (por exemplo, 25°C/RH de 60%) por pelo menos 12 meses, pelo menos 15 meses, pelo menos 18 meses, ou pelo menos 24 meses. Em certos casos, um fármaco sensível ao oxigênio, quando armazenado nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, é estável em condições ambientes por pelo menos 24 meses. Em outras modalidades, um fármaco sensível ao oxigênio, quando armazenado nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, é estável nas condições intermediárias (por exemplo, 30°C/RH de 65%) por pelo menos 6 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 10 meses ou pelo menos 12 meses. Em certos casos, um fármaco sensível ao oxigênio, quando armazenado nos sis-

temas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, é estável em condições intermediárias por pelo menos 12 meses. Em modalidades adicionais, um fármaco sensível ao oxigênio, quando armazenado nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, é estável nas condições aceleradas (por exemplo, 40°C/RH e 75%) por pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, ou pelo menos 6 meses. Em certos casos, um fármaco sensível ao oxigênio, quando armazenado nos sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, é estável em condições aceleradas por pelo menos 6 meses.

[0073] Os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento também são apropriados para as composições líquidas farmacêuticas que compreendem um excipiente sensível ao oxigênio. A degradação de excipientes sensíveis ao oxigênio em uma composição farmacêutica pode conduzir a uma variedade de efeitos que variam da descoloração da composição, do desempenho ou da eficiência reduzidos da composição e/ou da reatividade prejudicial com o ingrediente farmacêutico ativo. Os exemplos não exclusivos de excipientes sensíveis ao oxigênio que são beneficiados com os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento incluem o óxido de polietileno (PEO) ou o polietileno glicol (PEG) e os éteres alquílicos de polioxietileno.

KITS E ARTIGOS DE MANUFATURA

[0074] Para os sistemas de embalagem farmacêutica descritos no presente documento, os kits e os artigos de manufatura também são descritos. Tais kits compreendem cada um dos componentes montados em conjunto do sistema de embalagem farmacêutica e podem compreender opcionalmente uma embalagem externa que circunda a

embalagem secundária. Um kit também pode unir múltiplos sistemas de embalagem farmacêutica para um fármaco particular para permitir a multidosagem (por exemplo, um kit de uma semana de um fármaco dosado diariamente). Múltiplos sistemas de embalagem farmacêutica em um kit também podem conter fármacos diferentes para finalidades tais como combinações de fármacos ou rotações.

[0075] Um kit pode compreender um ou mais componentes adicionais tais como dispositivos adicionais, desejáveis de um ponto de vista comercial e do usuário para os sistemas de embalagem farmacêutica. Os exemplos não limitadores de tais materiais incluem, mas sem ficar a eles limitados, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas; adaptadores, receptáculos de resíduos e/ou as etiquetas que listam o conteúdo e/ou as instruções para o uso, e inserções de embalagem com instruções para o uso associado com o sistema de embalagem farmacêutica. Um conjunto de instruções também será tipicamente incluído.

[0076] Uma etiqueta pode ser colocada sobre ou associada com a embalagem secundária. Uma etiqueta pode estar em uma embalagem secundária quando letras, números ou outros caracteres que formam a etiqueta são fixados, moldados ou gravados no próprio recipiente; uma etiqueta pode ser associada com uma embalagem secundária quando está presente dentro de um receptáculo ou carreador que também contém o recipiente de embalagem principal, por exemplo, como uma inserção de pacote. Uma etiqueta pode ser usada para indicar que o conteúdo deve ser usado para uma aplicação terapêutica específica. A etiqueta também pode indicar as instruções para o uso do conteúdo, tal como nos métodos descritos no presente documento.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Configurações de Embalagem Secundária e Equipa-

mento Analítico

[0077] A embalagem secundária exemplificadora foi desenvolvida e analisada com respeito aos níveis de oxigênio nos Exemplos 2 a 4 subsequentes. As configurações diferentes permitiram a comparação do desempenho dos materiais a respeito das propriedades de barreira ao oxigênio; o comportamento e desempenho do absorvente de oxigênio; e a cinética e o impacto na quantidade de oxigênio dentro da seringa. Além disso, dois sistemas foram testados quanto à remoção de oxigênio na embalagem secundária: purga de nitrogênio antes de vedar a embalagem ou com o uso de um absorvente de oxigênio.

[0078] Recipiente de embalagem principal: Água desgaseificada foi carregada em seringas de vidro de 1,25 ml (Hipak™, Becton Dickinson & Co.) com um tampa de ponta permeável ao oxigênio. Um sensor de oxigênio OxyDot® (indicador visual de níveis de oxigênio) foi preso dentro do tambor da seringa antes do enchimento.

[0079] Embalagem secundária: Materiais para a embalagem secundária incluíram uma película APET que é sem propriedades específicas de barreira a gases; e películas de múltiplas camadas que incluíram uma camada de EVOH como uma barreira a gases. Os absorventes de oxigênio selecionados incluíram um absorvente em um sachê, o absorvente em uma etiqueta e o absorvente embutido na película de rede. As oito configurações testadas diferentes são descritas na tabela a seguir:

Configuração	Rede inferior	Rede superior	Remoção de oxigênio
A	APET	Papel/Alu 25 µm/PE	Purga de N ₂
C	PET/EVOH/PE	PET/Alu 8 µm/PE	Purga de N ₂
D	PVC/PCTFE/EVOH	oPA/Alu 45 µm/PVC	Purga de N ₂
E	APET	Papel/Alu 205 µm/PE	Sachê de absorvedor

			de O ₂ de 30 cc
E bis	APET	Papel/Alu 20 µm/PE	Sachê de absorvedor de O ₂ de 30 cc
F	PET/EVOH/PE	PET/Alu 8 µm/PE	Sachê de absorvedor de O ₂ de 30 cc
G	PET/EVOH/PE	Sealed Air OS	Pela rede superior de 12 cc
O	PET/EVOH/PET	Papel/Alu 20 µm/PE	Purga de N ₂

[0080] APET: Tereftalato de polietileno amorfo

[0081] PET: Tereftalato de polietileno

[0082] EVOH: Etileno Álcool vinílico

[0083] PE: Polietileno

[0084] PVC: Cloreto de polivinila

[0085] PCTFE: Policlorotrifluoroetileno

[0086] Alu: Alumínio

[0087] Sealed Air OS: Película de depurador de oxigênio entregue pela Sealed Air Company

[0088] As bolsas foram preparadas com as duas películas (rede inferior e rede superior) que encerraram as seringas e foram vedadas subsequentemente. Quatro configurações foram preparadas com purga de nitrogênio (configurações A, C, D e O). A vedação dessas bolsas foi executada em uma caixa de luva com uma braçadeira manual de vedação. Antes da vedação, um sensor de oxigênio OxyDot® foi preso dentro da bolsa. As outras configurações continham um tipo de absorvente de oxigênio (Configurações E, E bis, F e G). Estas foram vedadas ao ar ambiente com um nível de O₂ de cerca de 21%. As dimensões da bolsa eram cerca de 130 mm x 90 mm e tinham um volume, com a seringa no seu interior, de cerca de 30 a 35 ml.

[0089] Equipamento Analítico: O equipamento usado para medir os níveis de oxigênio dentro das bolsas e das seringas incluíram um analisador de oxigênio que mediu o nível de oxigênio mediante a leitura por meio do indicador visual OxyDot® (analisador da OxySense) e analisador de gás de sangue ABL5 (Radiômetro) que mediu o nível de oxigênio na água da seringa.

[0090] Armazenagem: Nos Exemplos 2 a 4 a seguir, as seringas na embalagem secundária foram colocadas em uma câmara climática a 25°C/60% de umidade relativa (RH).

Exemplo 2: Níveis de Oxigênio em Embalagem com purga de Nitrogênio

OXIGÊNIO EM AMBIENTES DA BOLSA

[0091] A tabela a seguir mostra os níveis de oxigênio para as Configurações A, C, D e O.

% de Oxigênio na Configuração										
Config./Dias	0	14	30	60	90	120	150	180	210	360
A	0,06	0,44	0,93	1,83	2,62	3,34	3,98	4,6	5,18	7,91
C	0,16	0,22	0,33	0,48	0,65	0,8	0,97	1,14	1,24	1,91
D	0,27	0,33	0,47	0,53	0,57	0,55	0,6	0,65	0,65	0,79
O	0,83	0,96	1,09				1,19	1,25	1,4	1,45

[0092] A Figura 4 é uma representação gráfica da tabela acima e descreve o ingresso de oxigênio nas bolsas purgadas com nitrogênio (Configurações A, C, D e O). As Configurações A, C, D e O foram todas preparadas com uma rede superior de folha delgada de alumínio. Devido ao fato que a folha delgada de alumínio tem propriedades muito fortes de barreira ao oxigênio, o impacto da rede superior no ingresso de oxigênio é insignificante. Desse modo, o gráfico permite essencialmente uma comparação direta entre as propriedades da barreira de

rede inferior.

[0093] No começo do estudo (dia = 0) os níveis de oxigênio em todas as configurações eram de cerca de 0%, com exceção da Configuração O com menos de 1%. A Configuração A, que compreendia a película de APET sem propriedades de barreira ao oxigênio, permitiu o ingresso constante de oxigênio. No final do estudo (dia = 360), o nível de oxigênio da Configuração A estava em cerca de 8%. As outras Configurações C, D e O mostraram boas propriedades de barreira à permeação de oxigênio. No entanto, essas configurações permitiram ainda o ingresso de oxigênio até alguma extensão como níveis de oxigênio dentro das bolsas aumentados pelo ponto final do estudo (por exemplo, 2% para C, 1% para D).

OXIGÊNIO EM AMBIENTES DE SERINGA

[0094] A Figura 5 mostra os níveis de oxigênio nas seringas cheias das Configurações A, C e D. As seringas cheias com água desgaseificada tinham cerca de 1% de oxigênio residual em t_0 . De acordo com a Figura 5, os níveis de oxigênio de todas as seringas são próximos de zero % de oxigênio após 1 mês. É contemplado que, uma vez que os ambientes de bolsa das Configurações A, C e D tiveram níveis mais baixos de oxigênio do que as suas seringas (ver a Figura 4), o nível reduzido de oxigênio fora da seringa promove o egresso de oxigênio residual dentro da seringa tal como facilitado pela permeabilidade da tampa da ponta de acordo com a lei de Fick.

[0095] No entanto, um fenômeno de histerese (efeito de retardamento) foi observado entre o nível de oxigênio no ambiente da bolsa e o nível de oxigênio dentro do tambor da seringa. Isto é destacado pela observação que, depois de um ano, as seringas nas Configurações C e D (colocadas na película de EVOH regular) permaneceram em níveis

de oxigênio de zero % ao passo que os níveis de oxigênio aumentaram ligeiramente nas respectivas bolsas (2% para C, 1% para D). Esse efeito era mais proeminente na Configuração A, onde a seringa em A (colocada na película regular de APET) permaneceu em zero % de oxigênio por mais de seis meses, depois do que o nível do oxigênio começou a aumentar em seguida em torno do sétimo mês para 2% no final do estudo. Por outro lado, o nível de oxigênio no ambiente de bolsa da Configuração A aumentou continuamente para 8% no final do estudo. A Figura 6 mostra esse fenômeno de histerese dos níveis de oxigênio entre a bolsa e a seringa para a Configuração A apenas.

[0096] É contemplado que o fenômeno de histerese pode ser atribuído ao sensor de oxigênio (OxyDot®) que tem a capacidade de absorção de oxigênio intrínseca como parte de sua capacidade de detecção.

Exemplo 3: Níveis de Oxigênio em Embalagem com Absorventes de Oxigênio

OXIGÊNIO EM AMBIENTES DE BOLSA

[0097] As Configurações E, E bis, F e G foram examinadas com respeito aos níveis de oxigênio dentro dos ambientes de bolsa e de seringa. O estudo permitiu a comparação com materiais diferentes para os tipos de embalagem secundária e absorvente oxigênio. A Figura 7 mostra os níveis de oxigênio no ambiente da bolsa em uma armazenagem de 360 dias a 25°C/RH de 60%. Tal como descrito no Exemplo 1, as Configurações E, E bis, F e G foram vedadas no ambiente de ar ambiente a 21% de oxigênio. Os deslocamentos em t0 são atribuídos ao tempo entre a vedação da bolsa e a medição do nível de oxigênio. Depois de 2 a 3 dias, o ambiente da bolsa de todas as configurações (E bis, E, F e G) estava em zero % de oxigênio. Isso indica que o ab-

sorvente de oxigênio absorve rapidamente o teor de oxigênio inicial dentro da bolsa. A Figura 8 mostra a absorção rápida em mais detalhes em um gráfico de faixa de 8 dias. Depois de 1 ano, foi observado que as Configurações E e F ainda se encontram em zero % de oxigênio no ambiente da bolsa (Figura 7). Para E bis, o nível de oxigênio começou a aumentar depois de 6 meses para um nível de cerca de 5% no ponto final de 1 ano. A bolsa G compreendia uma película de rede superior absorvente de oxigênio com uma capacidade de cerca de 12 centímetros cúbicos de O₂. No entanto, o nível de oxigênio no ambiente da bolsa na Configuração G começou a aumentar depois de um mês e o nível do oxigênio era cerca de 2% dentro dos primeiros 6 meses, indicando que a capacidade de absorção de oxigênio não é suficiente.

[0098] No que diz respeito às Configurações E e F, os resultados indicam que uma razão entre a propriedade de barreira da película (taxa de transferência de oxigênio) e a capacidade de absorção de oxigênio pode ser manipulada para obter um ambiente com zero 5 de oxigênio no final do estudo. Desse modo, a embalagem secundária com uma barreira pobre (APET) e uma grande capacidade de absorção de O₂ (30 centímetros cúbicos), isto é, a Configuração E, e a embalagem secundária, com uma boa barreira (EVOH) e uma pequena capacidade de absorção de O₂ (15 centímetros cúbicos) podem proporcionar o mesmo resultado (nível de oxigênio de zero % na bolsa).

[0099] A Configuração E bis tem os mesmos materiais da embalagem secundária, mas com uma menor capacidade de absorção de O₂ (15 centímetros cúbicos versus 30 centímetros cúbicos para E). Os resultados da Figura 7 indicam que a capacidade total de absorção de O₂ foi consumida em 6 meses devido às propriedades pobres de bar-

reira da película de APET. O ingresso do oxigênio é então equivalente à Configuração A, isto é, a entrada de oxigênio de 5% dentro de 6 meses. Os resultados também mostraram que a Configuração G com o absorvente de oxigênio embutido na película base de polímero teve a remoção de oxigênio mais lenta (3 dias até zero % de oxigênio). Finalmente, os resultados mostraram que a cinética de absorção de oxigênio é muito rápida e pode remover a quantidade total de oxigênio na bolsa (cerca de 6 a 7 centímetros cúbicos de O₂) em cerca de 2 a 3 dias.

[00100] Também foi observado, inesperadamente, que a pressão do ar da embalagem secundária em algumas das configurações atingiu uma pressão mais baixa do que atmosférica e criou um efeito do tipo vácuo.

OXIGÊNIO EM AMBIENTES DE SERINGA

[00101] A Figura 9 mostra os níveis de oxigênio de ambientes da seringa nas Configurações E, F e G. As seringas cheias com água desgaseificada tinham cerca de 1% de oxigênio residual em t₀. Depois de 1 mês, os níveis de oxigênio nas seringas das Configurações E, F e G estavam em zero % de oxigênio. Os resultados sugerem que o sistema tende a equilibrar o nível de oxigênio fora (zero %) e dentro da seringa. No entanto, é interessante observar que o nível de oxigênio na seringa G permanece próximo de zero % de oxigênio apesar do aumento ligeiro de oxigênio na bolsa (4% de oxigênio) depois de um ano.

Exemplo 4: Efeitos de Vedação de Configurações de Embalagem Secundária e Níveis de Oxigênio

[00102] A Figura 10 ilustra um número de bolsas das Configurações E e G com vedação defeituosa. Tal como descrito previamente, todas

as bolsas com absorventes de oxigênio foram vedadas a um nível de oxigênio de 21%. Os resultados da Figura 10 mostram que a maioria destas amostras atingiu zero % de oxigênio e retornaram a 21% em pontos no tempo diferentes, dependendo da taxa de vazamento de cada amostra ou da ruptura do cabo de vedação após algum tempo. Apesar do tamanho excessivo do absorvente de oxigênio (capacidade de 30 cc em E comparada a 7 cc de oxigênio puro no volume da bolsa), o nível de oxigênio na bolsa pode ser elevado de volta para 21% muito rapidamente se a bolsa estiver vazando. O grande número de bolsas defeituosas da Configuração E sugere que alguns materiais têm melhores propriedades de vedação do que outros e constituem uma consideração para a embalagem secundária.

Exemplo 5: Níveis de Oxigênio das Seringas Cheias em Condições Ambientes (~21% de O₂) na Embalagem de Bolha com Absorventes de Oxigênio

[00103] Este estudo avaliou o nível de oxigênio e a cinética de extração de uma seringa carregada em condições ambientes (a concentração de O₂ é ~ 21%). Três configurações de bolha diferentes (n = 10, por configuração) contendo absorventes de oxigênio em um volume de cerca de 32 centímetros cúbicos foram preparadas com os seguintes materiais a condições ambientes (~21% de O₂):

Configuração	Rede inferior	Rede Superior	Absorvedor de Oxigênio
1 (◆)	PET/EVOH/PE 500 μm	Papel/Alu 9 μm/PE	Sachê de 30 cc
2 (■)	PET/EVOH/PET 457 μm	Papel/PET/Alu 20 μm	Vasilha de 30 cc
3 (▲)	PET/EVOH/LDPE 457 μm	Papel/Alu 9 μm/PE	Vasilha de 30 cc

[00104] Seringas de vidro de 1,25 ml (Hipak™, Becton Dickinson & Co.) com tampa de ponta permeável ao oxigênio foram cheias com

água purificada (desgaseificada) e colocadas subsequentemente em uma das embalagens de bolha acima. Desse modo, a água continha 8 ppm dos níveis iniciais de oxigênio (equilíbrio com ar a 21% de oxigênio). Um sensor de oxigênio OxyDot® (indicador visual de níveis de oxigênio) foi preso dentro do tambor da seringa antes do enchimento. Os níveis de oxigênio foram avaliados na embalagem de bolha e na seringa de acordo com o método descrito no Exemplo 1.

OXIGÊNIO EM AMBIENTES DE BOLHA

[00105] Para todas as três configurações, o nível de oxigênio é zero na embalagem de bolha após um dia e permanece em zero até o final do estudo (360 dias) (Figura 11). Isto indica que a cinética de absorção de oxigênio tem uma taxa muito mais rápida do que o fluxo de permeação de oxigênio através da bolha. Na Figura 11, a concentração de oxigênio em T0 (tempo zero) deve ser 21%, mas o retardo de tempo entre a manufatura da amostra e a medição (extensão de algumas horas) é suficiente para obter baixas concentrações no primeiro ponto de medição.

OXIGÊNIO EM AMBIENTES DE SERINGA

[00106] Para uma seringa carregada nas condições ambientes (21% de oxigênio) e colocada na embalagem de bolha com absorvente de oxigênio, o nível de oxigênio na seringa diminui para 5% dentro de seis meses, e menos de 2% em cerca de um ano para todas as três configurações de bolha (Figura 12). A linha de tendência na Figura 12 parece seguir uma curva exponencial.

[00107] O estudo mostrou que o fluxo de extração de oxigênio dentro da seringa é um processo relativamente lento: leva cerca de seis meses para diminuir os níveis a cerca de 5% de oxigênio, e um ano para níveis de oxigênio de cerca de 2%. Essa cinética lenta indica que

as seringas cheias em condições ambientes irão expor o conteúdo das seringas a cerca de seis meses de exposição ao oxigênio, desse modo provavelmente com um risco elevado de oxidação/degradação. Embora a embalagem reduza eventualmente os níveis de oxigênio na seringa para menos de 2% em cerca de um ano, é recomendável encher a seringa em condições inertes (isto é, nitrogênio) para impedir a possibilidade de degradação.

Exemplo 6: Níveis de Oxigênio na Seringa em Várias Condições de Enchimento e Acondicionamento

[00108] A Figura 13 resume os níveis de oxigênio em seringas de várias condições de enchimento e acondicionamento durante o curso de um ano. Para uma seringa carregada em condições inertes (desgaseificada, purgada com N₂) com um nível de O₂ de ~1% e colocada em armazenagem de ar ambiente (sem embalagem secundária), os níveis de oxigênio aumentaram eventualmente para 21% em cerca de um ano (▲). Para uma seringa carregada em condições inertes (desgaseificada, purgada com N₂) com um nível de O₂ de ~1% e colocada na embalagem de barreira ao oxigênio com um absorvente, os níveis de oxigênio diminuem para zero em cerca de um mês e aí permanecem depois de cerca de um ano (◆). Uma seringa carregada em condições ambientes (nível de O₂ de ~21%) e colocada na embalagem de barreira ao oxigênio com um absorvente, os níveis do oxigênio diminuem para cerca de 1% depois de um ano (■).

Exemplo 7: Estudos de Estabilidade Acelerada de uma Formulação de Morfina nas Embalagens Principal e Secundária sem Absorvente de Oxigênio

[00109] 2 mg/ml e 10 mg/ml de formulações de morfina foram preparados de acordo com a tabela a seguir.

Material	2 mg/ml	10 mg/ml
Sulfato de morfina pentaidratado	2,00 mg	10,00 mg
Cloreto de sódio	8,40 mg	7,50 mg
Citrato de sódio diidratado	2,30 mg	3,45 mg
Ácido cítrico monoidratado	0,74 mg	1,11 mg
Edetato de dissódio diidratado	0,111 mg	0,111 mg
Cloreto de cálcio diidratado	0,053 mg	0,053 mg
Água para injeção	s.q.f. 1 ml	s.q.f. 1 ml

[00110] As formulações de morfina de 2 mg/ml e 10 mg/ml foram avaliadas sob condições aceleradas ICH a 40°C/RH de 75% por 6 meses em seringa de vidro de 1,25 ml (HipakTm) com um bupão permeável ao oxigênio. As seringas que contêm as formulações de morfina foram colocadas na embalagem secundária de bolha de material de PET (tereftalato de polietileno) com um revestimento protetor de tampa de papel.

[00111] Os resultados do ensaio da estabilidade depois de 6 meses de armazenagem a 40°C/RH de 75% revelaram que o teor de morfina permaneceu dentro dos parâmetros da especificação (NMT \pm 10% de mudança) para ambas as concentrações. Os valores do ensaio permaneceram estáveis na formulação de 2 mg/ml, ao passo que os valores do ensaio para a morfina diminuíram ligeiramente na formulação de 10 mg/ml, mas permaneceram dentro da especificação. Similarmente, o nível de impurezas total aumentou regularmente com o passar do tempo, mas ficou abaixo da especificação (NMT 1,5%) para ambas as intensidades. Os valores do pH também permaneceram estáveis pelo período de armazenagem de 6 meses.

[00112] Com respeito às impurezas individuais, a pseudomorfina apareceu depois do período de armazenagem de 1 mês e aumentou

regularmente pelo período de armazenagem AM ambas as formulações de morfina de 2 mg/ml e 10 mg/ml. Ao final de 6 meses de armazenagem, essa impureza passou o limite da especificação (NMT 0,2%). A tabela a seguir descreve a concentração de pseudomorfina com o passar do tempo na formulação de morfina de 2 mg/ml:

	2 mg/ml de Morfina em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Pseudomorfina				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Batelada 1	0	0,05	0,05	0,1	0,21
Batelada 2	0	0,05	0,06	0,11	0,23
Batelada 3	0	0,06	0,06	0,11	0,24

[00113] A Figura 14 mostra a presença de pseudomorfina com o passar do tempo na formulação de 2 mg/ml de três grupos diferentes. O aumento da pseudomorfina foi a uma taxa maior na formulação de 10 mg/ml e atingiu o limite da especificação mais cedo (dados não mostrados).

Exemplo 8: Estudos de Estabilidade Acelerada de uma Formulação de Morfina nas Embalagens Principal e Secundária com Absorvente de Oxigênio

[00114] A fim de melhorar a estabilidade e a vida útil da formulação de morfina do Exemplo 7, uma embalagem secundária com um absorvente de oxigênio foi desenvolvida.

[00115] A embalagem de bolha alternativa incluiu um envoltório transparente termoformado feito a partir de uma película de plástico de múltiplas camadas incluindo PET e EVOH (Etileno álcool vinílico) (rede inferior), e um material de tampa vedado a quente feito de papel, PET e folha delgada de alumínio (rede superior). A camada de EVOH da rede inferior apresenta uma permeabilidade muito baixa às moléculas

de oxigênio e a folha delgada de alumínio é impermeável a qualquer gás. Desse modo, essa embalagem da bolha restringe a reentrada de oxigênio atmosférico na embalagem secundária. Um absorvente de oxigênio (30 centímetros cúbicos de capacidade) foi colocado dentro da bolha. Esse absorvente incluiu uma fórmula de pó de ferro carregada em uma vasilha feita de plástico de HDPE e funcionou para absorver todo o oxigênio presente na embalagem secundária. O recipiente de embalagem principal, isto é, a seringa, contendo a formulação de morfina foi então colocado nessa embalagem de bolha alternativa.

[00116] As condições aceleradas de 40°C/RH de 75% por 6 meses foram avaliadas similarmente ao exemplo precedente. Para ambas as intensidades, o teor de morfina permaneceu estável com o passar do tempo e os resultados eram compatíveis com a especificação (90 a 110%). No entanto, com o sistema de embalagem secundária com uma configuração de absorvente de oxigênio, o perfil da impureza, e mais especificamente a impureza de pseudomorfina, foi melhorado consideravelmente. Para todos os grupos de ambas as intensidades, o resultado mais elevado do teor de impurezas total era muito baixo e permaneceu muito distante abaixo do limite da especificação (NMT 1,5%). O teor de pseudomorfina era muito baixo e até mesmo abaixo do limite de quantificação. Os resultados do teor de pseudomorfina pelo período de 6 meses de armazenagem em condições aceleradas são apresentados nas tabelas a seguir:

	2 mg/ml de Morfina em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Pseudomorfina				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Batelada 1	ND	0,05	0,03	0,04	0,04
Batelada 2	ND	0,05	0,03	0,04	0,03
Batelada 3	ND	0,04	0,01	0,02	0,01

	10 mg/ml de Morfina em Embalagem de Barreira ao Oxigênio -
--	---

	Teor de Pseudomorfina				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Batelada 1	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
Batelada 2	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02
Batelada 3	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03

[00117] Tal como mostrado acima, o teor de pseudomorfina também permaneceu distante abaixo do limite da especificação (NMT 0,2%). Os dados no exemplo mostraram que os resultados da estabilidade obtidos nos grupos acondicionados com o sistema de embalagem secundária com um absorvente de oxigênio mostram que a combinação da formulação com o tampão e sistemas de quelação, o processo de manufatura sob nitrogênio e a embalagem de barreira ao oxigênio com um absorvente de oxigênio asseguram uma boa preservação da formulação de morfina contra as reações de oxidação.

COMPARAÇÃO DA FORMULAÇÃO DE MORFINA NA EMBALAGEM DE BARREIRA AO OXIGÊNIO COM A EMBALAGEM PADRÃO

[00118] Em um outro estudo, a estabilidade da formulação de morfina de 2 mg/ml foi examinada na embalagem padrão (isto é, sem a embalagem secundária de barreira ao oxigênio e/ou absorvente de oxigênio) e na embalagem de barreira ao oxigênio (isto é, com a embalagem secundária de barreira ao oxigênio e absorvente de oxigênio) em condições ambientes (25°C/RH de 60%) e aceleradas (40°C/RH de 75%). As tabelas a seguir mostram que, em condições ambientes e aceleradas, o teor de pseudomorfina nas formulações de morfina com embalagem de barreira ao oxigênio era baixo e menor do que os limites da especificação, ao passo que as formulações de morfina com embalagem padrão tinham níveis inaceitáveis (0,2% ou maior) de pseudomorfina:

	2 mg/ml de Morfina em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Pseudomorfina
--	--

	Armazenagem a 25°C/RH de 60%						
	T0	T3 Meses	T6 Meses	T9 Meses	T12 Meses	T18 Meses	T24 Meses
Embalagem padrão	0	0,040	0,060	0,080	0,110	0,210	0,300
Embalagem de Barreira ao Oxigênio	0	0,020	0,024	0,030	0,033	N/A	0,032

	2 mg/ml de Morfina em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Pseudomorfina				
	Armazenagem a 40°C/RH de 75%				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Embalagem padrão	0,010	0,050	0,090	0,100	0,200
Embalagem de Barreira ao Oxigênio	0,010	0,040	0,020	0,030	0,030

[00119] A Figura 15 é uma representação gráfica dos resultados nas tabelas precedentes. A Figura 15 (topo) mostra a armazenagem da formulação de morfina de 2 mg/ml (MPH) nas embalagens padrão e de barreira ao oxigênio a condições ambientes (25°C/RH de 60%) por 24 meses. O gráfico mostra que a formulação de morfina de 2 mg/ml na embalagem padrão, quando armazenada em condições ambientes, atingiu níveis de impureza inaceitáveis de pseudomorfina em cerca de 18 meses. A Figura 15 (base) mostra a armazenagem da formulação de morfina de 2 mg/ml nas embalagens padrão e de barreira ao oxigênio em condições aceleradas (40°C/RH de 75%) por seis meses. No final do período de seis meses em condições aceleradas, as formulações de morfina na embalagem padrão atingiram o limite da especificação para a pseudomorfina. As formulações de morfina na embalagem de barreira ao oxigênio armazenadas em condições ambientes e aceleradas eram estáveis e tinham níveis de pseudomorfina bem abaixo dos limites da especificação.

Exemplo 9: Comparação da Estabilidade da Formulação de Morfina do Exemplo 7 na Embalagem de Barreira ao Oxigênio com

Produtos de Formulação de Morfina Comercializados de Intensidades Iguais

[00120] Formulações de morfina de 2 mg/ml, 5 mg/ml e 10 mg/ml foram preparadas de acordo com o Exemplo 7 e carregadas em seringa de vidro de 1,25 ml (HipakTm) com um bupão e colocadas no sistema de embalagem secundária com um absorvente de oxigênio tal como descrito no Exemplo 8. A estabilidade foi comparada com os produtos de formulação de morfina comercializados de intensidades iguais. As condições dos testes e os resultados são resumidos na tabela a seguir:

Testes analíticos	Nome do produto	Produto de morfina no mercado 2 mg/ml	Formulação de morfina do Exemplo 7 com barreira a O ₂	Produto de morfina no mercado 5 mg/ml	Formulação de morfina do Exemplo 7 com barreira a O ₂	Produto de morfina no mercado 10 mg/ml	Formulação de morfina do Exemplo 7 com barreira a O ₂
	Ponto de teste no tempo e condição	Testado a 17 min. em condições ambientes	Testado a 6 min. a 40°C/RH de 75%	Testado a 2 min. depois do término. Condições ambiente	Testado a 6 min. a 40°C/RH de 75%	Testado a 13 min. em condições ambientes	Testado a 6 min. a 40°C/RH de 75%
	Data de término	24 min. a 20°C-25°C	24 min. a 20°C-25°C (proposto)	24 min. a 20°C-25°C	24 min. a 20°C-25°C (proposto)	24 min. a 20°C-25°C	24 min. a 20°C-25°C (proposto)
Ensaio de morfina (%)	90% a 100%	101%	101%	101%	100%	104%	100%
Total de impurezas (%)	NMT 1,0%	1,7%	0,0%	0,7%	0,1%	1,1%	0,0%
Impureza de codeína	NMT 0,2%	0,06%	0,05%	0,06%	0,04%	0,07%	0,05%
pseudomorfina	NMT 0,2%	ND	0,04%	0,23%	0,03%	ND	0,03%
Impureza de oripavina	NMT 0,2%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza de 10-hidroxi morfina	NMT 0,2%	0,15%	0,04%	0,04%	0,06%	0,08%	0,03%
Impureza de	NMT 0,2%	ND	ND	ND	0,05%	ND	ND
Impureza de	NMT 0,2%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza de	NMT 0,2%	ND	ND	0,07%	ND	ND	ND
Impureza de	NMT 0,2%	ND	-	ND	-	ND	ND

Testes analíticos	Nome do produto	Produto de morfina no mercado 2 mg/ml	Formulação de morfina do Exemplo 7 com barreira a O ₂	Produto de morfina no mercado 5 mg/ml	Formulação de morfina do Exemplo 7 com barreira a O ₂	Produto de morfina no mercado 10 mg/ml	Formulação de morfina do Exemplo 7 com barreira a O ₂
	Ponto de teste no tempo e condição	Testado a 17 min. em condições ambientes	Testado a 6 min. a 40°C/RH de 75%	Testado a 2 min. depois do término. Condições ambiente	Testado a 6 min. a 40°C/RH de 75%	Testado a 13 min. em condições ambientes	Testado a 6 min. a 40°C/RH de 75%
	Data de término	24 min. a 20°C-25°C	24 min. a 20°C-25°C (proposto)	24 min. a 20°C-25°C	24 min. a 20°C-25°C (proposto)	24 min. a 20°C-25°C	24 min. a 20°C-25°C (proposto)
Impureza desconhecida	NMT 0,2%	RRT (%) 0,096 (0,38%) 0,144 (0,12%) 0,165 (0,38%) 0,182 (0,08%) 0,213 (0,05%) 0,284 (0,15%) 0,391 (0,24%) 0,434 (0,08%)	RRT (%) 0,16 (0,02%)	RRT (%) 0,120 (0,21%) 1,102 (0,06%)	RRT (%) 0,16 (0,03%)	RRT (%) 0,097 (0,10%) 0,144 (0,15%) 0,166 (0,19%) 0,185 (0,10%) 0,284 (0,16%) 0,394 (0,22%)	RRT (%) 0,16 (0,02%)

[00121] Tal como mostrado acima, as formulações de morfina do Exemplo 7 no sistema de embalagem secundária com um absorvente de oxigênio tinham uma estabilidade muito melhor do que os produtos de morfina comercializados de intensidades comparáveis mesmo quando os produtos de morfina comercializados foram armazenados em condições ambientes, ao passo que as formulações de morfina do Exemplo 7 foram armazenadas em condições aceleradas (40°C/RH de 75%). O ensaio da estabilidade mostra que todos os produtos de morfina comercializados estavam fora dos limites da especificação para ou a impureza total e/ou uma particular, ao passo que as formulações de morfina do Exemplo 7 estavam completamente dentro da especificação. O produto de morfina comercializado a 2 mg/ml apresentou um nível elevado de impurezas totais (1,7%) e ficou fora da especificação (de acordo com a orientação ICH Q3B) para duas impurezas desconhecidas; outras impurezas desconhecidas foram encontradas significativamente em mais de 0,1%. O produto de morfina comercializado a 5 mg/ml mostrou níveis de pseudomorfina inaceitáveis e níveis de impureza desconhecidos. Finalmente, o produto de morfina comercializado a 10 mg/ml, analisado a cerca de metade da sua vida útil, tinha um nível de impureza total elevado e até 6 impurezas desconhecidas, 4 das quais são muito próximas de ou que podiam ser arredondadas para 0,2%; isto indica que esse produto provavelmente irá satisfazer os critérios de aceitação de estabilidade depois de dois anos. Os resultados neste exemplo demonstram a pureza e a estabilidade aumentadas das formulações de morfina exemplificadoras descritas no presente documento com o sistema de embalagem secundária com absorvente de oxigênio.

Exemplo 10: Estudos de Estabilidade Adicionais com Vários Fár-

macos Sensíveis ao Oxigênio em Embalagens Padrão e de Barreira ao Oxigênio

[00122] Os estudos de estabilidade adicionais foram realizados para a formulação de hidromorfona e prometazina similar ao padrão de morfina versus o estudo da embalagem de barreira ao oxigênio no Exemplo 8.

HIDROMORFONA

[00123] A estabilidade de formulações de hidromorfona de 1 mg/ml e 10 mg/ml foi examinada na embalagem padrão (isto é, sem embalagem secundária de barreira ao oxigênio e/ou absorvente de oxigênio) e na embalagem de barreira ao oxigênio (isto é, com embalagem secundária de barreira ao oxigênio e absorvente de oxigênio) em condições ambientes (25°C/RH de 60%) por 24 meses e aceleradas (40°C/RH de 75%) por seis meses.

[00124] Em condições ambientais, nenhuma diferença significativa no teor de impureza foi observada para as formulações de hidromorfona de 1 mg/ml na embalagem padrão ou na embalagem de barreira ao oxigênio. No entanto, em condições aceleradas, ambas as formulações de 1 mg/ml e de 10 mg/ml exibiram uma impureza desconhecida a RRT 0,72 que excedeu ou ficou próxima dos limites da especificação:

	1 mg/ml de Hidromorfona em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Pseudomorfina Armazenagem a 40°C/RH de 75%				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Embalagem padrão	0	N/A	N/A	0,090	0,240
Embalagem de Barreira ao Oxigênio	0	N/A	N/A	0,080	0,070

	10 mg/ml de Hidromorfona em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Pseudomorfina Armazenagem a 40°C/RH de 75%				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Embalagem padrão	0	N/A	N/A	0,080	0,190

Embalagem de Barreira ao Oxigênio	0	N/A	N/A	0,040	0,030
-----------------------------------	---	-----	-----	-------	-------

[00125] A Figura 16 é uma representação gráfica dos resultados na tabela precedente. A Figura 16 (topo) mostra a armazenagem de formulação de hidromorfona (HYD) de 1 mg/ml nas embalagens padrão e de barreira ao oxigênio em condições aceleradas (40°C/RH de 75%) por seis meses. O gráfico mostra que a formulação de hidromorfona de 1 mg/ml na embalagem padrão tinha uma impureza desconhecida inaceitável (RRT 0,72) no final do período de armazenagem de seis meses. A Figura 16 mostra a armazenagem (base) de formulações de hidromorfona de 10 mg/ml nas embalagens padrão e de barreira ao oxigênio em condições aceleradas (40°C/RH de 75%) por seis meses. No final do período de seis meses em condições aceleradas, as formulações de hidromorfona na embalagem padrão estavam muito próximas do limite da especificação para a impureza desconhecida (RRT 0,72). As formulações de hidromorfona de 1 mg/ml e 10 mg/ml na embalagem de barreira da oxigênio eram estáveis com níveis de impureza estáveis e abaixo dos limites da especificação.

PROMETAZINA

[00126] A estabilidade das formulações de prometazina de 25 mg/ml foi examinada na embalagem padrão (isto é, sem a embalagem secundária de barreira ao oxigênio e/ou absorvente de oxigênio) e na embalagem de barreira ao oxigênio (isto é, com a embalagem secundária de barreira ao oxigênio e absorvente de oxigênio) em condições ambientes (25°C/RH de 60%) por 24 meses e aceleradas (40°C/RJ+H de 75%) por seis meses.

[00127] As tabelas a seguir mostram que, em ambas as condições ambiente e acelerada, o teor de impureza de sulfóxido nas formulações de prometazina com a embalagem de barreira ao oxigênio esta-

vam sob os limites da especificação, ao passo que as formulações de prometazina com a embalagem padrão apresentaram rapidamente níveis inaceitáveis (0,2% ou maior) de impureza de sulfóxido:

	25 mg/ml de Prometazina em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Sulfóxido						
	Armazenagem a 25°C/RH de 60%						
	T0	T3 Meses	T6 Meses	T9 Meses	T12 Meses	T18 Meses	T24 Meses
Embalagem padrão	0,17	0,67	1,21	N/A	1,55	0,21	0,30
Embalagem de Barreira ao Oxigênio	0,12	0,17	0,17	N/A	0,13	N/A	0,032

	25 mg/ml de Prometazina em Embalagem de Barreira ao Oxigênio - Teor de Sulfóxido				
	Armazenagem a 40°C/RH de 75%				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Embalagem padrão	0,173	0,451	N/A	0,854	1,46
Embalagem de Barreira ao Oxigênio	0,12	0,177	0,114	0,104	0,12

[00128] A Figura gráfica dos resultados na tabela precedente. A Figura 17 (topo) mostra uma armazenagem da formulação de prometazina (PRZ) de 25 mg/ml nas embalagens padrão e de barreira ao oxigênio em condições ambientes (25°C/RH de 60%) por doze meses. O gráfico mostra que a formulação de prometazina na embalagem padrão tinha níveis inaceitáveis de sulfóxido pelo ponto de ensaio de três meses que continuou a aumentar até o final do período de armazenagem. A formulação de prometazina na embalagem de barreira ao oxigênio tinha níveis de impureza de sulfóxido sob os limites da especificação. A Figura 17 mostra a armazenagem (base) de formulações de prometazina de 25 mg/ml nas embalagens padrão e de barreira ao oxigênio em condições aceleradas (40°C/RH de 75%) por seis meses. No ponto de ensaio de um mês, as formulações de prometazina na

embalagem padrão já excederam o limite da especificação para o sulfóxido. As formulações de prometazina na embalagem de barreira ao oxigênio eram estáveis com os níveis de impureza de sulfóxido estáveis e abaixo dos limites da especificação.

[00129] Embora as modalidades preferidas da presente invenção tenham sido mostradas e descritas no presente documento, será óbvio aos elementos versados na técnica que tais modalidades são fornecidas apenas a título de exemplo. Numerosas variações, mudanças e substituições irão ocorrer agora aos elementos versados na técnica sem desviar da invenção. Deve ser compreendido que várias alternativas às modalidades da invenção descritas no presente documento podem ser empregadas na prática da invenção. Pretende-se que as reivindicações a seguir definam o âmbito da invenção e que os métodos e as estruturas dentro do âmbito dessas reivindicações e seus equivalentes sejam cobertos pelas mesmas.

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de embalagem farmacêutica para um fármaco sensível ao oxigênio injetável, o sistema de embalagem compreendendo:

(i) uma seringa (3) carregada sob condições inertes com um fármaco sensível ao oxigênio injetável,

(ii) uma embalagem de bolha de barreira para oxigênio hermeticamente vedada que abriga a seringa (3), e (iii) um absorvente de oxigênio (2), **CARACTERIZADO** pelo fato de que a seringa (3) compreende uma tampa de ponta permeável ao oxigênio, e a embalagem da bolha compreendendo uma rede inferior de múltiplas camadas (1) compreendendo etileno/álcool vinílico (EVOH) e uma tampa de rede superior de múltiplas camadas (4) compreendendo uma folha de alumínio ou EVOH;

em que o absorvente de oxigênio (2) reduz o nível de oxigênio presente a partir do momento de montagem da embalagem de zero por cento de um a três dias na embalagem de bolha e de um a três meses na seringa (3); e

em que o fármaco sensível ao oxigênio injetável é selecionado do grupo que consiste em morfina, hidromorfona, prometazina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, estrogênio esterificado, efedrina, pseudoefedrina, acetaminofeno, ibuprofeno, danofloxacina, eritromicina, penicilina, ciclosporina, metildopato, cetirizina, diltiazem, verapamil, mexiletina, clorotiazida, carbamazepina, selegilina, oxibutinina, vitamina A, vitamina B, vitamina C, L-cisteína e L-triptofano.

2. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a seringa (3) é de plástico ou vidro.

3. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a embalagem de

bolha é uma bolha formada ou moldada a frio à base de alumínio.

4. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o absorvente de oxigênio (2) é colocado dentro da embalagem de bolha.

5. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o absorvente de oxigênio (2) é uma vasilha.

6. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o absorvente de oxigênio (2) tem uma capacidade de absorver 30 cm³ de oxigênio a 1 atm.

7. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o absorvente de oxigênio (2) é à base de ferro.

8. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o absorvente de oxigênio (2) reduz o nível de oxigênio na embalagem de bolha a partir do momento de montagem da embalagem de zero por cento de um dia.

9. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o absorvente de oxigênio (2) reduz o nível de oxigênio na seringa (3) a partir do momento de montagem da embalagem de zero por cento de um mês.

10. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a embalagem de bolha é uma bolha termoformada.

11. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o absorvente de oxigênio (2) é selecionado do grupo que consiste em compostos de ferro reduzidos, catecol, ácido ascórbico e os análogos dos mesmos,

ligantes metálicos, hidrocarbonetos insaturados e poliamidas.

12. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o fármaco sensível ao oxigênio injetável é a morfina.

13. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o fármaco sensível ao oxigênio injetável é a hidromorfona.

14. Sistema de embalagem farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, **CHARACTERIZADO** pelo fato de que o fármaco sensível ao oxigênio injetável é a prometazina.

FIG. 1

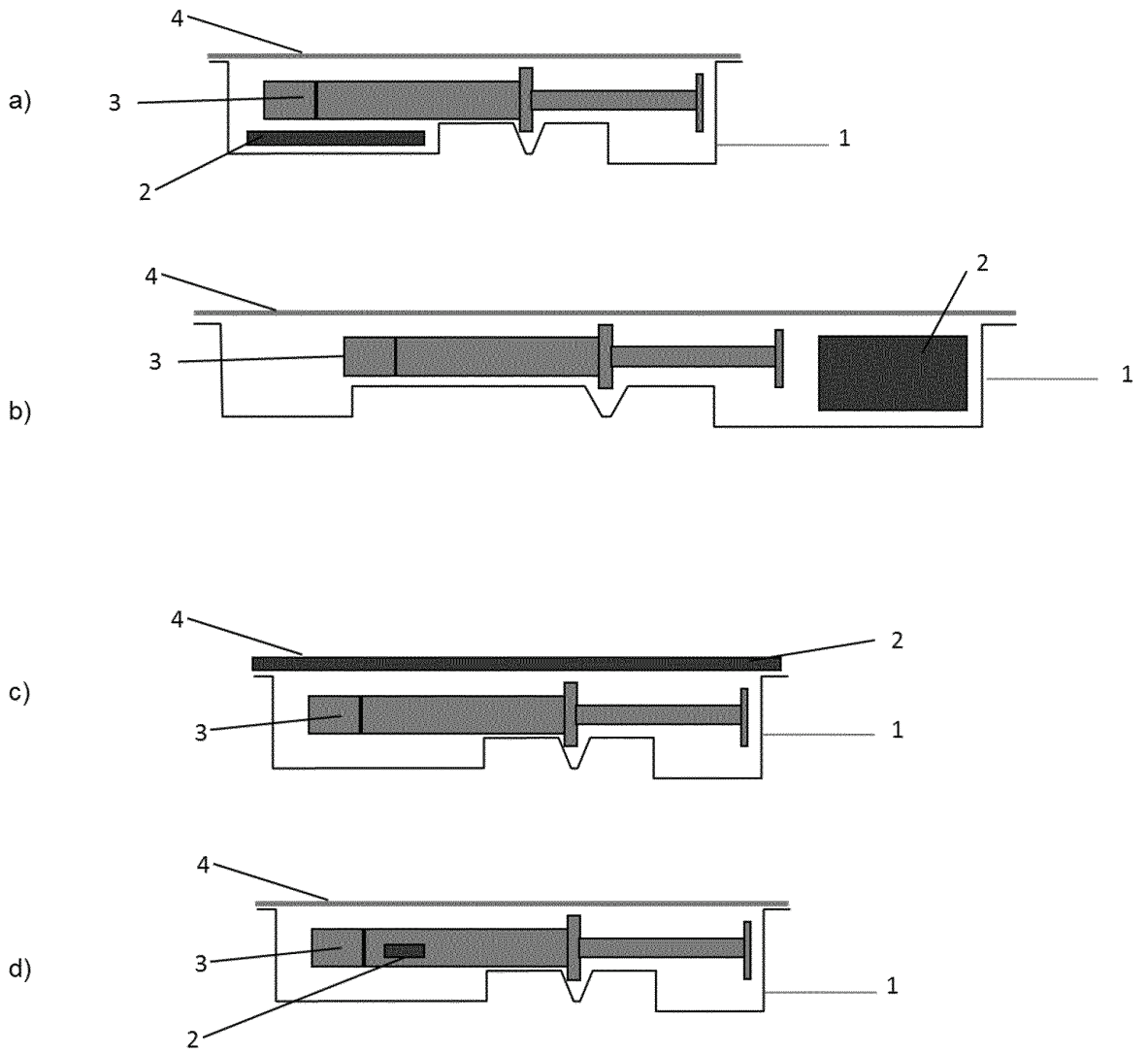


FIG. 2

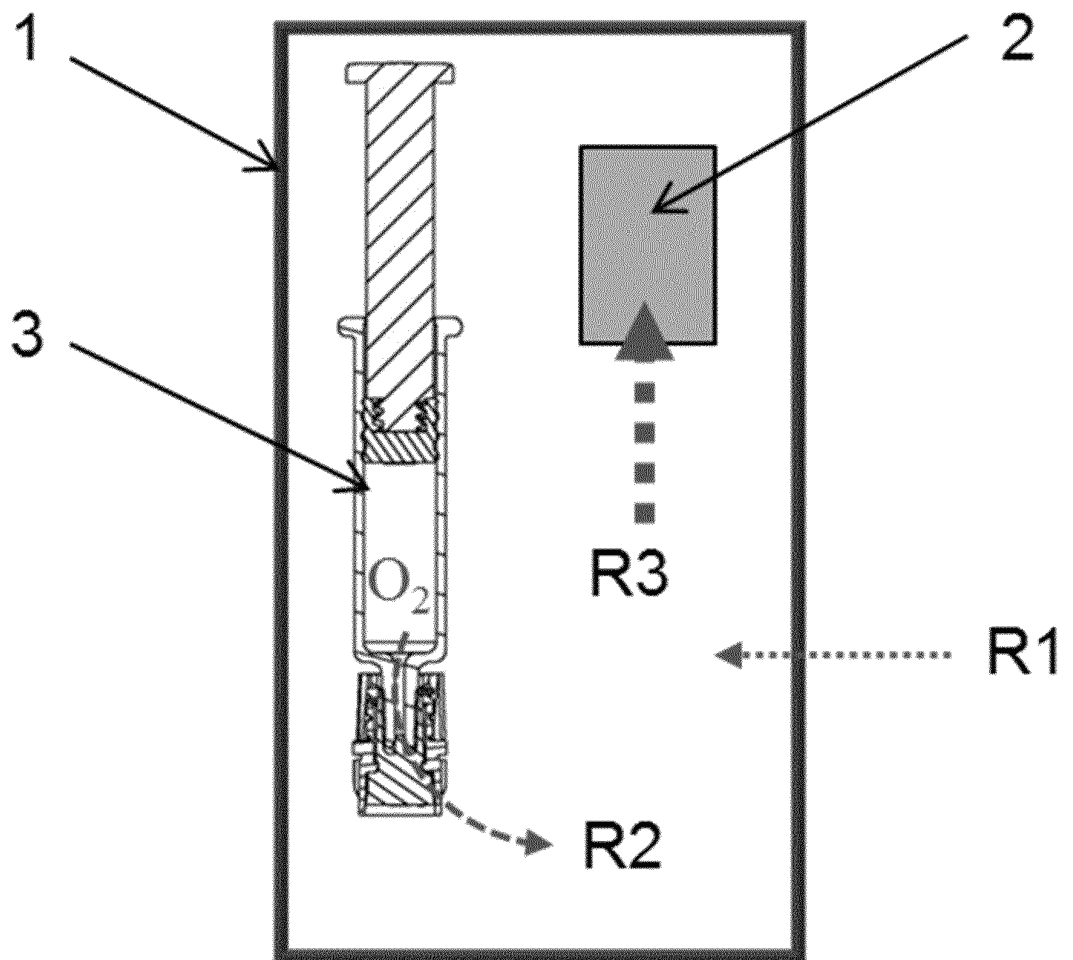


FIG. 3

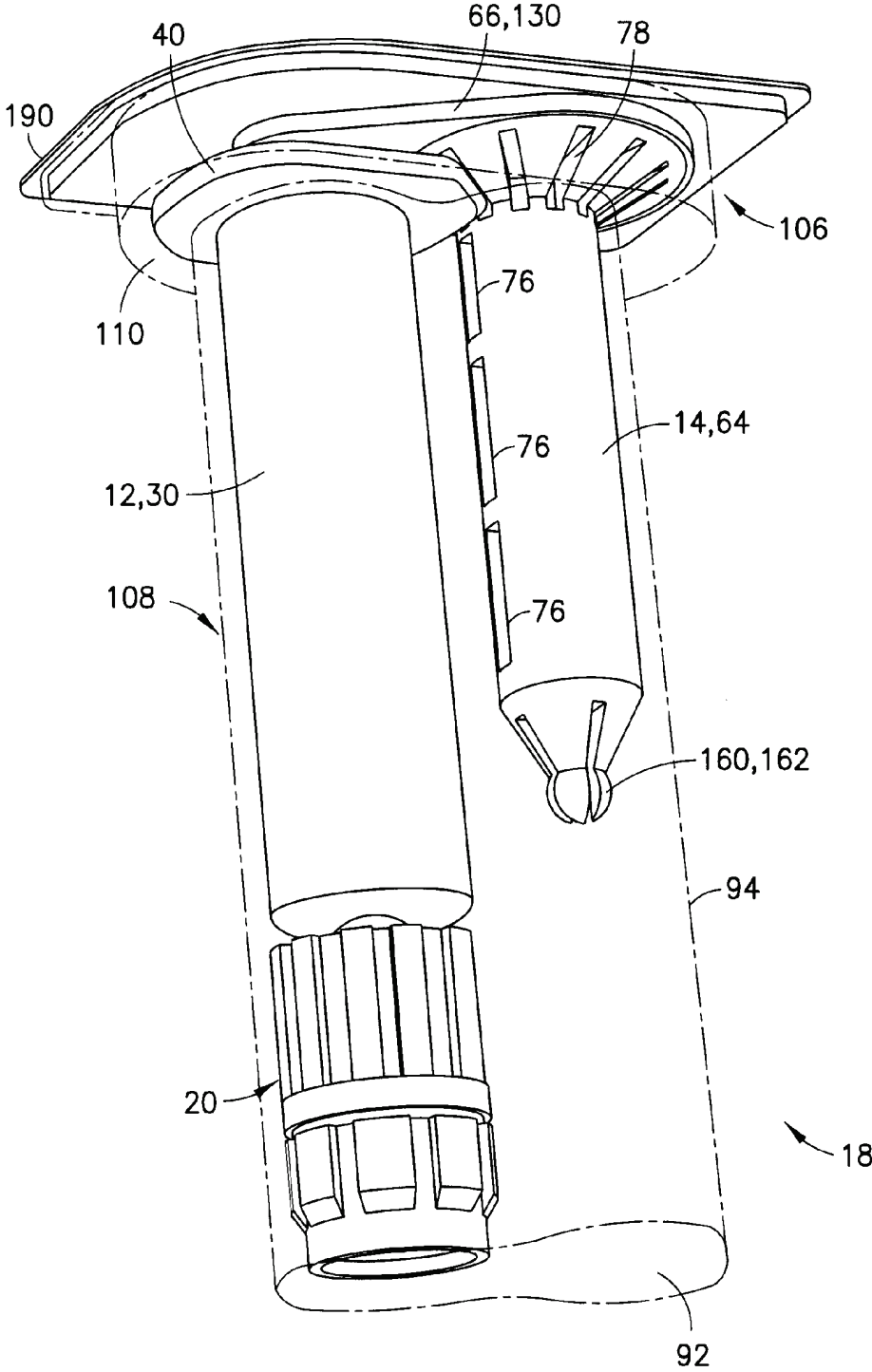


FIG. 4

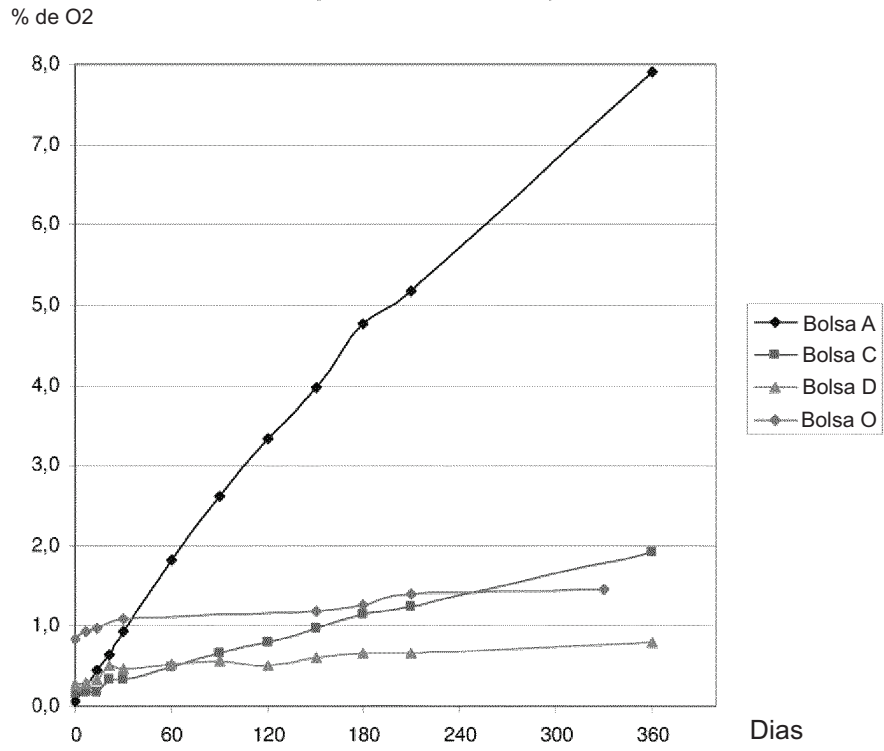


FIG. 5

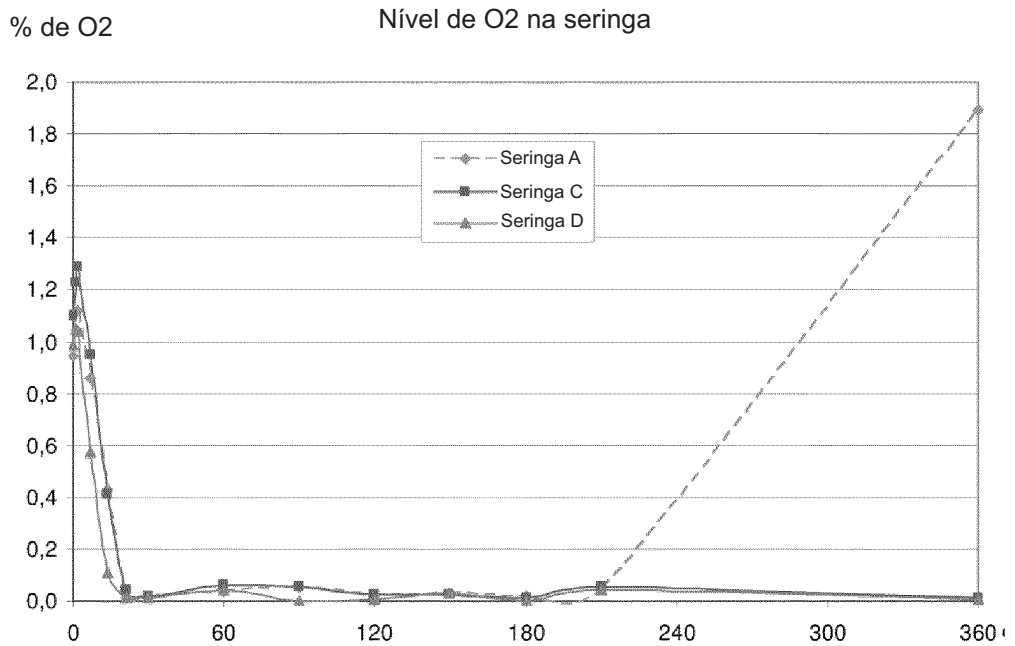


FIG. 6

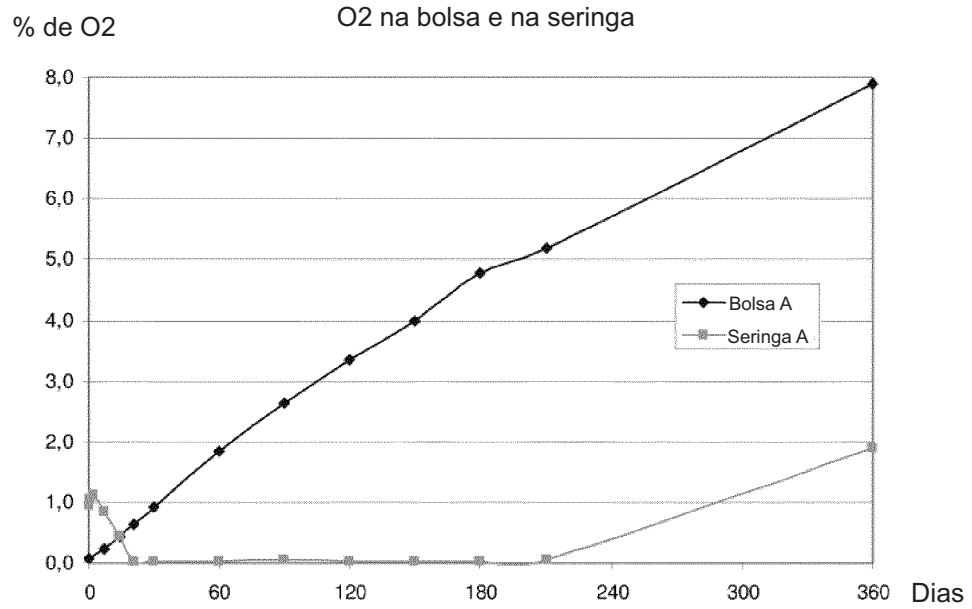
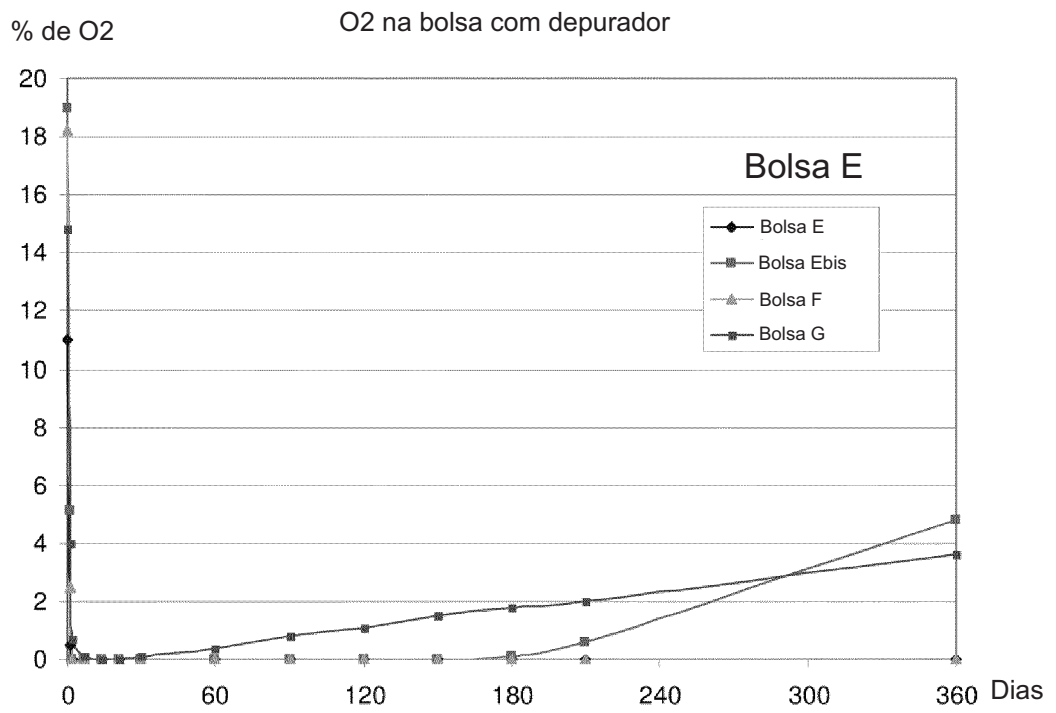


FIG. 7



6/12

FIG. 8

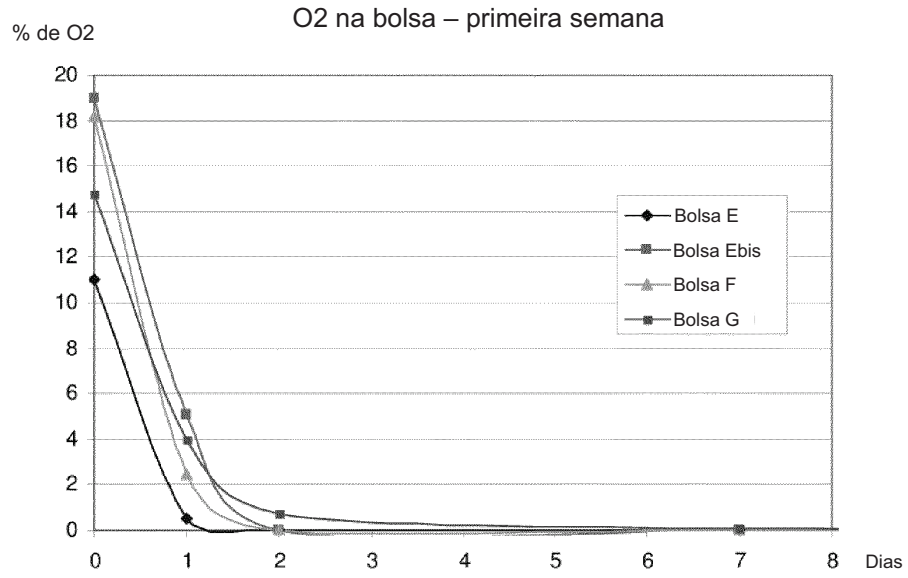


FIG. 9

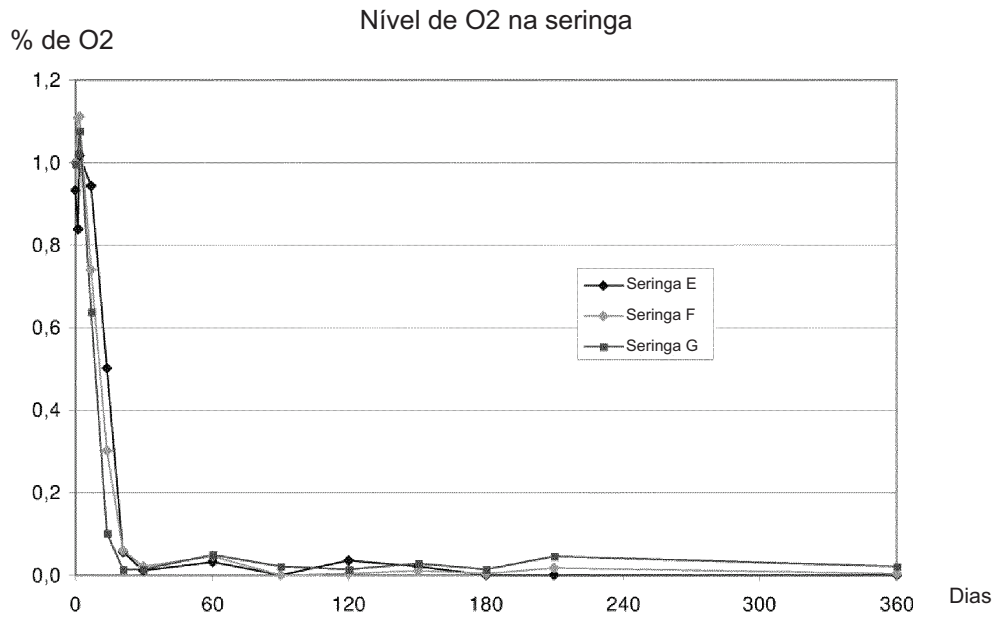


FIG. 10

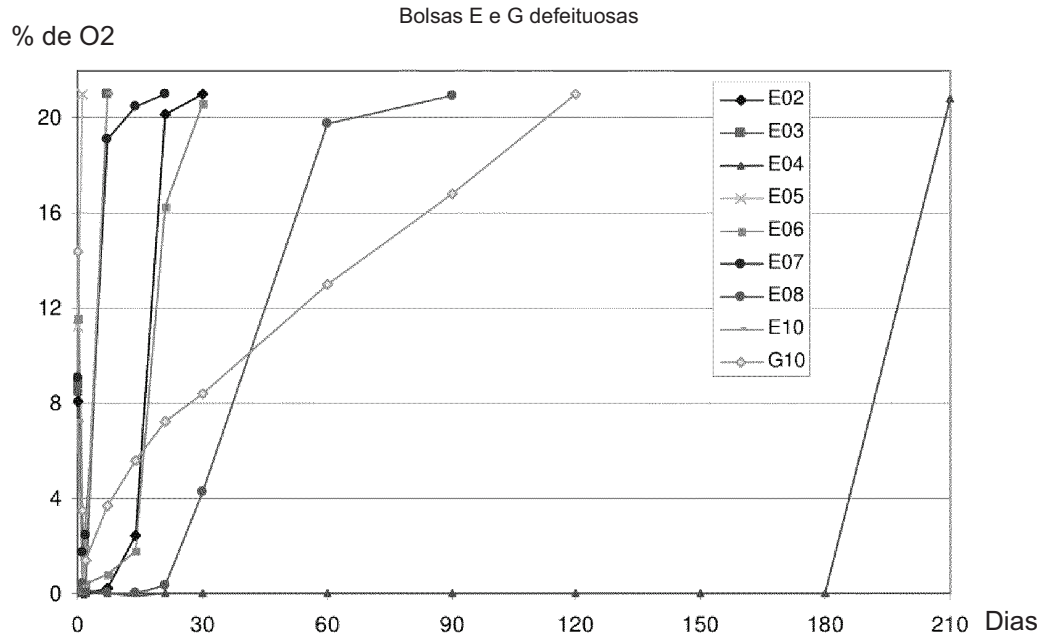


FIG. 11

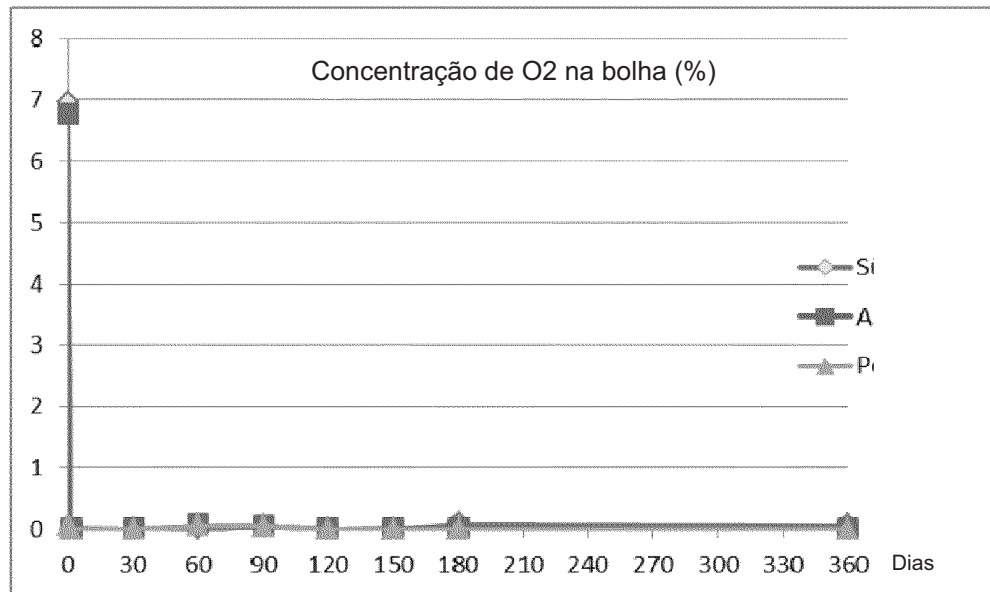


FIG. 12

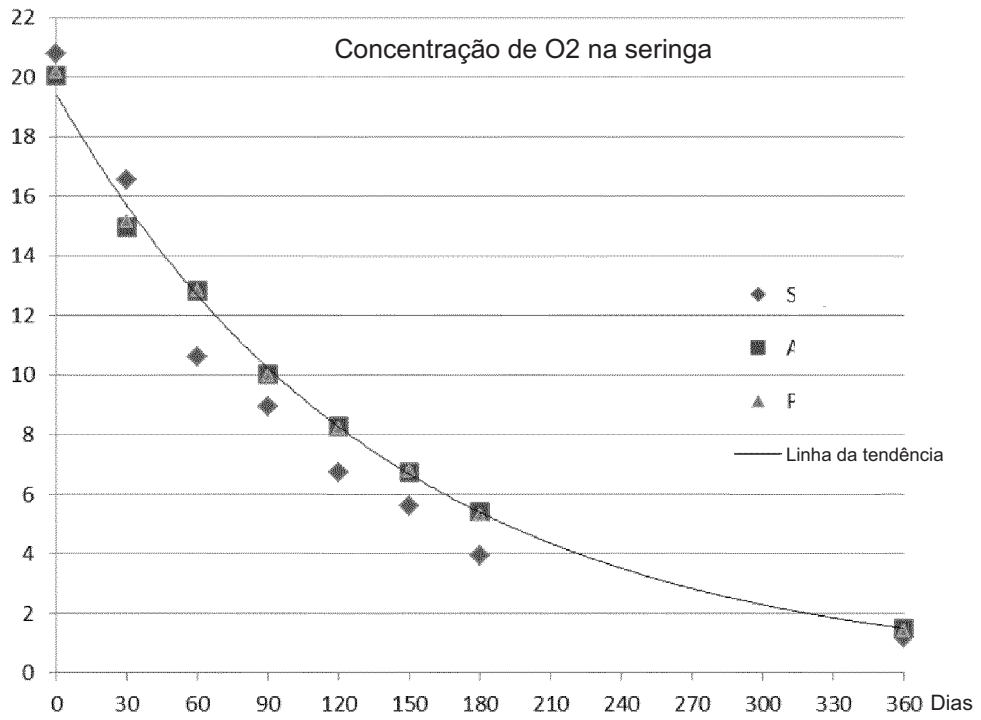


FIG. 13

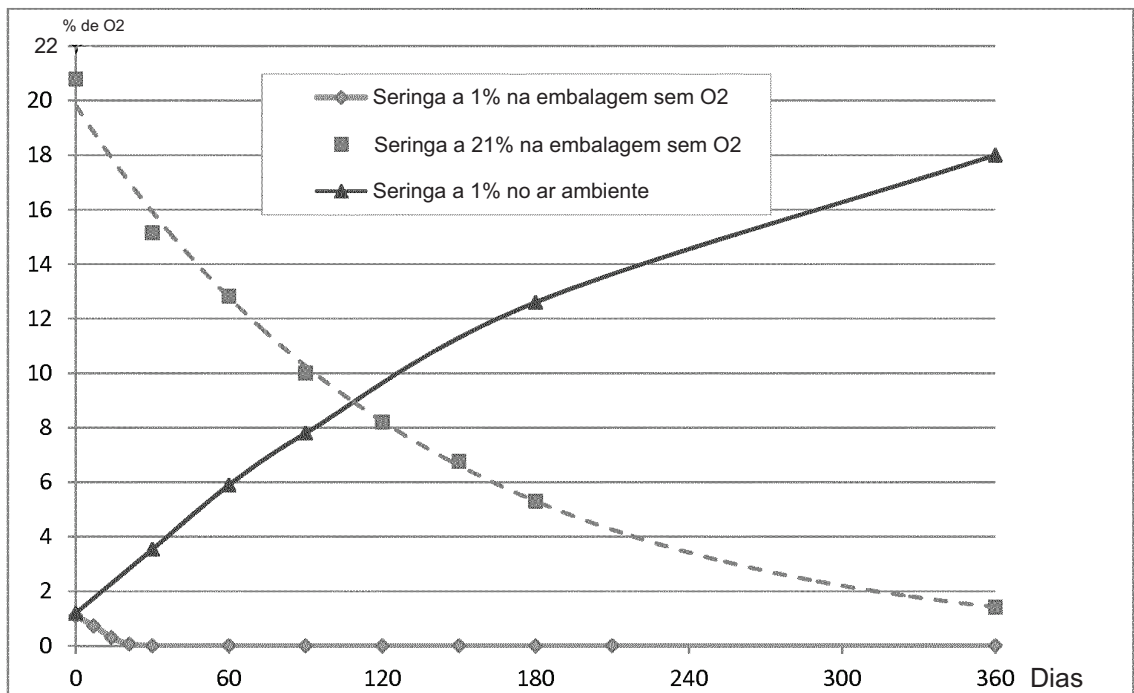


FIG. 14

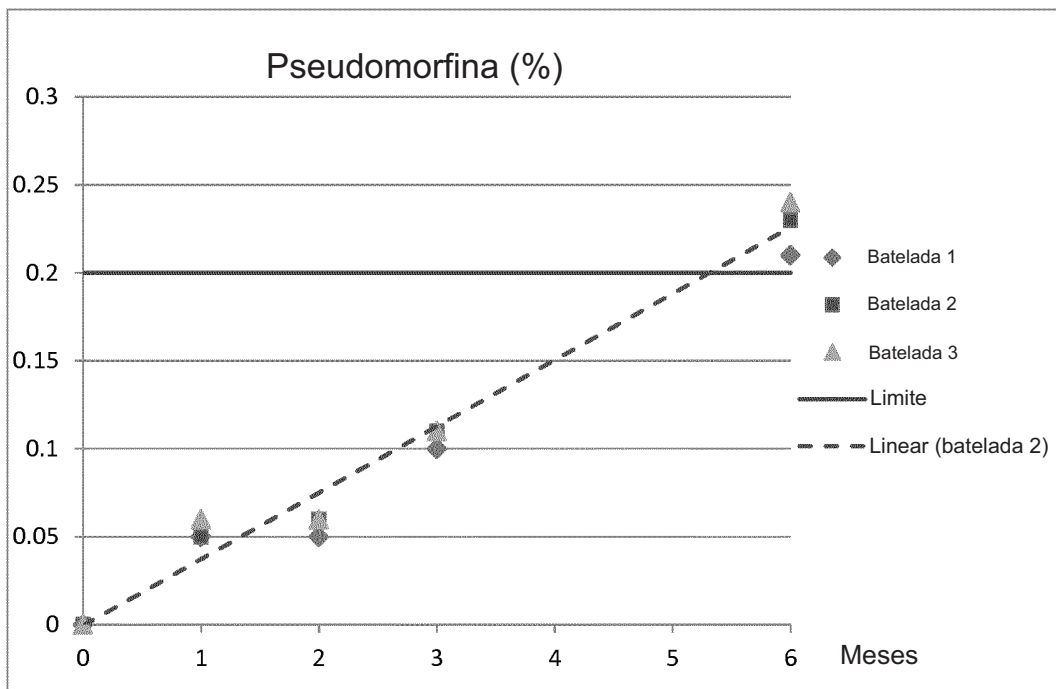


FIG. 15

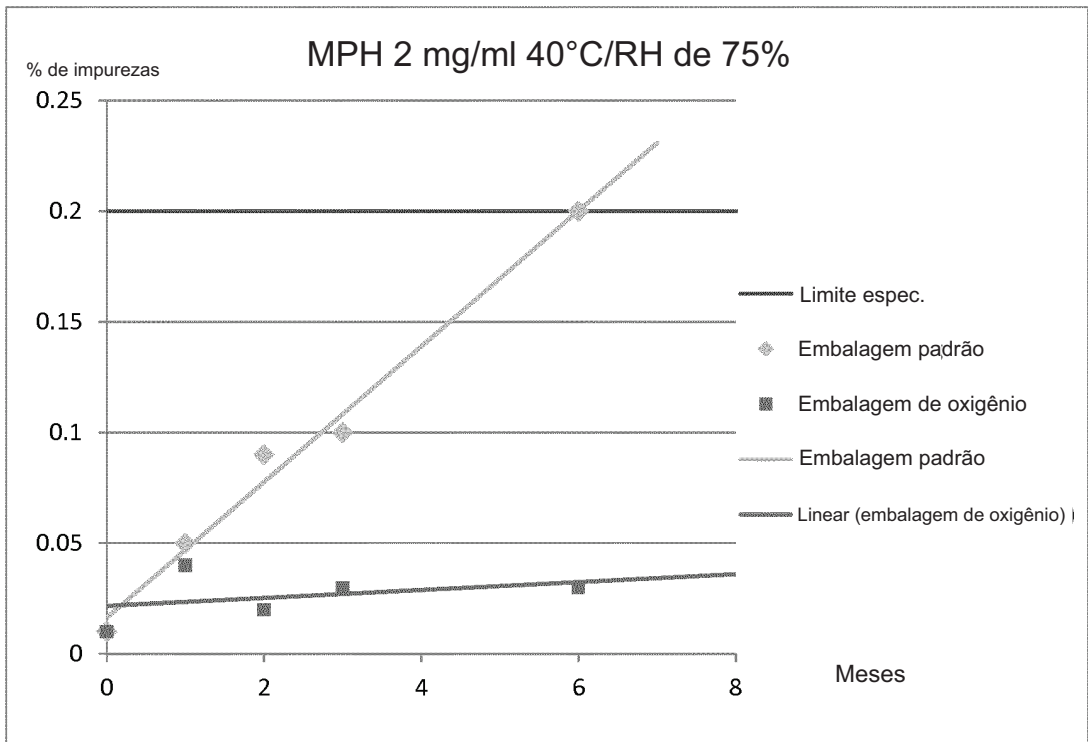
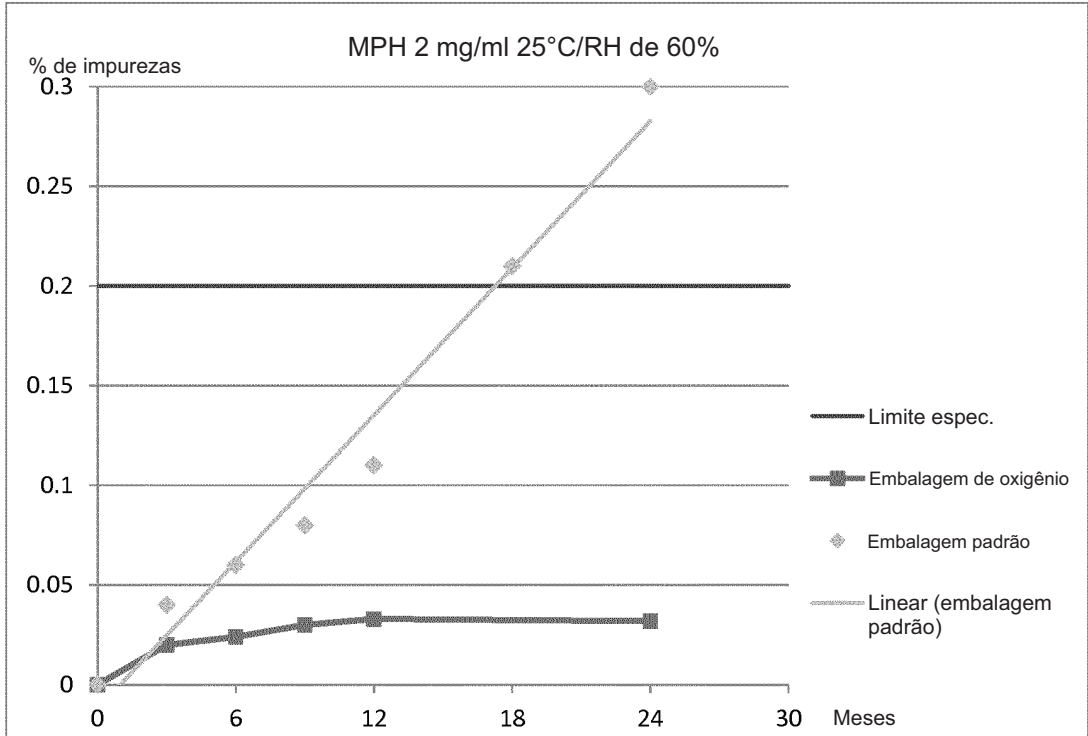


FIG. 16

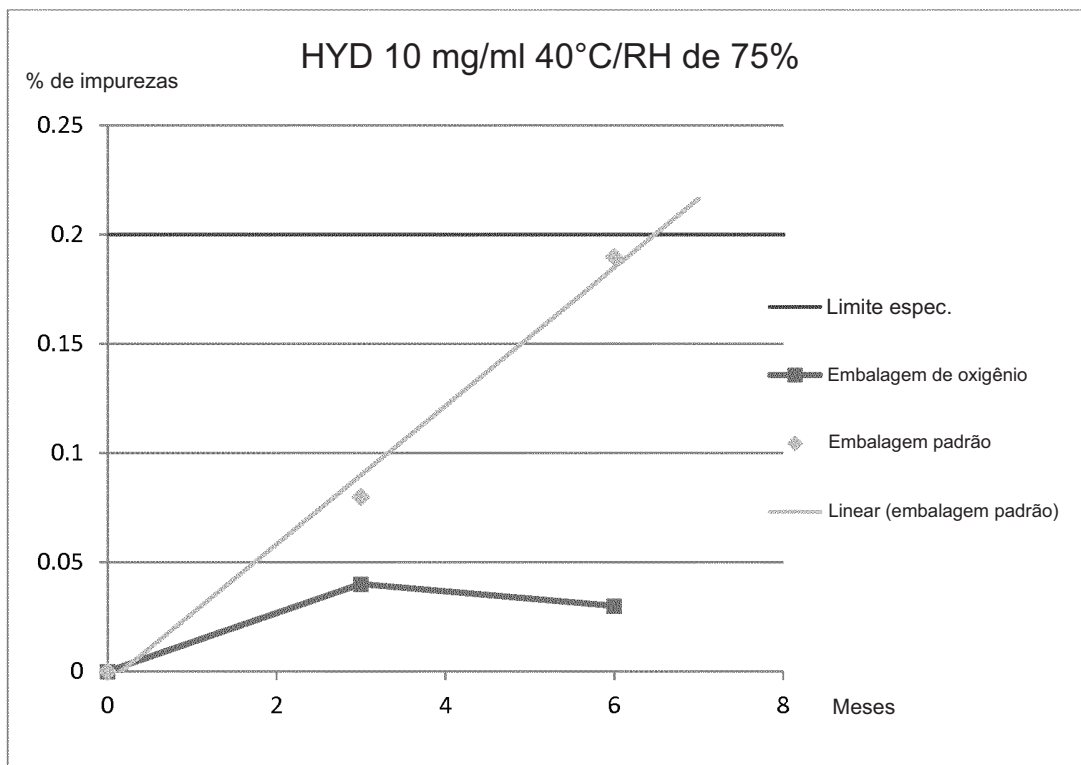
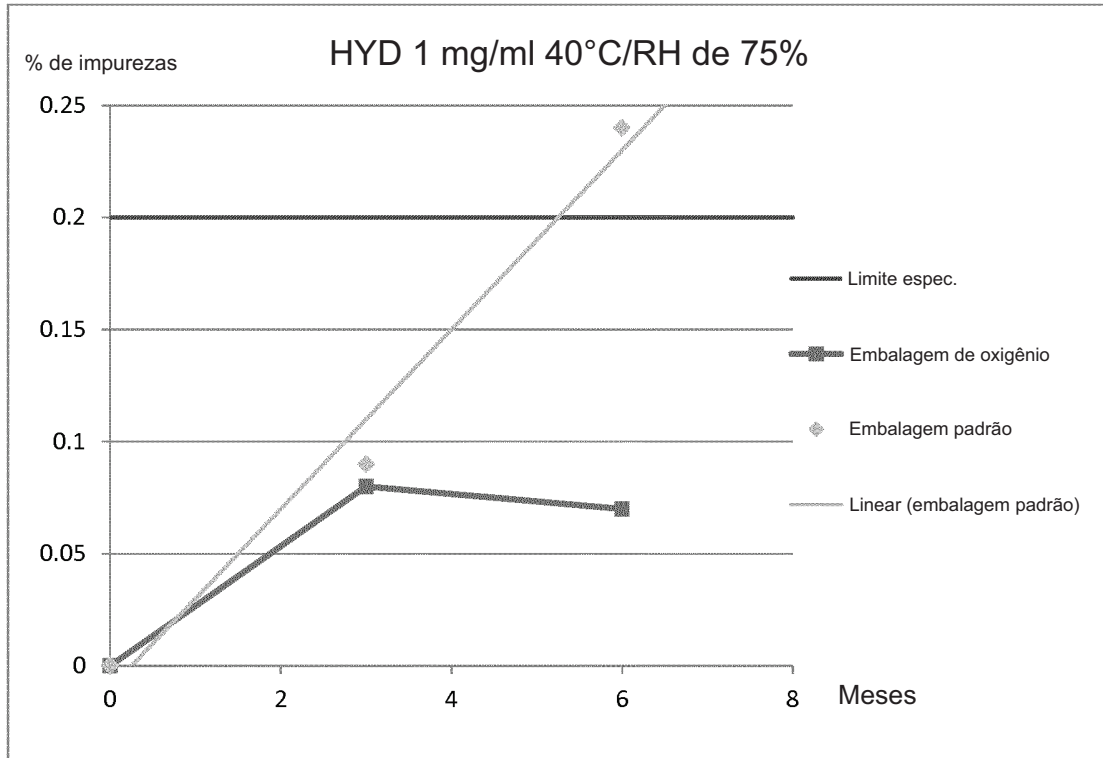


FIG. 17

