

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 158**

51 Int. Cl.:

**A61M 5/00** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 31/5415** (2006.01)  
**B65D 65/40** (2006.01)  
**A61B 50/30** (2006.01)  
**B65D 75/36** (2006.01)  
**B65D 81/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/EP2014/054834**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140097**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14709937 (8)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2968729**

54 Título: **Sistema de envasado para fármacos sensibles al oxígeno**

30 Prioridad:

**14.03.2013 US 201361785158 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**02.01.2019**

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GMBH**  
**(100.0%)**  
**Else-Kröner-Strasse 1**  
**61352 Bad Homburg, DE**

72 Inventor/es:

**DEVOUASSOUX, THOMAS;**  
**FORAT, ERIC y**  
**PROCTOR, JAMES KENNETH**

74 Agente/Representante:

**RIZZO , Sergio**

ES 2 695 158 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Sistema de envasado para fármacos sensibles al oxígeno

## ESTADO DE LA TÉCNICA

5 [0001] La sensibilidad al oxígeno en los fármacos y las formulaciones de los mismos constituye una gran preocupación en el desarrollo farmacéutico. A menudo, el fármaco o la formulación sensibles al oxígeno requieren excipientes, envases y/o etapas de elaboración adicionales para conseguir mejorar la estabilidad y prevenir la degradación. Los enfoques químicos, tales como el control del pH, la adición de un antioxidante y el control de los componentes, son considerados en primer lugar como un medio para mejorar la estabilidad de las soluciones sensibles al oxígeno. Un aspecto negativo de los enfoques químicos es la complejidad añadida a la formulación, así como la investigación adicional que se necesita en relación con la identidad, compatibilidad y toxicidad de los excipientes adecuados. En el sector farmacéutico, también es corriente la utilización de la gasificación de nitrógeno de una solución y la inertización con nitrógeno de un recipiente durante y/o después de la carga de un fármaco. Sin embargo, este proceso presenta una eficacia limitada y produce un nivel de oxígeno residual de un porcentaje bajo. Con este proceso de elaboración y carga estándar, el periodo de validez de los productos sensibles al oxígeno se reduce, por lo general, a normalmente unos seis meses en comparación con los fármacos que no son sensibles al oxígeno.

## SUMARIO DE LA INVENCION

20 [0002] En la presente memoria, se da a conocer un sistema de envasado farmacéutico para un fármaco sensible al oxígeno inyectable. En un aspecto, el sistema de envasado farmacéutico comprende un recipiente de envase primario, que comprende un fármaco sensible al oxígeno, en el que el recipiente de envase primario tiene un componente permeable al oxígeno y en el que el recipiente de envase primario está envasado en condiciones inertes, un envase secundario cerrado herméticamente que envuelve el recipiente de envase primario, en donde el envase secundario presenta una permeabilidad muy baja al oxígeno, y un absorbente de oxígeno, en donde el absorbente de oxígeno elimina el oxígeno presente en el momento de montar el envase hasta un 60 %, hasta un 70 %, hasta un 80 %, hasta un 90 % o hasta un 100 % al día en el envase secundario y hasta un 60 %, hasta un 70 %, hasta un 80 %, hasta un 90 % o hasta un 100 % al mes en el recipiente de envase primario.

30 [0003] En algunos modos de realización del sistema de envasado farmacéutico, el recipiente de envase primario es una jeringa, cartucho, vial o recipiente de almacenamiento de un fármaco. En algunos casos, el recipiente de envase primario es una jeringa. En algunos modos de realización, el recipiente de envase primario es de plástico o de vidrio. En algunos casos, el recipiente de envase primario es de vidrio. En algunos modos de realización, el componente permeable al oxígeno es una tapa permeable al oxígeno. En algunos modos de realización, el componente permeable al oxígeno es de goma o de plástico. En algunos modos de realización, el componente permeable al oxígeno es una tapa de goma.

35 [0004] En algunos modos de realización del sistema de envasado farmacéutico, el envase secundario es un envase con bolsa o en blíster. En algunos modos de realización, el envase secundario comprende un material de barrera para el oxígeno que se selecciona del grupo consistente en polietileno de alta densidad (PEAD), copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH, por sus siglas en inglés), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET, por sus siglas en inglés), naftalato de polietileno (PEN, por sus siglas en inglés) y poliamida (PA), película metalizada, papel de aluminio, películas recubiertas de óxido y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el material de barrera al oxígeno es EVOH. En algunos modos de realización, el material del envase secundario comprende un film superior e inferior. En algunos casos, el film inferior es un blíster termoformado. En algunos casos, el blíster termoformado comprende EVOH. En algunos casos, el film superior es papel de aluminio o una capa de EVOH.

45 [0005] En algunos modos de realización del sistema de envasado farmacéutico, el absorbente de oxígeno está situado en el interior del envase secundario. En algunos casos, el absorbente de oxígeno es una bolsita, sobre, cánula, cápsula, etiqueta, adhesivo, tira, parche, cartucho o contenedor. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno se incorpora en el material del envase secundario. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno es un recubrimiento o capa que forra el envase secundario. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno se selecciona del grupo consistente en compuestos de hierro reducido, catecol, ácido ascórbico y derivados de los mismos, ligandos metálicos, hidrocarburos no saturados y poliamidas. En algunos casos, el absorbente de oxígeno es un compuesto de hierro reducido.

55 [0006] En algunos modos de realización del sistema de envasado farmacéutico, el absorbente de oxígeno reduce el nivel de oxígeno desde el momento de montaje del envase hasta aproximadamente el cero por ciento en alrededor de uno a siete días, o de uno a tres días en el envase secundario y en alrededor de uno a seis meses o de uno a tres meses en el recipiente de envase primario. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el nivel de oxígeno desde el momento de montaje del envase hasta aproximadamente el cero por ciento en alrededor de un día en el envase secundario y en alrededor de un mes en el recipiente de envase primario. En algunos modos de realización, el nivel de oxígeno en el envase primario y

secundario se mantiene en alrededor de un cero por ciento después de la reducción inicial en el envase primario y secundario durante al menos un año. En algunos modos de realización, el nivel de oxígeno en el envase primario y secundario se mantiene en alrededor de un cero por ciento después de la reducción inicial en el envase primario y secundario durante al menos tres años.

- 5 **[0007]** En algunos modos de realización del sistema de envasado farmacéutico, el fármaco sensible al oxígeno se selecciona del grupo que consiste en morfina, hidromorfona, prometazina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, estrógeno esterificado, efedrina, pseudoefedrina, acetaminofén, ibuprofeno, danafloxacina, eritromicina, penicilina, ciclosporina, metildopa, cetirizina, diltiazem, verapamilo, mexiletina, clorotiazida, carbamazepina, selegilina, oxibutinina, vitamina A, vitamina B, vitamina C, L-cisteína y L-triptofano. En algunos  
10 casos, el fármaco sensible al oxígeno es morfina. En algunos casos, el fármaco sensible al oxígeno es hidromorfona. En algunos casos, el fármaco sensible al oxígeno es prometazina.

- [0008]** En otro aspecto, el sistema de envasado farmacéutico comprende un recipiente de envase primario, que comprende un fármaco sensible al oxígeno, en el que el recipiente de envase primario tiene un componente permeable al oxígeno y en el que el recipiente de envase primario está envasado en condiciones inertes, un  
15 envase secundario cerrado herméticamente que envuelve el recipiente de envase primario, en donde el envase secundario presenta una permeabilidad muy baja al oxígeno, y un absorbente de oxígeno, en donde el absorbente de oxígeno, tras la evacuación del oxígeno presente en el momento de montar el envase, mantiene un nivel de oxígeno de alrededor de un cero por ciento en el envase secundario y un nivel de oxígeno de  
20 alrededor de un cero por ciento en el recipiente de envase primario durante aproximadamente un año. En algunos modos de realización, el nivel de oxígeno en el envase primario y secundario se mantiene en alrededor de un cero por ciento después de la reducción inicial en el envase primario y secundario durante al menos un año. En algunos modos de realización, el nivel de oxígeno en el envase primario y secundario se mantiene en alrededor de un cero por ciento después de la reducción inicial en el envase primario y secundario durante al menos tres años.

- 25 **[0009]** En el presente documento, también se da a conocer un sistema de envasado farmacéutico para un fármaco sensible al oxígeno inyectable, comprendiendo el sistema de envasado una jeringa cargada en condiciones inertes con un fármaco sensible al oxígeno inyectable, donde la jeringa presenta un protector permeable al oxígeno, un envase blíster cerrado herméticamente que aloja la jeringa, donde el envase blíster  
30 comprende un film inferior multicapa y una cubierta de film superior multicapa; y un absorbente de oxígeno, donde el absorbente de oxígeno reduce el nivel de oxígeno presente desde el momento de montaje del envase a aproximadamente un cero por ciento en alrededor de uno a tres días en el envase blíster y en alrededor de uno a tres meses en la jeringa.

- [0010]** En algunos modos de realización, la jeringa es de plástico o de vidrio. En algunos modos de realización, el material del envase secundario es un blíster termoformado, conformado en frío a base de aluminio o  
35 moldeado. En algunos modos de realización, el film inferior multicapa comprende copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH). En algunos modos de realización, la cubierta de film superior comprende papel de aluminio o EVOH.

- [0011]** En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno está situado en el interior del envase blíster. En algunos casos, el absorbente de oxígeno es una cánula. En algunos modos de realización, el absorbente de  
40 oxígeno tiene la capacidad de absorber aproximadamente 30 cc de oxígeno a 1 atm. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno está hecho a base de hierro. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el nivel de oxígeno en el envase blíster desde el momento de montaje del envase a aproximadamente un cero por ciento en alrededor de un día. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el nivel de oxígeno en la jeringa desde el momento de montaje del envase a  
45 aproximadamente un cero por ciento en alrededor de un mes. En algunos modos de realización, el nivel de oxígeno se mantiene en aproximadamente un cero por ciento en la jeringa y el envase blíster durante al menos tres años.

- [0012]** En algunos modos de realización, el fármaco sensible al oxígeno inyectable es morfina. En algunos modos de realización, el fármaco sensible al oxígeno inyectable es hidromorfona. En algunos modos de  
50 realización, el fármaco sensible al oxígeno inyectable es prometazina.

- [0013]** En el presente documento, también se da a conocer un sistema de envasado farmacéutico para morfina inyectable, comprendiendo el sistema de envasado una jeringa cargada en condiciones inertes con morfina, donde la jeringa presenta un protector permeable al oxígeno, un envase blíster cerrado herméticamente que  
55 aloja la jeringa, donde el envase blíster comprende un film inferior multicapa y una cubierta de film superior multicapa; y un absorbente de oxígeno, donde el absorbente de oxígeno reduce el nivel de oxígeno desde el momento de montaje del envase a aproximadamente un cero por ciento en alrededor de uno a tres días en el envase blíster y en alrededor de uno a tres meses en la jeringa.

#### INCORPORACIÓN POR REMISIÓN

[0014] La totalidad de las publicaciones, patentes y solicitudes de patente mencionadas en la presente memoria se incorporan en el presente documento por remisión en el mismo alcance que si se indicara que cada publicación, patente o solicitud de patente individual se incorpora por remisión de manera específica e individual.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 [0015] En particular, las características novedosas de la presente invención se establecen en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención por remisión a la descripción detallada que sigue, donde se establecen modos de realización ilustrativos, en los que se utilizan los principios de la invención, así como a los dibujos adjuntos:

- 10 **Figura 1:** Esquema de modos de realización del sistema de envasado de ejemplo con el absorbente de oxígeno en una bolsita (a), en la cubierta (b), en una cánula (c) y situado en el envase primario (d).
- Figura 2:** Esquema que muestra un sistema de envasado que presenta (1) envase secundario de barrera para el oxígeno, (2) absorbente de oxígeno y (3) envase primario (jeringa) junto con índices de transferencia de oxígeno de los diversos entornos.
- 15 **Figura 3:** Dibujo de una jeringa de ejemplo y modo de realización de envase secundario, en el que un envase secundario incluye un primer compartimento para recibir un cilindro de jeringa y un segundo compartimento para recibir un vástago del émbolo independiente y separado del cilindro de jeringa.
- Figura 4:** Nivel de oxígeno en entornos de sobre para las configuraciones de envase A, C, D y O almacenadas a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR).
- 20 **Figura 5:** Nivel de oxígeno en cilindros de jeringa para las configuraciones de envase A, C y D almacenadas a 25 °C/60 % de HR.
- Figura 6:** Comparación del nivel de oxígeno en cilindros de jeringa frente a entornos de sobre para la configuración de envase A almacenada a 25 °C/60 % de HR.
- Figura 7:** Nivel de oxígeno en entornos de sobre para las configuraciones de envase E, E bis, F y G almacenadas a 25 °C/60 % de HR.
- 25 **Figura 8:** Nivel de oxígeno en entornos de sobre para las configuraciones de envase E, E bis, F y G almacenadas a 25 °C/60 % de HR durante los primeros 8 días.
- Figura 9:** Nivel de oxígeno en cilindros de jeringa para las configuraciones de envase E, F y G almacenadas a 25 °C/60 % de HR.
- 30 **Figura 10:** Nivel de oxígeno en entornos de sobre de sobres defectuosos de las configuraciones E y G almacenadas a 25 °C/60 % de HR.
- Figura 11:** Nivel de oxígeno en entornos de blíster para las configuraciones de envase 1 (◆), 2 (■) y 3 (▲) almacenadas a 25 °C/60 % de HR.
- Figura 12:** Nivel de oxígeno en entornos de jeringa para las configuraciones de envase 1 (◆), 2 (■) y 3 (▲) almacenadas a 25 °C/60 % de HR.
- 35 **Figura 13:** Nivel de oxígeno en una jeringa en diversas condiciones de carga y de envasado a lo largo de un año.
- Figura 14:** Contenido de pseudomorfinina de una formulación de morfina de 2 mg/mL del ejemplo 5 almacenada a 40 °C/75 % de HR.
- 40 **Figura 15:** Contenido de pseudomorfinina de formulaciones de morfina de 2 mg/mL en (◆) envase estándar y (■) envase de barrera al oxígeno almacenados en condiciones de almacenamiento ambientales (25 °C/60 % HR) (*parte superior*) o aceleradas (40 °C/75 % HR) (*parte inferior*).
- Figura 16:** Contenido de impureza desconocida de formulaciones de hidromorfona de 1 mg/mL (*parte superior*) o de 10 mg/mL (*parte inferior*) en (◆) envase estándar y (■) envase de barrera al oxígeno almacenados en condiciones de almacenamiento aceleradas (40 °C/75 % HR).
- 45 **Figura 17:** Contenido de sulfóxido de formulaciones de prometazina de 25 mg/mL en (◆) envase estándar y (■) envase de barrera al oxígeno almacenados en condiciones de almacenamiento ambientales (25 °C/60 % HR) (*parte superior*) o aceleradas (40 °C/75 % HR) (*parte inferior*).

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 [0016] En el presente documento, se dan a conocer sistemas de envasado farmacéutico para recipientes de medicamento líquido precargados que presentan un componente permeable al oxígeno. Los sistemas de envasado descritos en el presente documento son útiles para mejorar la estabilidad y prevenir la degradación oxidante de los fármacos sensibles al oxígeno en estado líquido, de tal forma que se puede prolongar el periodo de validez del producto y aumentar la fuerza o eficacia del fármaco.

55 [0017] "Sensible al oxígeno" o "sensibilidad al oxígeno" se refiere a la capacidad de una sustancia de reaccionar con el oxígeno en condiciones de temperatura ambientales (p. ej., entre 5 °C y aproximadamente 40 °C). La reacción química puede implicar la adición de un átomo de oxígeno a la sustancia, la eliminación de un hidrógeno de la sustancia o la pérdida o eliminación de uno o varios electrones de una entidad molecular, con o sin la consiguiente pérdida o eliminación de un protón o protones.

[0018] En un aspecto, los sistemas de envasado farmacéutico de la presente memoria comprenden un recipiente de medicamento como envase primario que presenta una permeabilidad al oxígeno y que aloja un fármaco sensible al oxígeno líquido; un envase secundario que envuelve el envase primario y que presenta una permeabilidad al oxígeno muy baja y un absorbente de oxígeno, que está situado en el interior del envase secundario o incorporado en el mismo. En la **figura 1**, se ilustran distintas configuraciones de los modos de realización del sistema de envasado farmacéutico con un absorbente de oxígeno (2) como bolsita (**figura 1a**) situado en el interior del envase secundario (1) y por debajo del envase primario de jeringa (3), en la cubierta 4 (**figura 1b**) del envase secundario (1) y como cánula (**figura 1c**) situada cerca del envase primario de jeringa. También se ilustra otro modo de realización en el que el absorbente de oxígeno está situado directamente en el envase primario de jeringa (**figura 1d**). En este caso, el absorbente de oxígeno puede pegarse o unirse directamente sobre la superficie del envase primario o incluso integrarse en la capa del envase primario. Otras configuraciones entran dentro del alcance de los sistemas de envasado farmacéutico de la presente memoria.

[0019] Una característica de los sistemas de envasado farmacéutico de la presente memoria consiste en que la configuración hace posible la absorción y la evacuación de oxígeno de todos los componentes del sistema. Como se muestra en los ejemplos, el absorbente de oxígeno evacua, tal y como está previsto, el oxígeno del envase secundario. No obstante, de manera sorprendente, el absorbente de oxígeno también evacua el oxígeno del recipiente de envase primario y el líquido, tal y como se mostrará en el ejemplo 3. En la **figura 2**, se muestra la evacuación del oxígeno de un sistema de envasado farmacéutico de ejemplo. En el presente documento, el absorbente de oxígeno (2) está situado en el interior del sistema de envasado farmacéutico. Por lo tanto, evacua el oxígeno que se encuentra en el volumen de aire inicial presente en el envase secundario (1) a un índice de transferencia elevado R3. El absorbente también evacua el oxígeno que se encuentra dentro del recipiente de envase primario (3) y su contenido (en este caso, una jeringa) a un índice de transferencia moderadamente bajo R2. Esta evacuación del oxígeno es posible gracias al componente permeable al oxígeno del recipiente de envase primario. Por último, el absorbente de oxígeno del sistema de envasado evacua el oxígeno del acceso a través del envase secundario a lo largo del periodo de validez del envase. Al estar compuesto el envase secundario por un material que presenta una permeabilidad muy baja al oxígeno, el índice de transferencia de oxígeno R1 del entorno exterior del envase secundario es muy bajo.

[0020] Básicamente, el absorbente de oxígeno del sistema de envasado farmacéutico del presente documento permite la absorción y la evacuación del oxígeno en el envase secundario, el envase primario y el fármaco que se encuentra en el interior del envase primario. El absorbente de oxígeno también evacua el acceso de oxígeno bajo a través del envase secundario a lo largo del tiempo. En la presente configuración, se reduce e incluso se elimina la cantidad de oxígeno residual que está presente en el interior del envase primario y secundario debido al proceso de fabricación farmacéutico, así como el oxígeno que entra en el sistema de envasado de entornos externos a lo largo del tiempo.

[0021] Otra característica de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en el presente documento consiste en que el sistema de envasado farmacéutico mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento tras la evacuación del oxígeno inicial en el recipiente de envase primario y el envase secundario durante un periodo de tiempo prolongado. Como consecuencia, los sistemas de envasado farmacéutico descritos en el presente documento ofrecen aumentos del periodo de validez de los fármacos sensibles al oxígeno frente a envases y métodos convencionales, tales como procesos de envasado en atmósfera inerte (p. ej., inertización con nitrógeno y/o desgasificación). En algunos modos de realización, los sistemas de envasado farmacéutico descritos en el presente documento mantienen un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario y secundario durante al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 24 meses, al menos aproximadamente 30 meses, al menos aproximadamente 36 meses, al menos aproximadamente 48 meses o al menos aproximadamente 60 meses. En algunos casos, los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria mantienen un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario y secundario durante al menos 12 meses. En algunos casos, los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria mantienen un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario y secundario durante al menos 24 meses. En algunos casos, los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria mantienen un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario y secundario durante al menos 36 meses.

### **Envase primario**

[0022] El recipiente de envase primario de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria aloja o contiene el fármaco sensible al oxígeno en estado líquido. Diversos tipos de recipientes son adecuados para contener fármacos sensibles al oxígeno. Ejemplos de dichos recipientes incluyen, sin carácter limitativo, viales, jeringas, ampollas, frascos, cartuchos, carpules y bolsas intravenosas o sobres. En algunos modos de realización, el recipiente de envase primario de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria se selecciona entre un vial, una jeringa, una ampolla, un frasco, un cartucho, un carpule y una bolsa.

**[0023]** Los viales diseñados para contener los fármacos sensibles al oxígeno, por lo general, presentan bocas abiertas que normalmente están cerradas con un cierre de elastómero a través de las cuales puede introducirse una aguja hueca y a través de las cuales puede introducirse líquido o eliminarse del vial. Los viales normalmente están hechos de vidrio tipo I o pueden estar hechos de un plástico como el PET. Elastómeros adecuados para dichos cierres incluyen, por ejemplo, elastómeros vulcanizados y elastómeros termoplásticos de copolímero en bloque estirénicos, pero también caucho natural, caucho de acrilato-butadieno, cis-polibutadieno, goma de clorobutilo o de bromobutilo, elastómeros de polietileno clorado, polímeros de óxido de polialquileño, etilvinilacetato, gomas de fluorosilicona, terpolímeros de fluoruro-tetrafluoroetileno de hexafluoropropileno-vinilideno, cauchos butílicos, poliisobuteno, goma de poliisopreno sintético, cauchos de silicona, cauchos de estireno-butadieno, copolímeros de tetrafluoroetileno y propileno, copoliésteres termoplásticos, elastómeros termoplásticos, entre otros, o una combinación de los mismos.

**[0024]** Las jeringas comprenden, por lo general, un cilindro, normalmente hecho de vidrio, pero que en los últimos años se ha hecho con materiales plásticos; por ejemplo, polímeros de olefina cíclica o acrilonitrilo butadieno estireno (ABS, por sus siglas en inglés), policarbonato (PC), polioximetileno (POM), poliestireno (PS), tereftalato de polibutileno (PBT), polipropileno (PP), polietileno (PE), poliamida (PA), elastómero termoplástico (TPE) y sus combinaciones. Los cilindros de dichas jeringas funcionan con un émbolo elastomérico, que puede impulsarse a lo largo del cilindro para expulsar contenido líquido a través de una boquilla. Elastómeros adecuados para dichos émbolos pueden basarse en los mismos elastómeros termoplásticos que se han mencionado anteriormente para el cierre de los viales. Las ampollas son un tipo de vial cerrado que, por lo general, se abren separando el cuello o la parte superior de la ampolla. Los cartuchos y los carpules son recipientes especializados que se insertan en un dispositivo de suministro de fármacos (p. ej., jeringa o autoinyector). Por último, las bolsas intravenosas y sobres se utilizan, normalmente, en la terapia de infusión o en la administración de dosis múltiples.

**[0025]** Para los recipientes de envase primario más rígidos, el vidrio es un material adecuado, puesto que proporciona diversas ventajas. Por lo general, se considera que el vidrio no es permeable a la humedad y a la penetración del oxígeno. Un grupo de materiales alternativo, a saber los polímeros de olefina cíclica, el polipropileno o el tereftalato de polietileno, son adecuados para los recipientes, puesto que suelen presentar menos problemas en cuanto a su rotura en comparación con el vidrio y, aun así, presentan una buena transparencia. Estos materiales incluyen los copolímeros de olefina cíclica, tales como el polímero Topas™ (Topas Advanced Polymers GmbH) y los homopolímeros de olefina cíclica, tales como el polímero Crystal Zenith™ (Daikyo). Para recipientes de envase primario flexibles, tales como bolsas, los materiales adecuados incluyen los que presentan propiedades de barrera al oxígeno.

**[0026]** En lo que se refiere a los fármacos con sensibilidad a la luz, el recipiente de envase primario debería presentar propiedades de barrera a la luz, que pueden conseguirse con un colorante, con el fin de producir un recipiente de envase primario de color (p. ej., ámbar, azul oscuro) u opaco. Un envase primario hecho de materiales transparentes también puede ser adecuado, siempre que esté situado en materiales de envasado secundarios o terciarios que sean opacos a la luz.

**[0027]** En un modo de realización de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, el recipiente de envase primario es una jeringa. Las jeringas y, en particular, las jeringas hipodérmicas, son útiles en el campo médico para administrar fluidos, incluidas las medicaciones. Una jeringa convencional normalmente incluye un cilindro de jeringa con una abertura en un extremo y un mecanismo de émbolo dispuesto a lo largo del extremo opuesto. Las jeringas de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria contienen el fármaco líquido para su administración y se almacenan con el tiempo una vez que hayan sido cargadas. Se las denomina jeringas "precargadas". Una ventaja de la jeringa precargada consiste en que el fármaco se carga en una dosis adecuada y puede ser administrado al paciente rápidamente en relación con métodos de carga de la jeringa convencionales con el fármaco líquido en un vial antes de la administración, de modo que se ahorra tiempo, se mantienen unas dosis y unos volúmenes regulares para su administración y se acaba con los problemas de contaminación y degradación de diversos viales de fármacos de dosis. Jeringas de ejemplo para su uso en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria incluyen las que se describen en los documentos de patente estadounidense con n.º 6,196,998; 6,200,627; 6,217,550; 6,743,216; 7,141,042; 8,075,535; y 8,652,094; y en la solicitud de patente estadounidense con n.º 2013/0081974, que se incorporan por remisión para su exposición en relación con el conjunto de jeringa.

**[0028]** En los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, el recipiente de envase primario también presenta un componente permeable al oxígeno. "Permeable al oxígeno", tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a los materiales que permiten el paso de oxígeno a través del material. Algunas gomas, plásticos y papeles presentan propiedades permeables al oxígeno y se les puede dar forma para obtener tapones, tapas, juntas, membranas y otros componentes que pueden ser estructurales o protectores. Cuando un componente permeable al oxígeno separa dos entornos con un nivel de oxígeno distinto, el componente permeable al oxígeno permite el paso de oxígeno desde el entorno con un nivel de oxígeno superior hasta el entorno con un nivel de oxígeno inferior. Con el tiempo, los dos entornos se equilibran con respecto a los niveles de oxígeno. Normalmente, estos materiales también son permeables a otros gases. Por definición, el

componente permeable al oxígeno permite los procesos de esterilización, tal como a través de la esterilización por gas (p. ej., óxido de etileno) o por vapor. Por ejemplo, un recipiente de envase primario de jeringa puede presentar un protector que sea permeable al gas o al oxígeno, que permite la esterilización del interior de la jeringa y, si la jeringa está cargada, también del propio fármaco. Por consiguiente, en algunos modos de realización, el recipiente de envase primario es una jeringa que presenta un protector permeable al oxígeno, que puede ser un protector de un solo material o un protector de dos materiales. En un modo de realización de ejemplo, el protector permeable al oxígeno de la jeringa incluye una parte de goma. Protectores de ejemplo incluyen los que se describen en los documentos de patente estadounidense con n.º 5,624,402; 6,027,482 y 6,190,364, que se han incorporado por remisión para su exposición en relación con los protectores.

## 10 Envase secundario

**[0029]** El componente del envase secundario de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria envuelve o rodea el recipiente de envase primario que contiene el fármaco líquido. En los modos de realización de la presente memoria, después de situar el recipiente de envase primario en el envase secundario, el envase secundario se cierra herméticamente para evitar cualquier contaminación, así como el acceso de oxígeno. Para evitar que siga entrando oxígeno en el envase secundario, el envase secundario está compuesto por un material de barrera al oxígeno que presenta una permeabilidad muy baja a las moléculas de oxígeno. El envase secundario puede ser cualquier tipo de envase adecuado para el recipiente de envase primario, incluidos, pero sin carácter limitativo, las bolsas, los sobres, las cajas, las bolsas, los blísteres, las cánulas y los frascos, entre otros. Por definición, el envase secundario puede ser rígido o flexible y presentar cualquier forma y tamaño. Los requisitos exactos de un envase secundario dependen de diversos factores, como la naturaleza química del fármaco del interior del recipiente de envase primario, la cantidad y el tipo del absorbente de oxígeno, la configuración física del recipiente de envase primario, el método de cierre hermético, la inertización con nitrógeno, la producción de un vacío y/u otra atmósfera modificada en el interior del envase secundario, la concentración de oxígeno inicial en el interior del envase secundario, el periodo de validez deseado del fármaco, etc.

**[0030]** Los materiales de barrera al oxígeno del envase secundario presentan una permeabilidad muy baja a las moléculas de oxígeno (p. ej.,  $\sim 1$  o menos  $\text{cm}^3\text{O}_2/\text{m}^2$  al día, atm). Ejemplos no limitativos de materiales de barrera al oxígeno adecuados para el envase secundario incluyen etileno-alcohol vinílico (EVOH), el alcohol polivinílico (PVOH), el policloruro de vinilo (PVC), el policloruro de vinilideno (PVDC), el policlorotrifluoretileno (PCTFE, por sus siglas en inglés), el copolímero de cloruro de vinilideno/acrilato de metilo, la poliamida y el poliéster. Los compuestos de hojas metálicas (p. ej., de aluminio) o de óxido de silicio pueden utilizarse para proporcionar una permeabilidad muy baja al oxígeno en el envase secundario. Las películas metalizadas pueden incluir un recubrimiento de pulverización u otra aplicación de una capa metálica, tal como aluminio, a un sustrato polimérico, tal como polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET) que incluye formas amorfas (APET) y formas modificadas con glicol (PET-G), naftalato de polietileno (PEN), copolímero de etileno-ácido acrílico (EAA) y poliamida (PA). Alternativamente, pueden utilizarse films recubiertos de óxido (p. ej., óxido de aluminio u óxido de silicio) para proporcionar una permeabilidad muy baja al oxígeno en el envase secundario. Las películas recubiertas de óxido pueden incluir un recubrimiento u otra aplicación del óxido, tal como alúmina o sílice, a un sustrato polimérico, tal como polietileno de alta densidad (HDPE), polietileno de baja densidad (LDPE), copolímero de etileno-alcohol vinílico (EVOH), polipropileno (PP), tereftalato de polietileno (PET) que incluye formas amorfas (APET) y formas modificadas con glicol (PET-G), naftalato de polietileno (PEN), copolímero de etileno-ácido acrílico (EAA) y poliamida (PA). En algunos modos de realización, el envase secundario comprende un material de barrera al oxígeno seleccionado del grupo que consiste en EVOH, PVOH, PVC, PVDC, PCTFE, copolímero de cloruro de vinilideno/acrilato de metilo, poliamida, poliéster, una película metalizada, películas recubiertas de óxido y combinaciones de los mismos.

**[0031]** Modos de realización de los materiales de barrera al oxígeno pueden presentarse en forma de películas multicapa. Las películas multicapa (p. ej., las películas de 2, 3, 4, 5 o 6 capas) pueden comprender uno o varios de los materiales de barrera al oxígeno descritos anteriormente y pueden incluir más capas de materiales no barrera, tal como PET, polietileno (PE) y/o papel recubierto (p. ej., arcilla, cera y plástico, entre otros) o no recubierto. Las películas multicapa adecuadas incluyen, pero sin carácter limitativo, PVC/EVOH, PET/EVOH, PET/EVOH/PE, PET/EVOH/PET, PE/EVOH/PE, PVC/PCTFE/EVOH, papel/aluminio (Alu)/PE, PET/Alu/PE, papel/PE/papel de aluminio/PE, papel/PET/Alu, papel recubierto de arcilla/PE/papel de aluminio/LDPE, papel/LDPE/papel de aluminio/EEA y películas relacionadas de los mismos. Las capas pueden unirse por medio de adhesivos, por ejemplo, una combinación de poliolefina (mezcla de poli( $\alpha$ -olefinas), o resinas de poliamida. En algunos modos de realización, el envase secundario comprende un material de barrera al oxígeno como película multicapa. En algunos casos, la película multicapa es PVC/EVOH, PET/EVOH, PET/EVOH/PE, PET/EVOH/PET, PE/EVOH/PE, PVC/PCTFE/EVOH, papel/aluminio (Alu)/PE, PET/Alu/PE, papel/PE/papel de aluminio/PE, papel/PET/Alu, papel recubierto de arcilla/PE/papel de aluminio/LDPE o papel/LDPE/papel de aluminio/EEA.

**[0032]** Las películas multicapa se hacen con cualquier método conocido, incluidos la extrusión, la coextrusión y/o los procesos de laminación convencionales. De la misma manera, pueden utilizarse los procesos de fabricación

convencionales para hacer una bolsa, un sobre, una caja, una bolsa, un blíster, una cánula, un frasco u otro recipiente con los materiales de barrera al oxígeno para el envase secundario, así como para proporcionar un cierre hermético. Los cierres herméticos son importantes en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria para mantener el nivel de oxígeno reducido. Es más, en los casos en los que el envase secundario se cierra de manera inadecuada o gotea, el nivel de oxígeno puede aumentar rápidamente hasta un 21 % después de que el secuestrante de oxígeno esté a plena capacidad, tal y como se muestra en el ejemplo 4. De manera opcional, en algunos modos de realización, el cierre hermético se produce en un entorno inerte (p. ej., inertización con nitrógeno) para reducir los niveles de oxígeno iniciales en el volumen de aire del envase secundario.

**[0033]** En algunos modos de realización, el envase secundario es un envase blíster. El envase blíster es conocido en el sector del envasado y se utiliza ampliamente en el envasado de medicamentos y de dispositivos médicos, tales como las formas farmacéuticas sólidas (pastillas, cápsulas, etc.), los parches transdérmicos y las jeringas, entre otros. El término "blíster" se refiere a un sustrato de film inferior rígido y que presenta uno o varios huecos que se amoldan al contenido envasado y lo mantienen en su lugar (en este caso, el recipiente de envase primario). Los huecos pueden formarse mediante termoformado, un proceso de deformación, tal como un proceso de conformado en frío a base de aluminio o mediante moldeado por inyección. Para los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria en los que el envase secundario es un envase blíster, el sustrato de film inferior comprende un material de barrera al oxígeno (p. ej., una película multicapa con una capa de EVOH). En función de los materiales utilizados y de la naturaleza de los fármacos almacenados en el interior del envase primario, el sustrato de film inferior puede ser transparente u opaco con la utilización de colorantes.

**[0034]** Otro componente de un envase blíster es un laminado de film superior ("cubierta"), que está laminado en el blíster mediante sellado térmico. La cubierta de film superior suele ser flexible y puede arrancarse del blíster para permitir el acceso al contenido envasado. Para los modos de realización en los que el envase secundario es un envase blíster, la cubierta de film superior también comprende un material de barrera al oxígeno, tal como una hoja metálica (p. ej., de aluminio). En algunos casos, la cubierta de film superior comprende una película multicapa que presenta una capa de aluminio y una o varias capas adicionales. Las capas adicionales incluyen papel recubierto o sin recubrir, capas de PE y/o PET. En algunos casos, la cubierta de film superior comprende una película que comprende capas de papel, aluminio y PET. La cubierta de film superior también comprende un laminado para cerrar herméticamente el blíster. El laminado se aplica a la cubierta con métodos conocidos en el sector del envasado, como el recubrimiento, la extrusión y la laminación. Un tipo de laminado es un laminado termoadhesivo (p. ej., recubrimiento termoplástico). El laminado de cubierta superior también abarca otras tecnologías adhesivas, incluidos los adhesivos sensibles a la presión, los adhesivos fotopolimerizables y los adhesivos de dos componentes (p. ej., epoxi).

**[0035]** En un modo de realización de ejemplo, el envase secundario comprende un envase blíster que presenta una cavidad transparente termoformada hecha de una película de plástico multicapa que incluye EVOH (film inferior) y un material de cubierta sellado térmicamente con papel-plástico calentado multicapa que incluye una capa de aluminio (film superior).

**[0036]** En un modo de realización adicional, se da a conocer un recipiente de envase secundario adecuado para los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, que incluye un primer compartimento para recibir un cilindro de jeringa y un segundo compartimento para recibir un vástago del émbolo independiente y separado del cilindro de jeringa. Tras recibir el primer compartimento el cilindro de jeringa y tras recibir el segundo compartimento el vástago del émbolo, el miembro de cierre hermético del vástago del émbolo cierra herméticamente el cilindro de jeringa y el vástago del émbolo dentro del envase secundario. Esta configuración de recipiente de envase secundario permite un espacio de almacenamiento reducido de la jeringa. De esta manera, tras quitar el vástago del émbolo y el cilindro de jeringa del envase secundario, el vástago del émbolo puede, rápida y fácilmente, fijarse al cilindro de jeringa por medio de un tapón para la administración de una formulación de fármaco contenida en el interior de la jeringa. En la **figura 3**, se da a conocer una jeringa y una configuración de envase secundario de ejemplo. En la **figura 3**, se muestra un cilindro de jeringa (**30**) que contiene una formulación de fármaco con una tapa de cierre (**20**) y una pestaña (**40**) para que los dedos del usuario sean recibidos en una primera porción de compartimento (**108**) y que un vástago del émbolo (**14**) sea recibido en una segunda porción de compartimento (**94**) de un envase secundario (**92**). El vástago del émbolo (**14**) puede comprender dedos elásticos (**160**) que bloquean el cilindro de jeringa y se fijan al cilindro de jeringa (**30**), una pestaña (**66**) para una mayor facilidad de uso, escotaduras (**78**) para fijar el vástago del émbolo en el segundo compartimento del envase secundario y respiraderos (**76**) para permitir la evacuación del oxígeno con un absorbente de oxígeno (no se muestra). El envase secundario con los componentes de jeringa se cierra con una cubierta de cierre (**190**). En el documento de patente estadounidense con n.º 2013/0080974, que se incorpora por remisión en relación con la jeringa y el conjunto de envase, se pueden encontrar otras configuraciones de envase secundario para sistemas de envasado farmacéutico descritas en la presente memoria.

#### Absorbente de oxígeno

- 5 **[0037]** En los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, los absorbentes de oxígeno absorben y evacuan el oxígeno de todos los componentes del sistema. Se contempla que los absorbentes de oxígeno pueden tener cualquier tamaño o forma, incluidos las bolsitas, sobres, cápsulas, etiquetas, tiras, parches, cánulas, cartuchos, forros, adhesivos, etc., que se sitúan en el interior del envase secundario y que también son parte del propio envase secundario, pero también pueden integrarse en el envase primario. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno se presenta en forma de bolsita. En otros modos de realización, el absorbente de oxígeno se presenta en forma de cánula. En algunos otros modos de realización, el absorbente de oxígeno se presenta en forma de etiqueta. En todavía otros modos de realización, el absorbente de oxígeno se presenta en forma de tira. En más modos de realización, el absorbente de oxígeno es un adhesivo o etiqueta que se adhiere al envase secundario o al envase primario. En aún más modos de realización, el absorbente de oxígeno se incorpora como parte del propio envase secundario en forma de cubierta, película o junta del envase secundario. En la **figura 1**, se muestran ejemplos no limitativos de las configuraciones de envase secundario y de absorbente de oxígeno. En el ejemplo 8, se describe un envase secundario de ejemplo con un absorbente de oxígeno para una formulación de morfina.
- 10
- 15 **[0038]** Materiales adecuados para absorbentes de oxígeno incluyen sustancias a base de metal que evacuan el oxígeno reaccionando con el mismo mediante enlace químico, por lo general, formando un componente de óxido metálico. Las sustancias a base de metal incluyen hierro elemental, así como óxido de hierro, hidróxido de hierro y carburo de hierro, entre otros. Otros metales para su uso como absorbentes de oxígeno incluyen níquel, estaño, cobre y zinc. Los absorbentes de oxígeno a base de metal se encuentran normalmente en forma de polvo con el fin de aumentar la superficie total. La formación de polvo de los absorbentes de oxígeno a base de metal se realiza mediante cualquier método conocido, incluidos, pero sin carácter limitativo, la atomización, molienda, pulverización y electrolisis. Otros materiales para los absorbentes de oxígeno incluyen compuestos orgánicos de bajo peso molecular, tales como el ácido ascórbico, el ascorbato sódico, el catecol y el fenol, el carbón activo y los materiales poliméricos que incorporan una resina y un catalizador. En algunos modos de realización del sistema de envasado farmacéutico, el absorbente de oxígeno es un absorbente de oxígeno a base de metal. En algunos casos del sistema de envasado farmacéutico, el absorbente de oxígeno es un absorbente de oxígeno a base de hierro. En más casos del sistema de envasado farmacéutico, el absorbente de oxígeno es un absorbente de oxígeno a base de hierro en forma de cánula.
- 20
- 25

#### *Absorbentes de oxígeno y envase secundario*

- 30 **[0039]** Una característica del absorbente de oxígeno de los sistemas de envasado farmacéutico de la presente memoria es la rápida absorción del oxígeno presente en el envase secundario. El oxígeno del aire a una temperatura y presión ambiente (1 atm) se encuentra en una concentración de aproximadamente un 21 %. En los casos en los que un sistema de envasado farmacéutico descrito en el presente documento se monta en condiciones de aire ambiente, el entorno en el interior del envase secundario es, inicialmente, también de un nivel de oxígeno de un 21 %. En el ejemplo 3 y en las **figuras 7 y 8**, el absorbente de oxígeno del sistema de envasado farmacéutico reduce rápidamente el nivel de oxígeno en el envase secundario a un cero por ciento en un periodo de uno a tres días. Por consiguiente, en algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno a un cero por ciento en el envase secundario en aproximadamente siete días, en aproximadamente seis días, en aproximadamente cinco días, en aproximadamente cuatro días, en aproximadamente tres días, en aproximadamente dos días o en aproximadamente un día después del montaje inicial del envase. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno a un cero por ciento en el envase secundario en aproximadamente un periodo de uno a siete días. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno a un cero por ciento en el envase secundario en aproximadamente un periodo de uno a tres días. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase secundario en aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 % del oxígeno total del aire al día después del montaje inicial del envase. En algunos casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase secundario en aproximadamente un 50 % al día. En otros casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase secundario en aproximadamente un 75 % al día. En más casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase secundario en aproximadamente un 90 % al día. En otros modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase secundario en aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 90 % al día después del montaje inicial del envase.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55 **[0040]** En modos de realización adicionales, el absorbente de oxígeno reduce entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10 cc de oxígeno al día, atm; entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8 cc de oxígeno al día, atm; o entre aproximadamente 4 y 6 cc de oxígeno al día, atm en el envase secundario. En algunos casos, el absorbente de oxígeno reduce aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10 cc de oxígeno al día, atm en el envase secundario. En algunos casos, el absorbente de oxígeno reduce aproximadamente 4 cc de oxígeno al día, atm. En otros casos, el absorbente de oxígeno reduce
- 60

aproximadamente 6 cc de oxígeno al día, atm. En más casos, el absorbente de oxígeno reduce aproximadamente 8 cc de oxígeno al día, atm.

5 **[0041]** Otra característica del absorbente de oxígeno consiste en que mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento tras la evacuación del oxígeno inicial en el envase secundario durante un periodo de tiempo prolongado. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un  
 10 cero por ciento en el envase secundario durante la totalidad del periodo de validez del fármaco. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase secundario durante al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 24 meses, al menos aproximadamente 30 meses, al  
 15 menos aproximadamente 36 meses, al menos aproximadamente 48 meses o al menos aproximadamente 60 meses. En algunos casos, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase secundario durante al menos 12 meses. En algunos casos, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase secundario durante al menos 24 meses. En algunos casos, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase secundario durante al menos 36 meses.

#### *Absorbentes de oxígeno y envase primario*

20 **[0042]** Una característica ventajosa del absorbente de oxígeno de los sistemas de envasado farmacéutico de la presente memoria es la absorción y evacuación del oxígeno presente en el envase primario y en el propio fármaco líquido. De forma sorprendente, se descubrió que el absorbente de oxígeno en sistemas de envasado de ejemplo también evacuaba el oxígeno residual en el envase primario y en el líquido con el tiempo hasta conseguir un nivel de oxígeno de un cero por ciento. Los líquidos desgasados mediante burbujeo con nitrógeno todavía contienen un nivel de oxígeno residual de aproximadamente un 1 % o aproximadamente 400 partes por mil millones (ppmm) de oxígeno o aproximadamente una presión parcial de 7,6 mmHg. Tal y como se ilustrará y se describirá más adelante en la descripción con referencia al ejemplo 3 y la **figura 9**, el absorbente de oxígeno  
 25 de los sistemas de envasado farmacéutico de ejemplo redujo el nivel de oxígeno residual (aproximadamente 1 %) en el envase primario y el líquido en el interior a un cero por ciento en un periodo de uno a tres meses. Por lo tanto, en algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno hasta un cero por ciento en el envase primario en aproximadamente tres meses, en aproximadamente dos meses o en aproximadamente un mes después del montaje inicial del envase primario en condiciones inertes. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno del envase primario en aproximadamente un 35 %, aproximadamente un 50 %, aproximadamente un 60 %, aproximadamente un 65 %, aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 % o aproximadamente un 95 % del oxígeno residual al mes después del montaje inicial del envase primario en condiciones inertes. En algunos casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase primario en aproximadamente un 50 %  
 30 al mes. En otros casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase primario en aproximadamente un 75 % al mes. En más casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase primario en aproximadamente un 90 % al mes. En otros modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase primario en aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 90 % al mes.

40 **[0043]** En otros modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el envase primario en aproximadamente 150 ppmm de oxígeno, aproximadamente 200 ppmm de oxígeno, aproximadamente 250 ppmm de oxígeno, aproximadamente 300 ppmm de oxígeno, aproximadamente 350 ppmm de oxígeno o aproximadamente 400 ppmm de oxígeno en el líquido contenido en el envase primario al mes después del montaje inicial del envase primario en condiciones inertes. En algunos casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en aproximadamente 200 ppmm de oxígeno al mes. En otros casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en aproximadamente 300 ppmm de oxígeno al mes. En más casos, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en aproximadamente 400 ppmm de oxígeno al mes. En otros modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce el oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en  
 45 aproximadamente 150 ppmm a aproximadamente 300 ppmm de oxígeno, aproximadamente 250 ppmm a aproximadamente 350 ppmm de oxígeno o aproximadamente 300 ppmm de oxígeno a aproximadamente 400 ppmm de oxígeno al mes después del montaje inicial del envase primario en condiciones inertes.

50 **[0044]** En modos de realización adicionales, el absorbente de oxígeno reduce la presión parcial de oxígeno en el envase primario en aproximadamente 2,5 mmHg, aproximadamente 3,0 mmHg, aproximadamente 3,5 mmHg, aproximadamente 4,0 mmHg, aproximadamente 4,5 mmHg, aproximadamente 5,0 mmHg, aproximadamente 5,5 mmHg, aproximadamente 6,0 mmHg, aproximadamente 6,5 mmHg, aproximadamente 7,0 mmHg o aproximadamente 7,5 mmHg en el líquido contenido en el envase primario al mes después del montaje inicial del envase primario en condiciones inertes. En algunos casos, el absorbente de oxígeno reduce la presión parcial de oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en aproximadamente 2,5 mmHg al mes. En otros casos, el absorbente de oxígeno reduce la presión parcial de oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en aproximadamente 5,0 mmHg al mes. En más casos, el absorbente de oxígeno reduce la presión parcial de  
 55  
 60

oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en aproximadamente 7,5 mmHg al mes. En otros modos de realización, el absorbente de oxígeno reduce la presión parcial de oxígeno en el líquido contenido en el envase primario en aproximadamente 2,5 mmHg a aproximadamente 5,0 mmHg, aproximadamente 3,5 mmHg a aproximadamente 6,0 mmHg o aproximadamente 5,0 mmHg a aproximadamente 7,5 mmHg al mes después del montaje inicial del envase primario en condiciones inertes.

**[0045]** El absorbente de oxígeno, en algunos modos de realización, también mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento tras la evacuación del oxígeno inicial en el envase primario durante un periodo de tiempo prolongado. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario durante la totalidad del periodo de validez del fármaco. En algunos modos de realización, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario durante al menos aproximadamente 12 meses, al menos aproximadamente 15 meses, al menos aproximadamente 18 meses, al menos aproximadamente 24 meses, al menos aproximadamente 30 meses, al menos aproximadamente 36 meses, al menos aproximadamente 48 meses o al menos aproximadamente 60 meses. En algunos casos, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario durante al menos 12 meses; en algunos casos, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario durante al menos 24 meses. En algunos casos, el absorbente de oxígeno mantiene un nivel de oxígeno de un cero por ciento en el envase primario durante al menos 36 meses.

**[0046]** Una propiedad interesante de los sistemas de envasado farmacéutico de la presente memoria consiste en que tras la evacuación del oxígeno en el envase primario y secundario mediante el absorbente de oxígeno, la presión de aire en el entorno del envase secundario alcanza menos que la presión atmosférica, de tal forma que produce un efecto de vacío.

#### *Capacidades del absorbente de oxígeno*

**[0047]** La capacidad de absorber oxígeno de los absorbentes de oxígeno de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria abarca las capacidades suficientes como para reducir el nivel de oxígeno inicial del envase primario y secundario hasta conseguir un nivel de oxígeno de un cero por ciento a una velocidad tal y como se ha descrito en los modos de realización anteriores y mantener el nivel de oxígeno del cero por ciento durante un periodo de tiempo tal y como se ha descrito en los modos de realización anteriores. La capacidad de absorción de oxígeno puede mejorarse de acuerdo con los materiales utilizados en el envase secundario, la superficie total del envase secundario y la cantidad de oxígeno inicial en el envase secundario y primario. Por ejemplo, la capacidad de absorción de oxígeno del absorbente disminuye cuando el envase secundario presenta una permeabilidad muy baja al oxígeno, mientras que la capacidad de absorción de oxígeno del absorbente aumenta cuando el envase secundario está hecho de un material más permeable al oxígeno. En el ejemplo 3 y en la **figura 7**, se ilustra lo anterior con más detalle. En el alcance de los modos de realización de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria también se contempla que la capacidad de absorción de oxígeno sea mayor de lo que se necesita para la cantidad total de oxígeno a lo largo del periodo de validez del sistema de envasado farmacéutico, es decir, una capacidad de sobrecarga. La capacidad adicional puede permitir que haya más tampón en el proceso de manipulación para el montaje del sistema de envasado farmacéutico.

**[0048]** Las capacidades de absorción de oxígeno de ejemplo, en algunos modos de realización, oscilan entre aproximadamente 10 cc (cm<sup>3</sup>, atm) y aproximadamente 50 cc de capacidad de absorción de oxígeno, entre aproximadamente 15 cc y aproximadamente 40 cc de capacidad de absorción de oxígeno o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 cc de capacidad de absorción de oxígeno. En algunos modos de realización, la capacidad de absorción de oxígeno del absorbente de oxígeno en el sistema de envasado farmacéutico es de aproximadamente 10 cc, aproximadamente 15 cc, aproximadamente 20 cc, aproximadamente 25 cc, aproximadamente 30 cc, aproximadamente 35 cc, aproximadamente 40 cc, aproximadamente 45 cc o aproximadamente 50 cc de capacidad de absorción de oxígeno. En algunos casos, la capacidad de absorción de oxígeno del absorbente de oxígeno en el sistema de envasado farmacéutico es de aproximadamente 15 cc. En algunos casos, la capacidad de absorción de oxígeno del absorbente de oxígeno en el sistema de envasado farmacéutico es de aproximadamente 30 cc.

#### **Montaje del envase**

**[0049]** En la preparación de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en el presente documento, el envase, en algunos modos de realización, se monta en un entorno que contiene un gas inerte, es decir, en condiciones de envasado inertes, para reducir la concentración de oxígeno inicial en el envase primario y/o secundario. Las condiciones de envasado inertes incluyen la utilización de la expulsión o la inertización de un recipiente de envase primario y/o secundario con un gas inerte, así como la desgasificación de una formulación de fármaco mediante gas inerte. La utilización de un gas inerte (p. ej., nitrógeno, argón, CO<sub>2</sub> y helio, entre otros) limita la formulación de fármaco a la exposición al oxígeno. En algunos modos de realización, la formulación de fármaco líquido también se llena de aire o se hace burbujear con el gas inerte para evacuar el oxígeno del

líquido. A continuación, se cargan las soluciones y se cierran en recipientes primarios y, en algunos modos de realización, en el envase secundario con gas inerte.

- 5 **[0050]** Los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria pueden evacuar el oxígeno de un recipiente de envase primario que está envasado en condiciones ambientales (en los casos en los que la concentración de oxígeno sea de aproximadamente un 21 %), tal y como se muestra en el ejemplo 5 y en la **figura 12**. Sin embargo, la evacuación de oxígeno de un nivel de un 21 % es lenta, como se muestra en el ejemplo y, por lo tanto, no se recomienda el envase primario en condiciones ambientales, puesto que la gran cantidad de oxígeno residual puede provocar la degradación antes de su evacuación lenta.

#### **Fármacos sensibles al oxígeno**

- 10 **[0051]** Tal y como se utiliza en el presente documento, el término "fármaco" se refiere a un/unos principio(s) farmacéuticamente activos y a cualquier composición líquida farmacéutica que contenga el/los principio(s) farmacéuticamente activos. Las composiciones líquidas farmacéuticas incluyen formas tales como soluciones, suspensiones y emulsiones, entre otras. Estas composiciones líquidas farmacéuticas pueden administrarse por vía oral o mediante inyección.
- 15 **[0052]** Cualquier fármaco que sea sensible al oxígeno, es decir, que se degrade debido a la exposición al oxígeno, es adecuado para su incorporación en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria. Los fármacos sensibles al oxígeno incluyen los que tienen aminos, bien como sales o bases libres, sulfuros, alcoholes alílicos, fenoles y otros grupos químicos que puedan presentar reactividad con el oxígeno. Ejemplos no limitativos de fármacos sensibles al oxígeno incluyen la morfina, hidromorfona, prometazina, dopamina, epinefrina, norepinefrina, estrógeno esterificado, efedrina, pseudoefedrina, acetaminofén, ibuprofeno, danafloxacina, eritromicina, penicilina, ciclosporina, metildopa, cetirizina, diltiazem, verapamilo, mexiletina, clorotiazida, carbamazepina, selegilina, oxibutinina, vitamina A, vitamina B, vitamina C, L-cisteína y L-triptofano, entre otros. En algunos modos de realización, el recipiente de envase primario de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria contiene morfina. En otros modos de realización, el recipiente de envase primario de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria contiene hidromorfona. En más modos de realización, el recipiente de envase primario de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria contiene prometazina.
- 20
- 25

- [0053]** Los fármacos sensibles al oxígeno de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria son estables en diversas condiciones de almacenamiento, incluidas las condiciones ambientales, intermedias y aceleradas. El término estabilidad, tal y como se utiliza en el presente documento, se refiere a una formulación que reúna todos los criterios de estabilidad a lo largo de su periodo de validez particular, tal y como se define en las normas USP o en otras monografías equivalentes del producto farmacológico (para el análisis cuantitativo de la sustancia farmacológica en particular) y los criterios de estabilidad actuales de las directrices de la ICH Q3B en relación con las impurezas. La totalidad de las propiedades de calidad fundamentales han de situarse en el rango de aceptación a lo largo del periodo de validez de la formulación. A modo de ejemplo, para que una formulación de morfina sea estable, el análisis cuantitativo de la sustancia farmacológica, es decir, morfina, se encuentra en el rango de [90,0 % - 110,0 %] de acuerdo con las directrices de la USP y de la ICH Q3B, y todos los productos de degradación conocidos, es decir, identificados, tales como la pseudomorfina, la hidroximorfina y la N-oximorfina, entre otros, así como los productos de degradación no conocidos, no deberán superar un 0,2 %. La estabilidad de los fármacos sensibles al oxígeno de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria se analiza mediante HPLC, UPLC o cualquier otro método analítico conocido.
- 30
- 35
- 40

- [0054]** En algunos modos de realización, un fármaco sensible al oxígeno, cuando se almacena en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, es estable en condiciones ambientales (p. ej., 25 °C/60 % de HR) durante al menos 12 meses, al menos 15 meses, al menos 18 meses o al menos 24 meses. En algunos casos, un fármaco sensible al oxígeno, cuando se almacena en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, es estable en condiciones ambientales durante al menos 24 meses. En otros modos de realización, un fármaco sensible al oxígeno, cuando se almacena en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, es estable en condiciones intermedias (p. ej., 30°C/65 % de HR) durante al menos 6 meses, al menos 8 meses, al menos 10 meses o al menos 12 meses. En algunos casos, un fármaco sensible al oxígeno, cuando se almacena en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, es estable en condiciones intermedias durante al menos 12 meses. En más modos de realización, un fármaco sensible al oxígeno, cuando se almacena en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, es estable en condiciones aceleradas (p. ej., 40°C/75 % de HR) durante al menos 4 meses, al menos 5 meses o al menos 6 meses. En algunos casos, un fármaco sensible al oxígeno, cuando se almacena en los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, es estable en condiciones aceleradas durante al menos 6 meses.
- 45
- 50
- 55

**[0055]** Los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria también son adecuados para composiciones líquidas farmacéuticas que comprenden un excipiente sensible al oxígeno. La degradación de los excipientes sensibles al oxígeno en una composición farmacéutica puede conllevar una variedad de

consecuencias, incluida la decoloración de la composición, la reducción del rendimiento o eficacia de la composición y/o una reactividad dañina con el principio farmacéutico activo. Ejemplos no exclusivos de excipientes sensibles al oxígeno que se benefician de los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria incluyen el polióxido de etileno (PEO, por sus siglas en inglés) o el polietilenglicol (PEG) y los éteres alquilo de polioxitileno.

**Kits y artículos manufacturados**

**[0056]** Para los sistemas de envasado farmacéutico descritos en la presente memoria, también se describen kits y artículos manufacturados. Dichos kits comprenden cada uno de los componentes ensamblados entre sí del sistema de envasado farmacéutico y pueden comprender opcionalmente un envase exterior que rodea el envase secundario. Un kit también puede unir diversos sistemas de envasado farmacéutico para un fármaco particular para permitir las dosis múltiples (p. ej., un kit de una semana de un fármaco para dosis diarias). Diversos sistemas de envasado farmacéutico en un kit pueden, además, contener distintos fármacos para fines tales como combinaciones o rotaciones de fármacos.

**[0057]** Un kit puede comprender uno o varios componentes adicionales, tales como dispositivos adicionales, deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, para los sistemas de envasado farmacéutico. Ejemplos no limitativos de dichos materiales incluyen, pero sin carácter limitativo, tampones, disolventes, filtros, agujas, jeringas; adaptadores, recipientes para desperdicios y/o etiquetas en las que se indique el contenido y/o las instrucciones de uso y prospectos con las instrucciones de uso asociadas al sistema de envasado farmacéutico. Normalmente, también se incluirá un conjunto de instrucciones.

**[0058]** Una etiqueta puede situarse sobre el envase secundario o asociarse al mismo. Una etiqueta puede situarse sobre un envase secundario cuando las letras, los números u otros caracteres que forman la etiqueta se pegan, moldean o graban en el mismo recipiente; una etiqueta puede asociarse a un envase secundario cuando está presente en un contenedor o portador que también contiene el recipiente de envase primario; por ejemplo, un prospecto. Una etiqueta puede utilizarse para indicar que el contenido se ha de utilizar para una aplicación terapéutica específica. En la etiqueta pueden indicarse además las indicaciones de uso del contenido, tal y como se hace en los métodos descritos en el presente documento.

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1: Configuraciones de envase secundario y equipo de análisis**

**[0059]** Se desarrollaron envases secundarios de ejemplo y se analizaron con respecto al nivel de oxígeno en los ejemplos subsiguientes 2 a 4. Distintas configuraciones permitieron la comparación del rendimiento de los materiales en relación con las propiedades de barrera al oxígeno, el comportamiento y el rendimiento del absorbente de oxígeno, así como la cinética y el impacto sobre la cantidad de oxígeno en el interior de la jeringa. Asimismo, se probaron dos sistemas para la evacuación de oxígeno en el envase secundario: expulsión por nitrógeno antes de cerrar herméticamente el envase o con la utilización de un absorbente de oxígeno.

**[0060]** *Recipiente de envase primario:* Se cargó agua desgasada en jeringas de vidrio de 1,25 mL (Hypak™, Becton Dickinson & Co.) con un protector permeable al oxígeno. Se introdujo un sensor de oxígeno OxyDot® (indicador visual del nivel de oxígeno) en el cilindro de jeringa antes de la carga.

**[0061]** *Envase secundario:* Los materiales para el envase secundario incluían película de APET normal, que no tiene propiedades de barrera al gas específicas; así como películas multicapa, que incluían una capa de EVOH como barrera al gas. Los absorbentes de oxígeno seleccionados incluían un absorbente en una bolsita, un absorbente en un adhesivo y un absorbente incrustado en la película de film. En la tabla siguiente, se describen las ocho configuraciones distintas analizadas.

Configuración	Film inferior	Film superior	Evacuación del oxígeno
A	APET	Papel/Alu25µm/PE	Expulsión por N <sub>2</sub>
C	PET/EVOH/PE	PET/Alu8µm/PE	Expulsión por N <sub>2</sub>
D	PVC/PCTFE/EVOH	oPA/Alu45µm/PVC	Expulsión por N <sub>2</sub>
E	APET	Papel/Alu20µm/PE	Bolsita de absorbente de O <sub>2</sub> 30 cc
E bis	APET	Papel/Alu20µm/PE	Etiqueta de absorbente de O <sub>2</sub> 15 cc
F	PET/EVOH/PE	PET/Alu8µm/PE	Etiqueta de absorbente de O <sub>2</sub> 15 cc

Configuración	Film inferior	Film superior	Evacuación del oxígeno
<b>G</b>	PET/EVOH/PE	SO de Sealed Air	Mediante film superior 12 cc
<b>O</b>	PET/EVOH/PET	Papel/Alu20µm/PE	Expulsión por N <sub>2</sub>

APET: Tereftalato de polibutileno amorfo  
 PET: Tereftalato de polietileno  
 EVOH: Etileno-alcohol vinílico  
 PE: Polietileno  
 PVC: Policloruro de vinilo  
 PCTFE: Policlorotrifluoretileno  
 Alu: Aluminio  
 SO de Sealed Air: Película de secuestrante de oxígeno suministrada por Sealed Air Company

5 **[0062]** Los sobres se prepararon con las dos películas (film inferior y film superior) que encerraron las jeringas y, posteriormente, las cerraron herméticamente. Se prepararon cuatro configuraciones con expulsión por nitrógeno (configuraciones A, C, D y O). El cierre hermético de estos sobres se llevó a cabo en una caja de guantes con una tenaza de cierre manual. Antes del cierre, se introdujo un sensor de oxígeno OxyDot® en el sobre. Las otras configuraciones contenían un tipo de absorbente de oxígeno (configuraciones E, E bis, F y G). Estas se cerraron en aire ambiente con un nivel de O<sub>2</sub> de aproximadamente un 21 %. Las dimensiones del sobre eran aproximadamente 130 mm x 90 mm y presentaba un volumen, con la jeringa en su interior, de aproximadamente entre 30 y 35 mL.

10 **[0063]** *Equipo de análisis:* El equipo utilizado para medir el nivel de oxígeno en el interior de los sobres y las jeringas incluía un analizador de oxígeno que medía el nivel de oxígeno con la lectura del indicador visual OxyDot® (analizador de OxySense) y un analizador de gases en sangre ABL5 (Radiometer) que medía el nivel de oxígeno en el agua de la jeringa.

**[0064]** *Almacenamiento:* En los siguientes ejemplos 2 a 4, las jeringas del envase secundario se situaron en una cámara climática a 25 °C/60 % de humedad relativa (HR).

15 **Ejemplo 2: Nivel de oxígeno en envases con expulsión por nitrógeno**

*Oxígeno en entornos de sobre*

**[0065]** En la tabla siguiente, se muestra el nivel de oxígeno de las configuraciones A, C, D y O.

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

20 **[0066]** La **figura 4** es una representación gráfica de la tabla anterior y muestra el acceso de oxígeno en los sobres con expulsión por nitrógeno (configuraciones A, C, D y O). Las configuraciones A, C, D y O se prepararon con un film superior de papel de aluminio. Puesto que el papel de aluminio tenía unas propiedades de barrera al oxígeno muy fuertes, el impacto en el film superior tras el acceso de oxígeno era insignificante. Por lo tanto, el gráfico permite, fundamentalmente, hacer una comparación directa entre las propiedades de barrera del film inferior.

25 **[0067]** Al principio del estudio (día = 0), el nivel de oxígeno en la totalidad de las configuraciones era de aproximadamente un 0 %, excepto en la configuración O, donde era inferior a un 1 %. La configuración A, formada por la película de APET sin propiedades de barrera al oxígeno, permitía un acceso constante de oxígeno. Al final del estudio (día = 360), el nivel de oxígeno de la configuración A era de aproximadamente un 8 %. Las demás configuraciones C, D y O presentaron buenas propiedades de barrera contra la penetración de oxígeno. No obstante, estas configuraciones todavía permitían el acceso de oxígeno en cierta medida, puesto que el nivel de oxígeno en el interior de los sobres aumentó al final del estudio (p. ej., 2 % en C, 1 % en D).

*Oxígeno en entornos de jeringa*

[0068] En la **figura 5**, se muestra el nivel de oxígeno en las jeringas cargadas de las configuraciones A, C y D. Las jeringas cargadas con agua desgasada tenían aproximadamente un 1 % de oxígeno residual con t0. De acuerdo con la **figura 5**, todos los niveles de oxígeno en las jeringas son próximos a un cero por ciento de oxígeno después de 1 mes. Se contempla que, puesto que los entornos de sobre de las configuraciones A, C y D presentaban un nivel de oxígeno inferior que sus jeringas (véase la **figura 4**), el nivel de oxígeno reducido en el exterior de la jeringa estimula la salida del oxígeno residual en el interior de la jeringa, facilitado por la permeabilidad del protector, de acuerdo con la ley de Fick.

[0069] Sin embargo, se observó un fenómeno de histéresis (efecto retardador) entre el nivel de oxígeno en el entorno de sobre y el nivel de oxígeno en el interior del cilindro de jeringa. Esto queda puesto de relieve por la observación de que, tras un año, las jeringas en las configuraciones C y D (situadas en la película de EVOH) se mantenían en un nivel de oxígeno de un cero por ciento, mientras que el nivel de oxígeno aumentó ligeramente en los sobres respectivos (2 % para C, 1 % para D). Este efecto era más destacado en la configuración A, en la que la jeringa en A (situada en película de APET normal) se mantuvo en un cero por ciento de oxígeno durante más de seis meses, después de lo cual el nivel de oxígeno empezó a aumentar después de alrededor del séptimo mes hasta un 2 % al final del estudio. Por el contrario, el nivel de oxígeno en el entorno de sobre de la configuración A aumentó, de forma constante, hasta un 8 % al final del estudio. En la **figura 6**, se muestra el fenómeno de histéresis del nivel de oxígeno entre el sobre y la jeringa de la configuración A solamente.

[0070] Se contempla que el fenómeno de histéresis puede ser atribuido al sensor de oxígeno (OxyDot®), que tiene una capacidad de absorción de oxígeno intrínseca como parte de su capacidad de detección.

**Ejemplo 3: Nivel de oxígeno en envases con absorbentes de oxígeno***Oxígeno en entornos de sobre*

[0071] Se analizaron las configuraciones E, E bis, F y G con respecto al nivel de oxígeno en el interior de entornos de jeringa y de sobre. El estudio permitió la comparación con los distintos materiales del envase secundario y los tipos de absorbente de oxígeno. En la **figura 7**, se muestra el nivel de oxígeno en el entorno de sobre con un almacenamiento de 360 días a 25 °C/60 % de HR. Tal y como se describe en el ejemplo 1, las configuraciones E, E bis, F y G, se cerraron en un entorno de aire ambiente con un nivel de oxígeno de un 21 %. Los desfases con t0 son atribuidos al tiempo entre el cierre del sobre y la medición del nivel de oxígeno. Después de entre 2 y 3 días, el entorno de sobre de la totalidad de las configuraciones (E, E bis, F y G) tenía un cero por ciento de oxígeno. Esto indica que el absorbente de oxígeno absorbe rápidamente el contenido de oxígeno inicial dentro del sobre. En la **figura 8**, se muestra una absorción rápida con más detalle en un gráfico de escala de 8 días. Después de 1 año, se observó que las configuraciones E y F se mantenían en un cero por ciento de oxígeno en el entorno de sobre (**figura 7**). Para E bis, el nivel de oxígeno empezó a aumentar después de 6 meses hasta alcanzar un nivel de aproximadamente un 5 % al final del año. El sobre G comprendía una película de film superior absorbente de oxígeno con una capacidad de aproximadamente 12 cc de O<sub>2</sub>. Sin embargo, el nivel de oxígeno en el entorno de sobre en la configuración G empezó a aumentar después de un mes y el nivel de oxígeno era de aproximadamente un 2 % en los primeros 6 meses, lo que indica que la capacidad de absorción de oxígeno no es suficiente.

[0072] En relación con las configuraciones E y F, los resultados indican que una ratio entre la propiedad de barrera de la película (índice de transferencia de oxígeno) y la capacidad del absorbente de oxígeno puede manipularse para proporcionar un entorno de oxígeno de un cero por ciento al final del estudio. Por lo tanto, un envase secundario con una barrera débil (APET) y una gran capacidad de absorbente de O<sub>2</sub> (30 cc), es decir, la configuración E, y un envase secundario con una buena barrera (EVOH) y una baja capacidad de absorbente de O<sub>2</sub> (15 cc) pueden proporcionar el mismo resultado (nivel de oxígeno en el sobre de un cero por ciento).

[0073] La configuración E bis presenta los mismos materiales de envase secundario, pero con una capacidad de absorbente de O<sub>2</sub> más baja (15 cc frente a 30 cc para E). Los resultados de la **figura 7** indican que la capacidad total del absorbente de O<sub>2</sub> se consumió a los 6 meses debido a las propiedades de barrera débiles de la película de APET. Por lo tanto, el acceso de oxígeno es equivalente a la configuración A, es decir, una absorción de un 5 % de oxígeno en 6 meses. Los resultados también mostraron que la configuración G, con el absorbente de oxígeno incrustado en la película de base de polímeros presentaba la evacuación de oxígeno más lenta (3 días hasta un cero por ciento de oxígeno). Por último, los resultados mostraron que la cinética de absorción de oxígeno es muy rápida y puede evacuar la cantidad total de oxígeno en el sobre (aproximadamente 6 a 7 cc de O<sub>2</sub>) en aproximadamente entre 2 y 3 días.

[0074] También se observó, de manera sorprendente, que la presión de aire del envase secundario en algunas de las configuraciones alcanzó una presión inferior a la presión atmosférica y creó un efecto similar al vacío.

*Oxígeno en entornos de jeringa*

5 **[0075]** En la **figura 9**, se muestra el nivel de oxígeno de los entornos de jeringa en las configuraciones E, F y G. Las jeringas cargadas con agua desgasada tenían aproximadamente un 1 % de oxígeno residual con t0. Después de 1 mes, el nivel de oxígeno en las jeringas de las configuraciones E, F y G era de un cero por ciento de oxígeno. Los resultados indican que el sistema tiende a equilibrar el nivel de oxígeno en el exterior (cero por ciento) y en el interior de la jeringa. Resulta interesante señalar, sin embargo, que el nivel de oxígeno en la jeringa G se mantiene cercano a un cero por ciento de oxígeno a pesar del aumento de oxígeno ligero en el sobre (4 % de oxígeno) después de un año.

**Ejemplo 4: Efectos de cierre de las configuraciones de envase secundario y niveles de oxígeno**

10 **[0076]** En la **figura 10**, se ilustra una cantidad de sobres de las configuraciones E y G con cierre defectuoso. Tal y como se ha descrito anteriormente, todos los sobres con absorbentes de oxígeno se cerraron con un nivel de oxígeno de un 21 %. Los resultados de la **figura 10** muestran que la mayoría de estas muestras alcanzaron un cero por ciento de oxígeno y volvieron a hasta un 21 % en distintos momentos, en función del índice de fuga de cada muestra o la ruptura del cordón de estanqueidad después de un momento determinado. A pesar del tamaño superior del absorbente de oxígeno (capacidad de 30 cc en E en comparación con 7 cc de oxígeno puro en el volumen del sobre), el nivel de oxígeno en el sobre puede volver a aumentar a hasta un 21 % muy rápidamente si el envase tiene una fuga. El gran número de sobres defectuosos de la configuración E indica que algunos materiales presentan propiedades de cierre mejores que otros y esto debe tenerse en cuenta para el envase secundario.

20 **Ejemplo 5: Nivel de oxígeno de jeringas cargadas en condiciones ambientales (~21 % de O<sub>2</sub>) en envase blíster con absorbentes de oxígeno**

25 **[0077]** Mediante este estudio, se analizó el nivel de oxígeno y la cinética de extracción de una jeringa cargada en condiciones ambientales (la concentración de O<sub>2</sub> es de ~ 21 %). Se prepararon tres configuraciones de blíster distintas (n=10, por configuración) con absorbentes de oxígeno con un volumen de aproximadamente 32 cc con los materiales siguientes en condiciones ambientales (~21 % de O<sub>2</sub>):

Configuración	Film inferior	Film superior	Absorbente de oxígeno
1 (◆)	PET/EVOH/PE 500 µm	Papel/Alu9µm/PE	Bolsita 30 cc
2 (■)	PET/EVOH/PET 457 µm	Papel/PET/Alu20 µm	Cánula 30 cc
3 (▲)	PET/EVOH/LDPE 457 µm	Papel/Alu9µm/PE	Cánula 30 cc

30 **[0078]** Jeringas de vidrio de 1,25 mL (Hypak™, Becton Dickinson & Co.) con un protector permeable al oxígeno fueron cargadas con agua purificada (no desgasada) y, posteriormente, se situaron en uno de los envases blíster anteriores. Por lo tanto, el agua contenía 8 ppm de niveles de oxígeno iniciales (equilibrio con aire a un 21 % de oxígeno). Se introdujo un sensor de oxígeno OxyDot® (indicador visual del nivel de oxígeno) en el cilindro de jeringa antes de la carga. Los niveles de oxígeno se analizaron en el envase blíster y en la jeringa de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 1.

*Oxígeno en entornos de blíster*

35 **[0079]** En las tres configuraciones, el nivel de oxígeno es cero en el envase blíster después de un día y se mantiene en cero hasta el final del estudio (360 días) (**figura 11**). Esto indica que la cinética de la absorción de oxígeno presenta un índice mucho más rápido que el flujo de permeación de oxígeno a través del blíster. En la **figura 11**, la concentración de oxígeno con T0 (tiempo cero) debería ser de un 21 %, pero el retraso entre la fabricación de la muestra y la medición (un periodo de varias horas) es suficiente para conseguir concentraciones bajas en el primer momento de medición.

*Oxígeno en entornos de jeringa*

40 **[0080]** Para una jeringa cargada en condiciones ambientales (oxígeno a un 21 %) y situada en el envase blíster con absorbente de oxígeno, el nivel de oxígeno en la jeringa disminuye a hasta un 5 % en seis meses y a menos de un 2 % alrededor de un año en las tres configuraciones de blíster (**figura 12**). La línea de tendencia en la **figura 12** parece seguir una curva exponencial.

45 **[0081]** El estudio mostró que el flujo de extracción de oxígeno del interior de la jeringa es un proceso relativamente lento; se tarda unos seis meses en hacer disminuir el nivel de oxígeno a alrededor de un 5 % y un año para conseguir un nivel de oxígeno de alrededor de un 2 %. Esta cinética lenta indica que las jeringas cargadas en condiciones ambientales expondrán el contenido de las jeringas a una exposición de oxígeno de

alrededor de seis meses, de tal forma que habrá probablemente un riesgo elevado de oxidación/degradación. Aunque el envase reduce, finalmente, el nivel de oxígeno en la jeringa a menos de un 2 % en alrededor de un año, se recomienda cargar la jeringa en condiciones inertes (es decir, con nitrógeno) para evitar una posible degradación.

5 **Ejemplo 6: Nivel de oxígeno en la jeringa con diversas condiciones de envasado y de carga**

10 [0082] En la **figura 13**, se resume el nivel de oxígeno en las jeringas de diversas condiciones de envasado y de carga a lo largo de un año. En una jeringa cargada en condiciones inertes (desgasada, con expulsión por N<sub>2</sub>) con un nivel de O<sub>2</sub> de ~1 % y almacenada en aire ambiente (sin envase secundario), el nivel de oxígeno aumentó, finalmente, hasta un 21 % en aproximadamente un año (▲). Para una jeringa cargada en condiciones inertes (desgasada, expulsión por N<sub>2</sub>) con un nivel de O<sub>2</sub> de ~1 % y situada en un envase de barrera al oxígeno con un absorbente, el nivel de oxígeno disminuye a cero en alrededor de un mes y se mantiene en el mismo nivel después de alrededor de un año (◆). Una jeringa cargada en condiciones ambientales (nivel de O<sub>2</sub> ~21 %) y situada en un envase de barrera al oxígeno con un absorbente, el nivel de oxígeno disminuye a alrededor de un 1 % después de un año (■).

15 **Ejemplo 7: Estudios de estabilidad acelerada de una formulación de morfina en envase primario y secundario sin absorbente de oxígeno**

[0083] Se prepararon formulaciones de morfina de 2 mg/mL y de 10 mg/mL de acuerdo con la tabla siguiente.

Material	2 mg/mL	10 mg/mL
Sulfato de morfina pentahidratado	2,00 mg	10,00 mg
Cloruro de sodio	8,40 mg	7,50 mg
Citrato sódico dihidratado	2,30 mg	3,45 mg
Ácido cítrico monohidratado	0,74 mg	1,11 mg
Edetato disódico dihidratado	0,111 mg	0,111 mg
Cloruro cálcico dihidratado	0,053 mg	0,053 mg
Agua para inyección	c.s.p 1 mL	c.s.p 1 mL

20 [0084] La formulación de morfina de 2 mg/mL y 10 mg/mL se analizó en condiciones aceleradas de acuerdo con la ICH a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses en jeringas de vidrio de 1,25 mL (Hypak™) con un tapón permeable al oxígeno. Las jeringas con las formulaciones de morfina se situaron en un envase blíster secundario de material PET (tereftalato de polietileno) con un sustrato de cubierta de papel.

25 [0085] Los resultados del ensayo de estabilidad después de un almacenamiento de 6 meses a 40 °C/75 % de HR demostraron que el contenido de morfina se mantuvo en los parámetros de la especificación (no más de ±10 % de cambio) en ambas concentraciones. Los valores de ensayo permanecieron estables en la formulación de 2 mg/mL, mientras que los valores de ensayo de la morfina disminuyeron ligeramente en la formulación de 10 mg/mL, pero se mantuvieron dentro de la especificación. De manera similar, el nivel de impurezas total aumentó de forma constante con el tiempo, pero se mantuvo por debajo de la especificación (no más de 1,5 %) en ambas fuerzas. Los valores de pH también permanecieron estables a lo largo del periodo de almacenamiento de 6 meses.

30 [0086] Con respecto a las impurezas individuales, la pseudomorfina apareció tras un periodo de almacenamiento de 1 mes y aumentó de forma constante durante el periodo de almacenamiento tanto en la formulación de morfina de 2mg/mL y de 10 mg/mL. Al final de los 6 meses de almacenamiento, esta impureza superó el límite de especificación (no más de 0,2 %). En la tabla siguiente, se describe la concentración de pseudomorfina con el tiempo en la formulación de morfina de 2 mg/mL:

	2 mg/mL de morfina en envase de barrera al oxígeno - contenido de pseudomorfina				
	T0	T1 mes	T2 meses	T3 meses	T6 meses
<b>Lote 1</b>	0	0,05	0,05	0,1	0,21
<b>Lote 2</b>	0	0,05	0,06	0,11	0,23

2 mg/mL de morfina en envase de barrera al oxígeno - contenido de pseudomorfina					
<b>Lote 3</b>	0	0,06	0,06	0,11	0,24

[0087] En la figura 14, se muestra la presencia de pseudomorfina con el tiempo en la formulación de 2 mg/mL de tres lotes diferentes. El aumento de pseudomorfina fue mayor en la formulación de 10 mg/mL y alcanzó el límite de la especificación antes (datos no mostrados).

5 **Ejemplo 8: Estudios de estabilidad acelerada de una formulación de morfina en envase primario y secundario con absorbente de oxígeno**

[0088] Con el fin de mejorar la estabilidad y el periodo de validez de la formulación de morfina del ejemplo 7, se desarrolló un envase secundario con un absorbente de oxígeno.

10 [0089] El envase blíster alternativo incluía una cavidad transparente termoformada hecha de una película de plástico multicapa con PET y EVOH (etileno-alcohol vinílico) (film inferior), así como un material de cubierta sellado térmicamente hecho de papel, PET y papel de aluminio (film superior). La capa de EVOH del film inferior presenta una permeabilidad muy baja a las moléculas de oxígeno y el papel de aluminio es impermeable a cualquier gas. Por lo tanto, este envase blíster restringe que el oxígeno atmosférico vuelva a entrar en el envase secundario. Se colocó un absorbente de oxígeno (capacidad de 30 cc) en el interior del blíster. Este absorbente incluía una fórmula de polvo de hierro cargado en una cánula hecha de plástico HDPE y servía para absorber el oxígeno presente en el envase secundario. El recipiente de envase primario, es decir, la jeringa, que contenía la formulación de morfina se situó, a continuación, en este envase blíster alternativo.

15 [0090] Se analizaron condiciones aceleradas a 40 °C/75 % de HR durante 6 meses, de manera similar al ejemplo anterior. En ambas fuerzas, el contenido de morfina se mantuvo estable con el tiempo y los resultados cumplían con la especificación (90 - 110 %). Sin embargo, con el sistema de envase secundario con una configuración de absorbente de oxígeno, el perfil de impurezas y, más en particular, las impurezas de la pseudomorfina, se mejoraron de forma considerable. En todos los lotes de ambas fuerzas, el resultado más alto de contenido de impurezas total era muy bajo y se mantuvo muy por debajo del límite de especificación (no más de 1,5 %). El contenido de pseudomorfina era muy bajo y se encontraba incluso por debajo del límite de cuantificación. Los resultados del contenido de pseudomorfina durante el periodo de almacenamiento de 6 meses en condiciones aceleradas se presentan en las tablas siguientes:

2 mg/mL de morfina en envase de barrera al oxígeno - contenido de pseudomorfina					
	T0	T1 mes	T2 meses	T3 meses	T6 meses
<b>Lote 1</b>	ND	0,05	0,03	0,04	0,04
<b>Lote 2</b>	ND	0,05	0,03	0,04	0,03
<b>Lote 3</b>	ND	0,04	0,01	0,02	0,01

10 mg/mL de morfina en envase de barrera al oxígeno - contenido de pseudomorfina					
	T0	T1 mes	T2 meses	T3 meses	T6 meses
<b>Lote 1</b>	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
<b>Lote 2</b>	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02
<b>Lote 3</b>	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03

30 [0091] Tal y como se ha mostrado anteriormente, el contenido de pseudomorfina también se mantuvo por debajo del límite de especificación (no más de 0,2 %). Los datos del ejemplo pusieron de manifiesto que los resultados de estabilidad obtenidos en los lotes envasados con el sistema de envase secundario con un absorbente de oxígeno muestran que la combinación de la formulación con el tampón y los sistemas quelantes, el proceso de fabricación en nitrógeno y el envase de barrera al oxígeno con un absorbente de oxígeno garantizan una buena conservación de la formulación de morfina contra reacciones de oxidación.

*Comparación de las formulaciones de morfina en envase de barrera al oxígeno con envase estándar*

5 [0092] En otro estudio, se analizó la estabilidad de una formulación de morfina de 2 mg/mL en un envase estándar (es decir, sin envase secundario de barrera para el oxígeno y/o absorbente de oxígeno) y en un envase de barrera al oxígeno (es decir, con envase secundario de barrera para el oxígeno y absorbente de oxígeno) en condiciones ambientales (25 °C/60 % de HR) y aceleradas (40 °C/75 % de HR). En las tablas siguientes, se pone de manifiesto que tanto en condiciones ambientales como aceleradas, el contenido de pseudomorfina en las formulaciones de morfina con envase de barrera al oxígeno era bajo y se encontraba por debajo de los límites de especificación, mientras que las formulaciones de morfina con envase estándar presentaban un nivel inaceptable (0,2 % o superior) de pseudomorfina:

2 mg/mL de morfina en envase de barrera al oxígeno - almacenamiento de contenido de pseudomorfina - 25 °C/60 % de HR							
	T0	T3 meses	T6 meses	T9 meses	T12 meses	T18 meses	T24 meses
Envase estándar	0	0,040	0,060	0,080	0,110	0,210	0,300
Envase de barrera al O <sub>2</sub>	0	0,020	0,024	0,030	0,033	N/D	0,032

10

2 mg/mL de morfina en envase de barrera al oxígeno - almacenamiento de contenido de pseudomorfina - 40 °C/75 % de HR					
	T0	T1 mes	T2 meses	T3 meses	T6 meses
Envase estándar	0,010	0,050	0,090	0,100	0,200
Envase de barrera al O <sub>2</sub>	0,010	0,040	0,020	0,030	0,030

15

[0093] En la figura 15, se muestra una representación gráfica de los resultados de las tablas anteriores. En la figura 15 (parte superior), se muestra el almacenamiento de formulaciones de morfina (MPH, por sus siglas en inglés) de 2 mg/mL en envase de barrera al oxígeno y estándar en condiciones ambientales (25 °C/60 % de HR) durante 24 meses. En el gráfico, se pone de manifiesto que la formulación de morfina de 2 mg/mL en el envase estándar, cuando se almacenó en condiciones ambientales alcanzó un nivel de impurezas de pseudomorfina inaceptable en alrededor de 18 meses. En la figura 15 (parte inferior), se muestra el almacenamiento de formulaciones de morfina de 2 mg/mL en envase de barrera al oxígeno y estándar en condiciones aceleradas (40 °C/75% de HR) durante seis meses. Al final del periodo de seis meses en condiciones aceleradas, las formulaciones de morfina en el envase estándar alcanzaron el límite de especificación para la pseudomorfina. Las formulaciones de morfina en envase de barrera al oxígeno almacenadas tanto en condiciones ambientales como aceleradas eran estables y presentaban un nivel de pseudomorfina muy por debajo de los límites de especificación.

20

**Ejemplo 9: Comparación de estabilidad de formulaciones de morfina del ejemplo 7 en envase de barrera al oxígeno con productos de formulación de morfina comercializados con fuerzas iguales**

25

[0094] Se prepararon formulaciones de morfina de 2 mg/mL, 5 mg/mL y 10 mg/mL de acuerdo con el ejemplo 7 y se cargaron en jeringas de vidrio de 1,25 mL (Hypak™) con un tapón y se colocaron en el sistema de envase secundario con un absorbente de oxígeno, tal y como se describe en el ejemplo 8. Se comparó la estabilidad con productos de formulación de morfina comercializados con fuerzas iguales. En la siguiente tabla, se resumen las condiciones de prueba y los resultados:

Pruebas de análisis	Nombre del producto	Producto de morfina del mercado 2 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 2 mg/mL	Producto de morfina del mercado 5 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 5 mg/mL	Producto de morfina del mercado 10 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 10 mg/mL
	Momento & condición de la prueba	Analizado a los 17 meses Condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR	Analizado a los 2 meses. Después de finalizar, condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR	Analizado a los 13 meses. Condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR
	Fecha de finalización	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)
<b>Ensayo de morfina (%)</b>	<b>90 % - 110 %</b>	101 %	101 %	101 %	100 %	104 %	100 %
<b>Impurezas totales (%)</b>	<b>No más de 1,0 %</b>	<b>1,7 %</b>	0,0 %	0,7 %	0,1 %	<b>1,1 %</b>	0,0 %
<b>Impureza de codeína</b>	<b>No más de 0,2 %</b>	0,06 %	0,05 %	0,06 %	0,04 %	0,07 %	0,05 %
<b>Impureza de pseudomorfina</b>	<b>No más de 0,2 %</b>	ND	0,04 %	<b>0,23 %</b>	0,03 %	ND	0,03 %
<b>Impureza de oripavina</b>	<b>No más de 0,2 %</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Impureza de 10-hidroximorfina</b>	<b>No más de 0,2 %</b>	0,15 %	0,04 %	0,04 %	0,06 %	0,08 %	0,03 %
<b>N-oximorfina</b>	<b>No más de 0,2 %</b>	ND	ND	ND	0,05 %	ND	ND

Pruebas de análisis	Nombre del producto	Producto de morfina mercado 2 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 2 mg/mL	Producto de morfina mercado 5 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 5 mg/mL	Producto de morfina mercado 10 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 10 mg/mL
	Momento & condición de la prueba	Analizado a los 17 meses Condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR	Analizado a los 2 meses. Después de finalizar, condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR	Analizado a los 13 meses. Condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR
	Fecha de finalización	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)
Impureza de normorfina	No más de 0,2 %	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Impureza de morfina	No más de 0,2 %	ND	ND	0,07 %	ND	ND	ND
Impureza de apomorfina	No más de 0,2 %	ND	-	ND	-	ND	ND

Pruebas de análisis	Nombre del producto	Formulación de morfina del ejemplo 2 con envase de barrera al O2 2 mg/mL	Producto de morfina del mercado 2 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 5 mg/mL	Producto de morfina del mercado 10 mg/mL	Formulación de morfina del ejemplo 7 con envase de barrera al O2 10 mg/mL
	Momento & condición de la prueba	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR	Analizado a los 17 meses Condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR	Analizado a los 13 meses. Condiciones ambientales	Analizado a los 6 meses a 40 °C/75 % de HR
	Fecha de finalización	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)	24 meses a 20 °C - 25 °C	24 meses a 20 °C - 25 °C (propuesto)
Impureza desconocida	No más de 0,2 %	RRT (%) 0,16 (0,02 %)	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 (0,03 %)	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 %)

**[0095]** Tal y como se ha mostrado anteriormente, las formulaciones de morfina del ejemplo 7 en el sistema de envase secundario con un absorbente de oxígeno presentaban una estabilidad mucho mejor que los productos de morfina comercializados con fuerzas comparables incluso cuando los productos de morfina comercializados se almacenaron en condiciones ambientales mientras que las formulaciones de morfina del ejemplo 7 se almacenaron en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR). El ensayo de estabilidad pone de manifiesto que la totalidad de los productos de morfina comercializados se encontraban fuera de los límites de especificación, bien en las impurezas totales y/o en una impureza particular, mientras que las formulaciones de morfina del ejemplo 7 se encontraban totalmente fuera de la especificación. El producto de morfina comercializado con 2 mg/mL presentaba un nivel elevado de impurezas totales (1,7 %) y se encontraba fuera de la especificación (de acuerdo con las directrices de la ICH Q3B) en dos impurezas desconocidas; otras impurezas desconocidas eran considerablemente superiores a 0,1 %. El producto de morfina comercializado con 5 mg/mL presentaba un nivel de impureza de pseudomorfina y de impureza desconocida inaceptables. Por último, el producto de morfina comercializado con 10 mg/mL, analizado a alrededor de la mitad de su periodo de validez presentaba un nivel de impurezas totales elevado y hasta 6 impurezas desconocidas, 4 de las cuales muy cercanas o pudiéndose redondearse a un 0,2 %; esto indica que es poco probable que este producto cumpla con los criterios de aceptación de la estabilidad después de dos años. Los resultados de este ejemplo prueban la pureza y la estabilidad aumentadas de las formulaciones de morfina de ejemplo descritas en el presente documento con el sistema de envase secundario con el absorbente de oxígeno.

**Ejemplo 10: Otros estudios de estabilidad con diversos fármacos sensibles al oxígeno en envase de barrera al oxígeno y estándar**

**[0096]** Se realizaron estudios de estabilidad adicionales para la formulación de hidromorfona y de prometazina similares al estudio de envase estándar frente al envase de barrera al oxígeno de morfina del ejemplo 8.

*Hidromorfona*

**[0097]** Se analizó la estabilidad de formulaciones de hidromorfona de 1 mg/mL y 10 mg/mL en un envase estándar (es decir, sin envase secundario de barrera para el oxígeno y/o absorbente de oxígeno) y en un envase de barrera al oxígeno (es decir, con envase secundario de barrera para el oxígeno y absorbente de oxígeno) en condiciones ambientales (25 °C/60 % de HR) durante 24 meses y aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante seis meses.

**[0098]** En condiciones ambientales, no se observó ninguna diferencia significativa en el contenido de impurezas en las formulaciones de hidromorfona de 1 mg/mL ni en el envase estándar ni en el envase de barrera al oxígeno. Sin embargo, en condiciones aceleradas, tanto la formulación de 1 mg/mL como la de 10 mg/mL presentan impureza desconocida con RRT 0,72 que sobrepasaba o estaba cerca de los límites de especificación:

<b>1 mg/mL de hidromorfona en envase de barrera al oxígeno - RRT 0,72 almacenamiento de contenido de impurezas - 40 °C/75 % de HR</b>					
	<b>T0</b>	<b>T1 mes</b>	<b>T2 meses</b>	<b>T3 meses</b>	<b>T6 meses</b>
<b>Envase estándar</b>	0	N/D	N/D	0,090	0,240
<b>Envase de barrera al O<sub>2</sub></b>	0	N/D	N/D	0,080	0,070
<b>10 mg/mL de hidromorfona en envase de barrera al oxígeno - almacenamiento de contenido de pseudomorfina - 40 °C/75 % de HR</b>					
	<b>T0</b>	<b>T1 mes</b>	<b>T2 meses</b>	<b>T3 meses</b>	<b>T6 meses</b>
<b>Envase estándar</b>	0	N/D	N/D	0,080	0,190
<b>Envase de barrera al O<sub>2</sub></b>	0	N/D	N/D	0,040	0,030

[0099] En la **figura 16**, se muestra una representación gráfica de los resultados de la tabla anterior. En la **figura 16 (parte superior)**, se muestra el almacenamiento de formulaciones de hidromorfona (HYD, por sus siglas en inglés) de 1 mg/mL en envase de barrera al oxígeno y estándar en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante seis meses. En el gráfico, se muestra que la formulación de hidromorfona de 1 mg/mL en el envase estándar presentaba una impureza desconocida inaceptable (RRT 0,72) al final del periodo de almacenamiento de seis meses. En la **figura 16 (parte inferior)**, se muestra el almacenamiento de formulaciones de hidromorfona de 10 mg/mL en envase de barrera al oxígeno y estándar en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante seis meses. Al final del periodo de seis meses en condiciones aceleradas, las formulaciones de hidromorfona en el envase estándar eran muy cercanas al límite de especificación para la impureza desconocida (RRT 0,72). Las formulaciones de hidromorfona de 1 mg/mL y de 10 mg/mL en el envase de barrera al oxígeno eran estables con un nivel de impureza estable y por debajo de los límites de especificación.

*Prometazina*

[0100] Se analizó la estabilidad de formulaciones de prometazina de 25 mg/mL en un envase estándar (es decir, sin envase secundario de barrera para el oxígeno y/o absorbente de oxígeno) y en un envase de barrera al oxígeno (es decir, con envase secundario de barrera para el oxígeno y absorbente de oxígeno) en condiciones ambientales (25 °C/60 % de HR) durante 24 meses y aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante seis meses.

[0101] En las tablas siguientes, se pone de manifiesto que tanto en condiciones ambientales como aceleradas, el contenido de impureza de sulfóxido en las formulaciones de prometazina con envase de barrera al oxígeno se encontraba por debajo de los límites de especificación, mientras que las formulaciones de prometazina con envase estándar presentaron rápidamente un nivel inaceptable (0,2 % o superior) de impureza de sulfóxido:

25 mg/mL de prometazina en envase de barrera al oxígeno - almacenamiento de contenido de sulfóxido - 25 °C/60 % de HR							
	T0	T3 meses	T6 meses	T9 meses	T12 meses	T18 meses	T24 meses
Envase estándar	0,17	0,67	1,21	N/D	1,55	0,21	0,30
Envase de barrera al O <sub>2</sub>	0,12	0,17	0,17	N/D	0,13	N/D	0,032

25

25 mg/mL de prometazina en envase de barrera al oxígeno - almacenamiento de contenido de sulfóxido - 40 °C/75 % de HR					
	T0	T1 mes	T2 meses	T3 meses	T6 meses
Envase estándar	0,173	0,451	N/D	0,854	1,46
Envase de barrera al O <sub>2</sub>	0,12	0,177	0,114	0,104	0,12

[0102] En la **figura 17**, se muestra una representación gráfica de los resultados de la tabla anterior. En la **figura 17 (parte superior)**, se muestra el almacenamiento de formulaciones de prometazina (PRZ) de 25 mg/mL en envase de barrera al oxígeno y estándar en condiciones ambientales (25 °C/60 % de HR) durante doce meses. En el gráfico, se muestra que la formulación de prometazina en el envase estándar presentaba un nivel inaceptable de sulfóxido a los tres meses de ensayo, que continuó aumentando hacia el final del periodo de almacenamiento. La formulación de prometazina en el envase de barrera al oxígeno presentaba un nivel de impureza de sulfóxido por debajo de los límites de especificación. En la **figura 17 (parte inferior)**, se muestra el almacenamiento de formulaciones de prometazina de 25 mg/mL en envase de barrera al oxígeno y estándar en condiciones aceleradas (40 °C/75 % de HR) durante seis meses. Al mes de ensayo, las formulaciones de prometazina en el envase estándar ya habían sobrepasado el límite de especificación del sulfóxido. Las formulaciones de prometazina en el envase de barrera al oxígeno eran estables con un nivel de impureza de sulfóxido estable y por debajo de los límites de especificación.

5 **[0103]** Si bien se han mostrado y descrito en el presente documento modos de realización preferidos de la presente invención, a los expertos en la materia les resultará evidente que dichos modos de realización se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. A los expertos en la materia se les ocurrirán ahora numerosas variaciones, cambios y sustituciones, sin desviarse de la invención. Cabe observar que diversas alternativas a los modos de realización de la invención descritos en el presente documento pueden emplearse en la práctica de la invención. Se pretende que las reivindicaciones siguientes definan el alcance de la invención y que los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes sean cubiertos de esta manera.

**REIVINDICACIONES**

1. Sistema de envasado farmacéutico para un fármaco sensible al oxígeno inyectable, comprendiendo el sistema de envasado:
  - (i) una jeringa (3) cargada en condiciones inertes con un fármaco sensible al oxígeno inyectable, donde el fármaco sensible al oxígeno es uno entre morfina, hidromorfona y prometazina;
  - (ii) un envase blíster de barrera al oxígeno cerrado herméticamente, que aloja la jeringa; y
  - (iii) un absorbente de oxígeno (2), **caracterizado por que** la jeringa presenta un protector permeable al oxígeno y el envase blíster comprende un film inferior multicapa (1) que comprende etileno-alcohol vinílico (EVOH) y una cubierta de film superior multicapa (4) que comprende papel de aluminio o EVOH, donde el absorbente de oxígeno reduce el nivel de oxígeno presente desde el momento de montar el envase a un cero por ciento en uno a tres días en el envase blíster y en uno a tres meses en la jeringa.
2. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1, donde la jeringa (3) es de plástico o de vidrio.
3. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde el envase blíster es un blíster conformado en frío a base de aluminio o un blíster moldeado.
4. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el absorbente de oxígeno (2) está situado en el interior del envase blíster.
5. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el absorbente de oxígeno (2) es una cánula.
6. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el absorbente de oxígeno (2) tiene la capacidad de absorber 30 cc de oxígeno a 1 atm.
7. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde el absorbente de oxígeno (2) está hecho de hierro.
8. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el absorbente de oxígeno (2) reduce el nivel de oxígeno en el envase blíster desde el momento de montar el envase a un cero por ciento en un día.
9. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el absorbente de oxígeno (2) reduce el nivel de oxígeno en la jeringa desde el momento de montar el envase a un cero por ciento en un mes.
10. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el nivel de oxígeno se mantiene en un cero por ciento en la jeringa (3) y el envase blíster durante al menos tres años.
11. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el fármaco sensible al oxígeno inyectable es morfina.
12. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el fármaco sensible al oxígeno inyectable es hidromorfona.
13. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el fármaco sensible al oxígeno inyectable es prometazina.
14. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el envase blíster es un blíster termoformado.
15. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el film inferior comprende EVOH y tereftalato de polietileno (PET).
16. Sistema de envasado farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, donde el film superior comprende aluminio y papel.

FIGURA 1

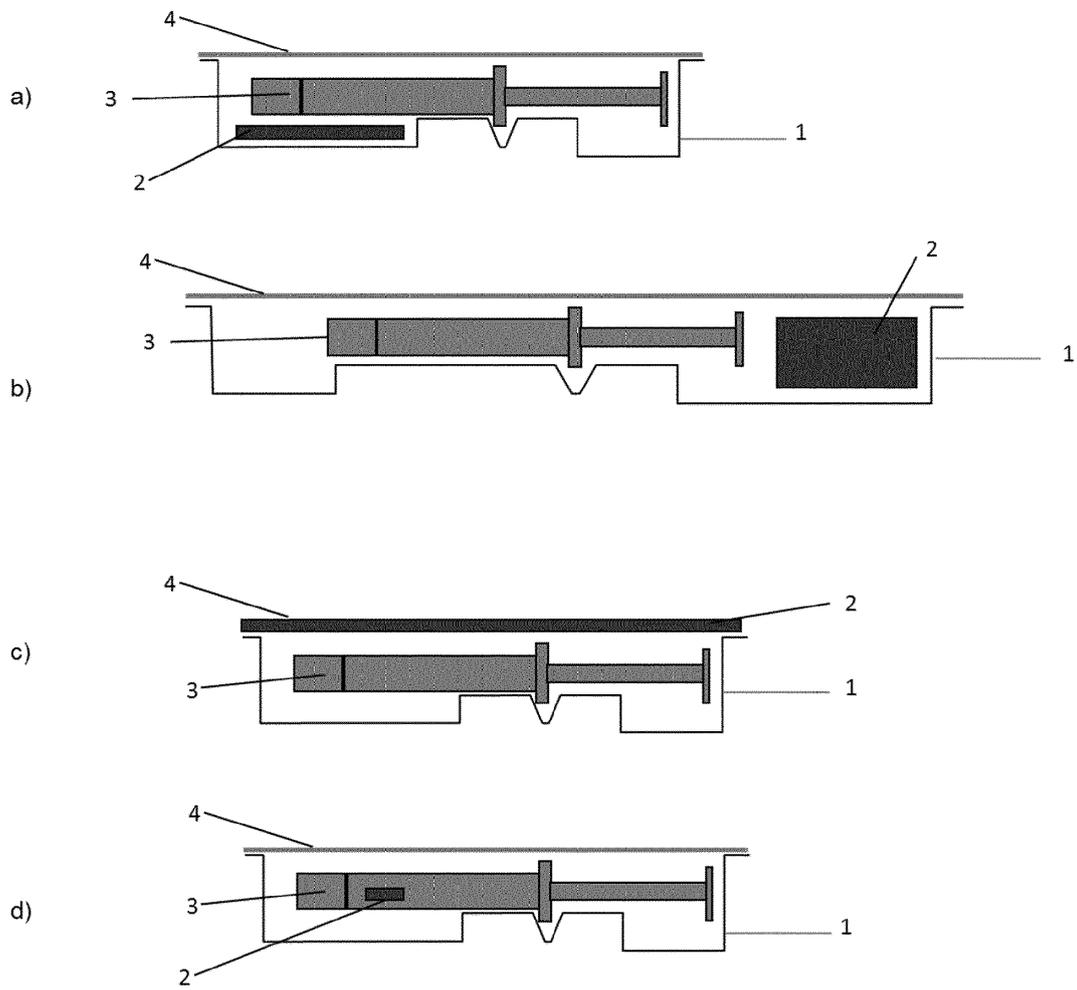


FIGURA 2

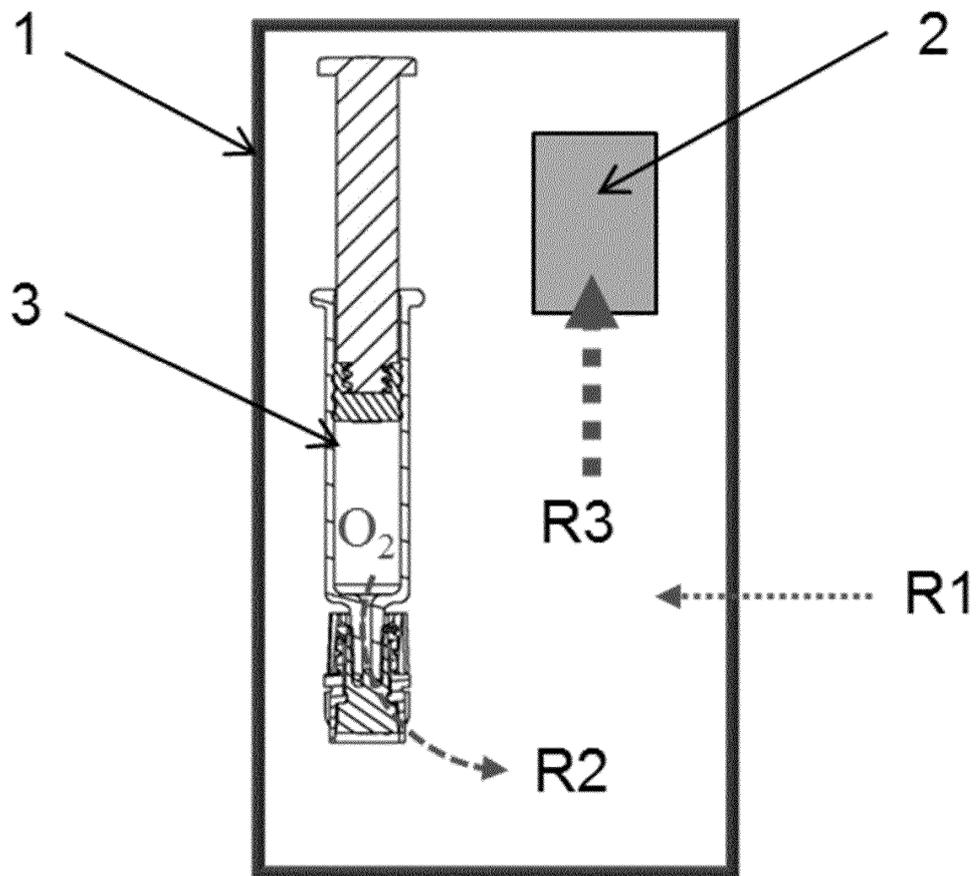


FIGURA 3

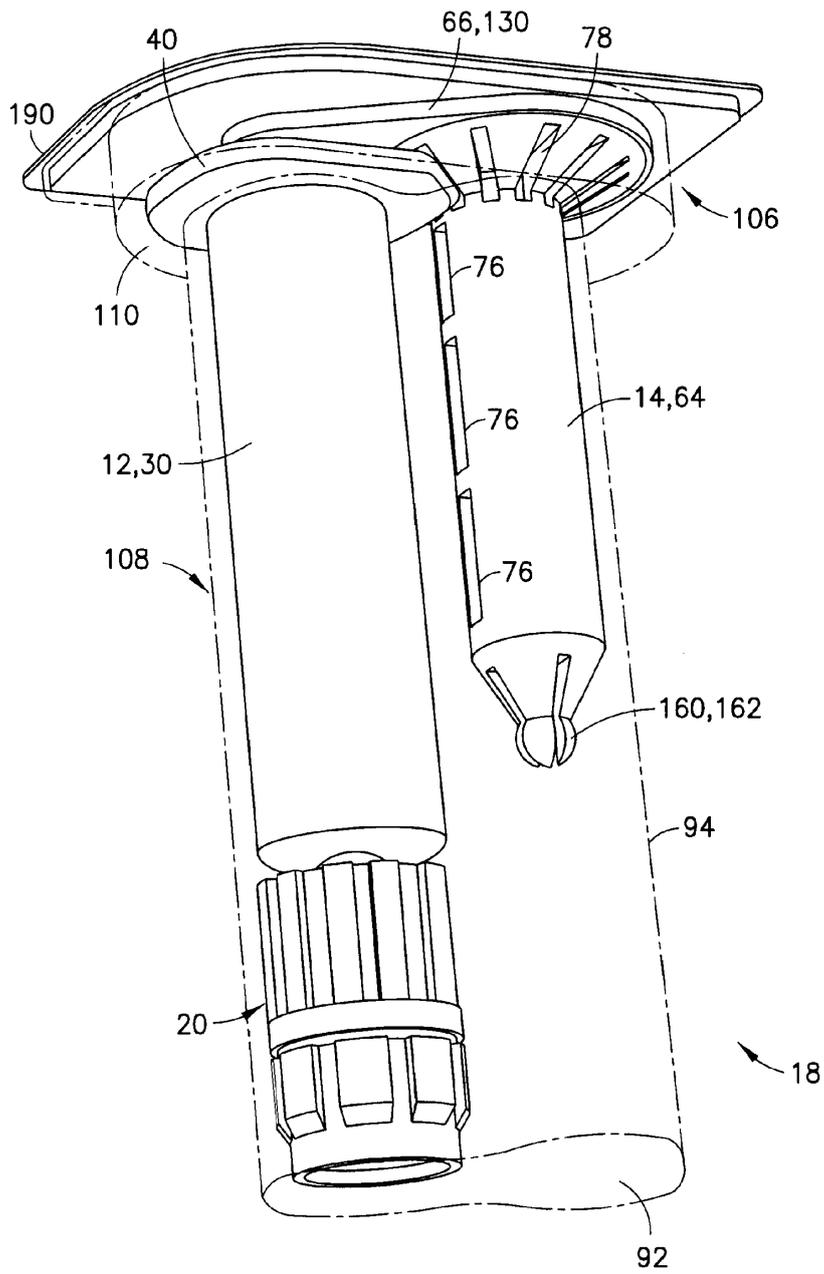


FIGURA 4

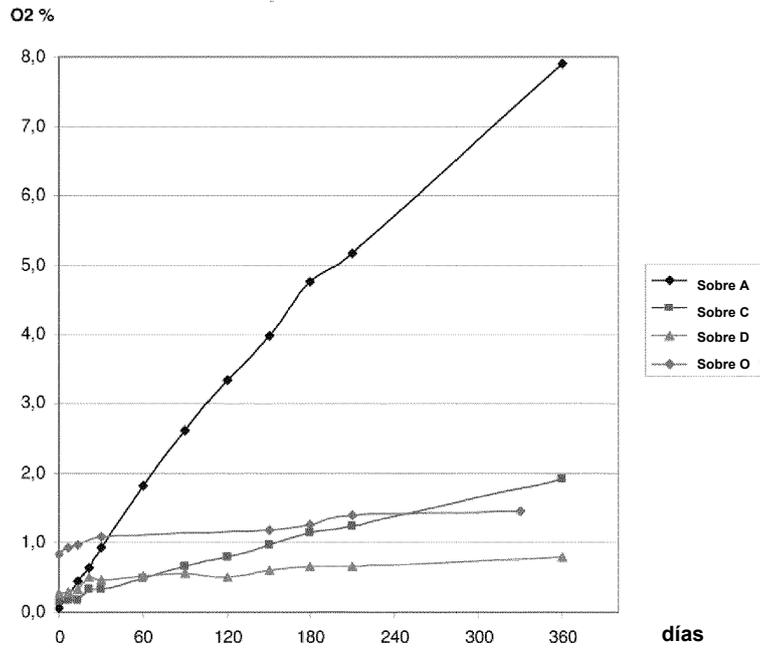


FIGURA 5

Nivel de O<sub>2</sub> en jeringa

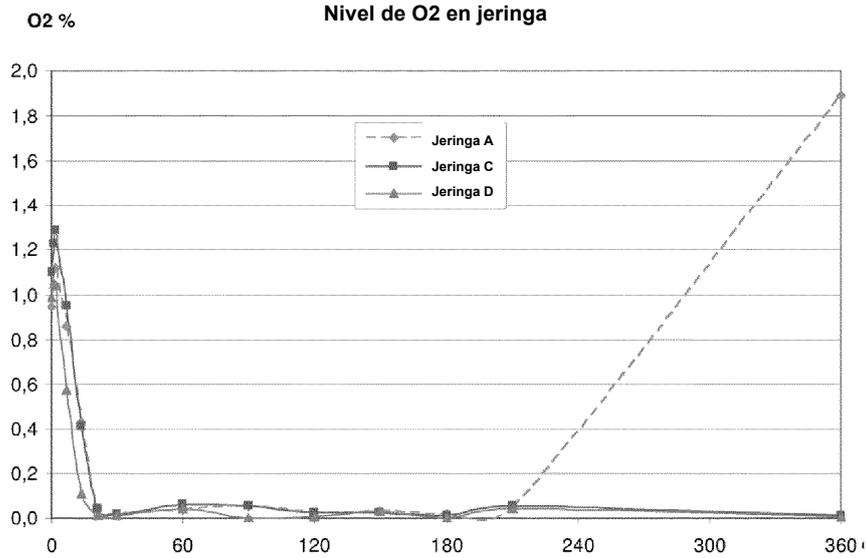


FIGURA 6

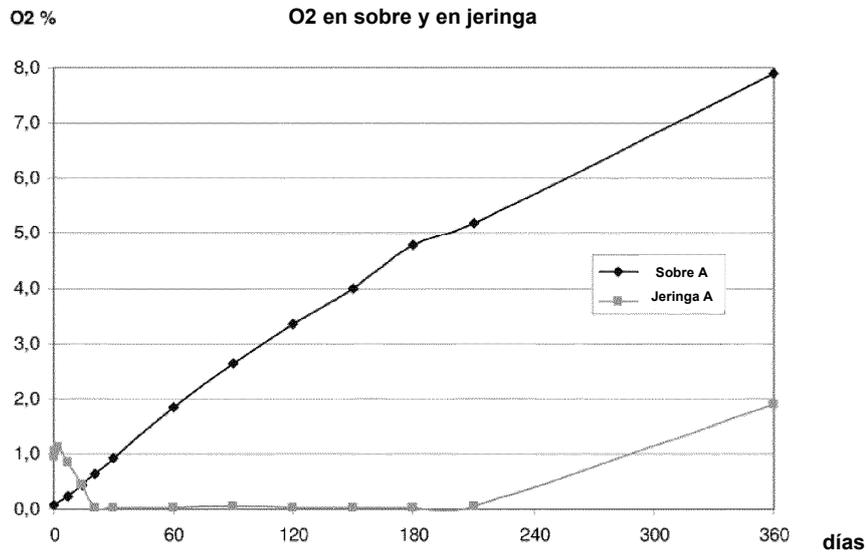
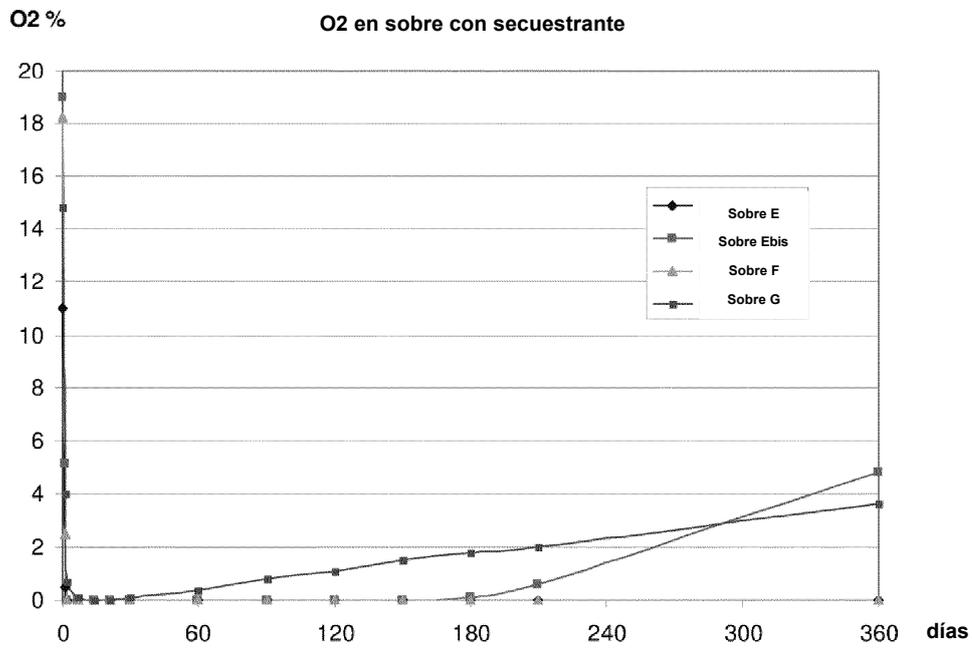
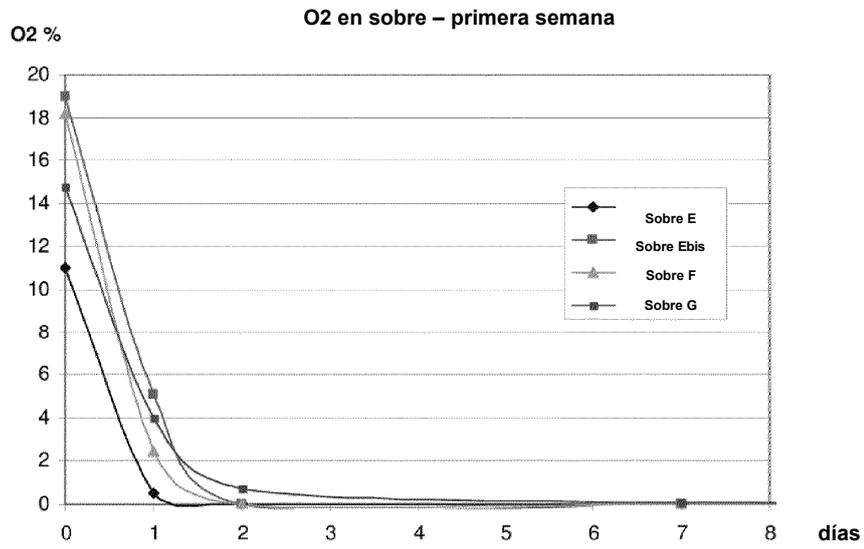
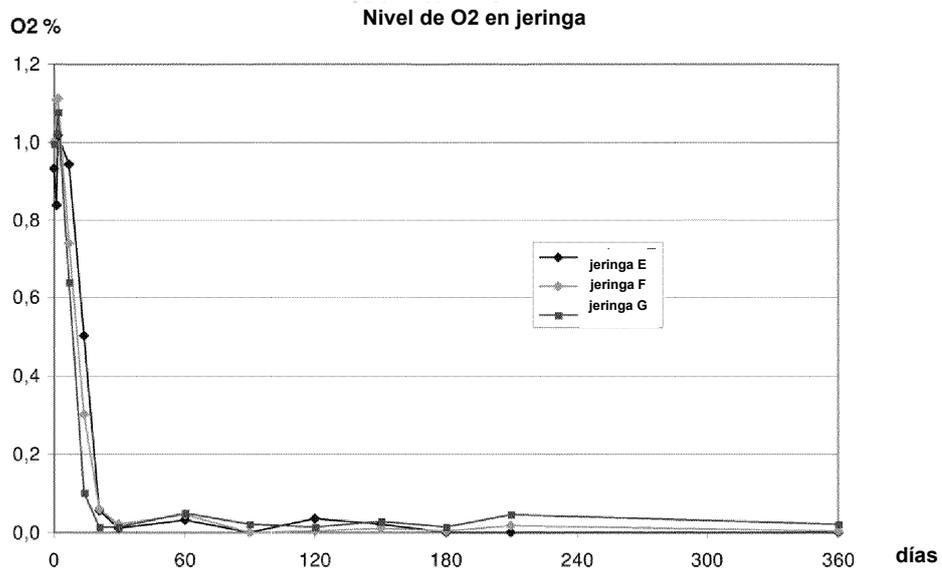


FIGURA 7





**FIGURA 9**



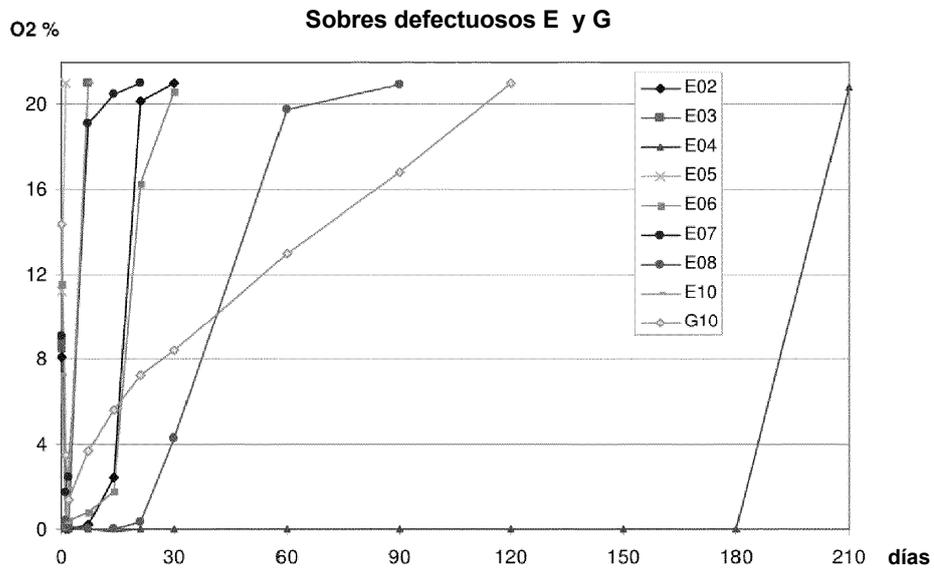


FIGURA 11

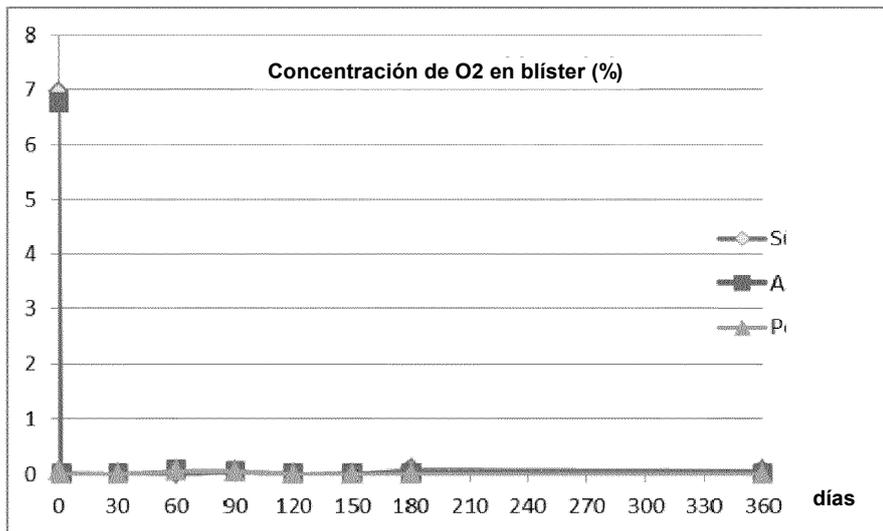


FIGURA 12

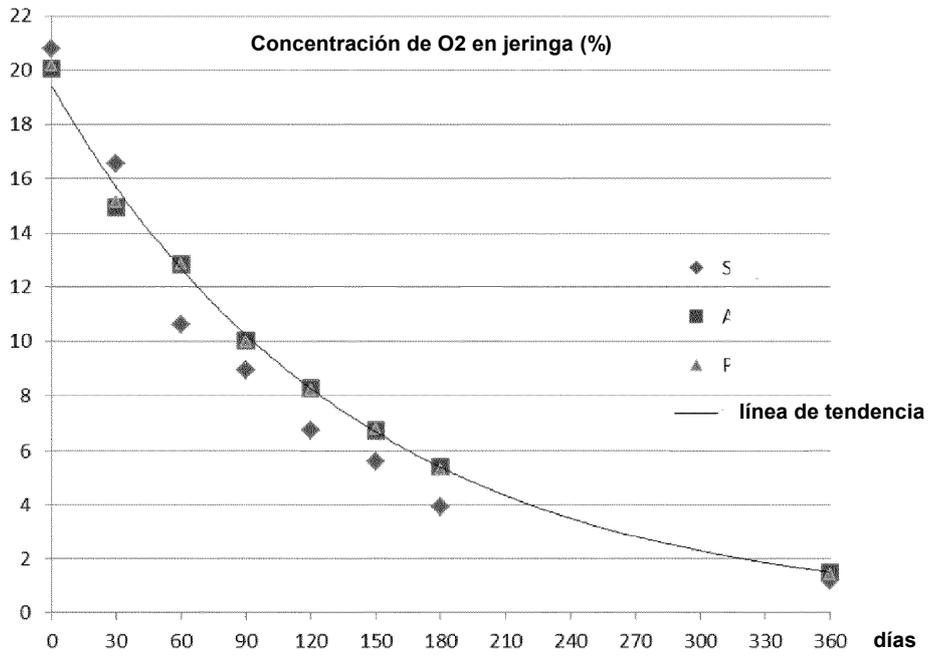


FIGURA 13

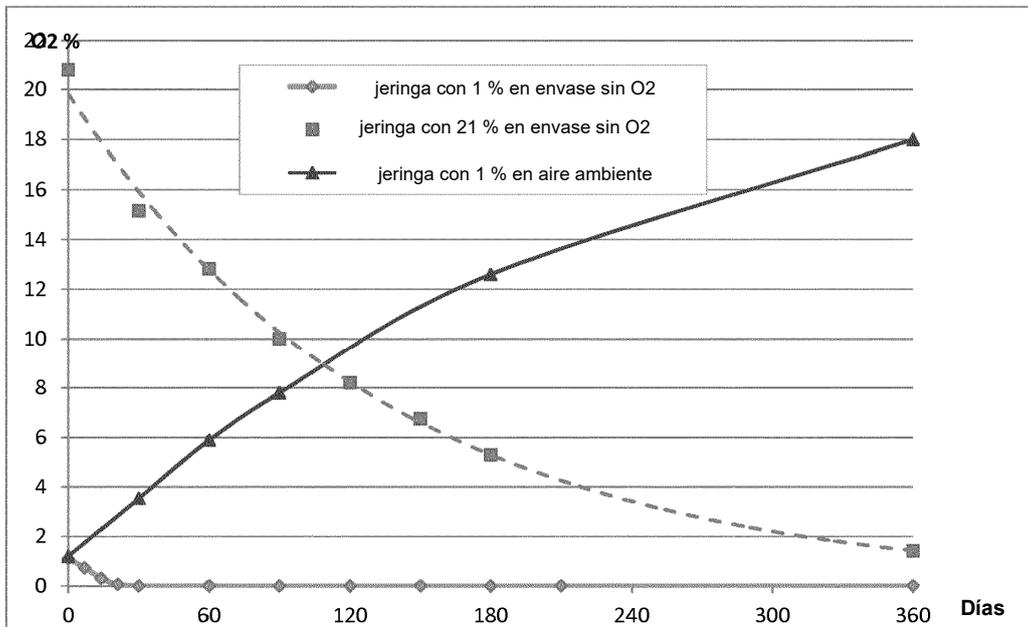


FIGURA 14

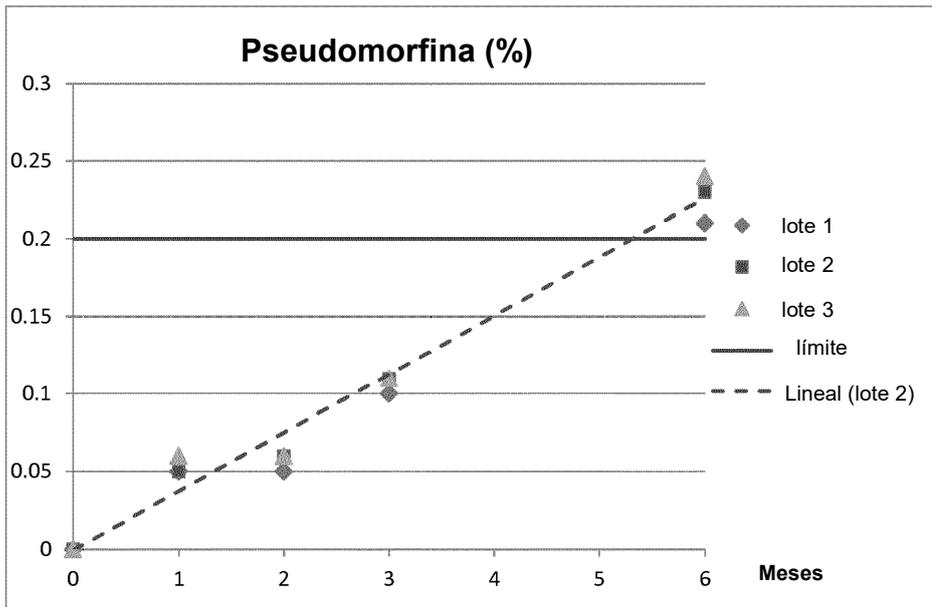


FIGURA 15

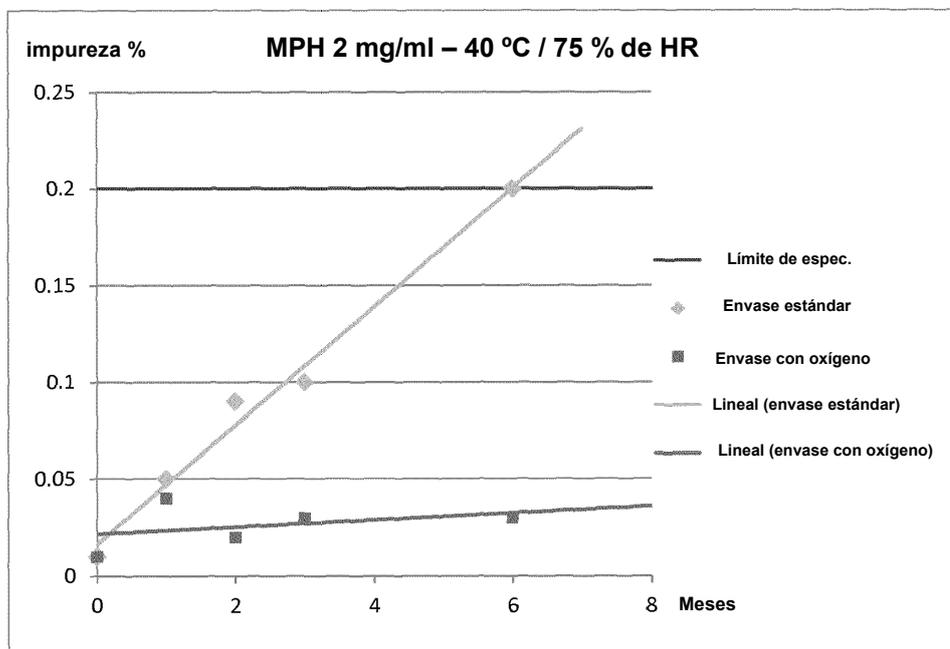
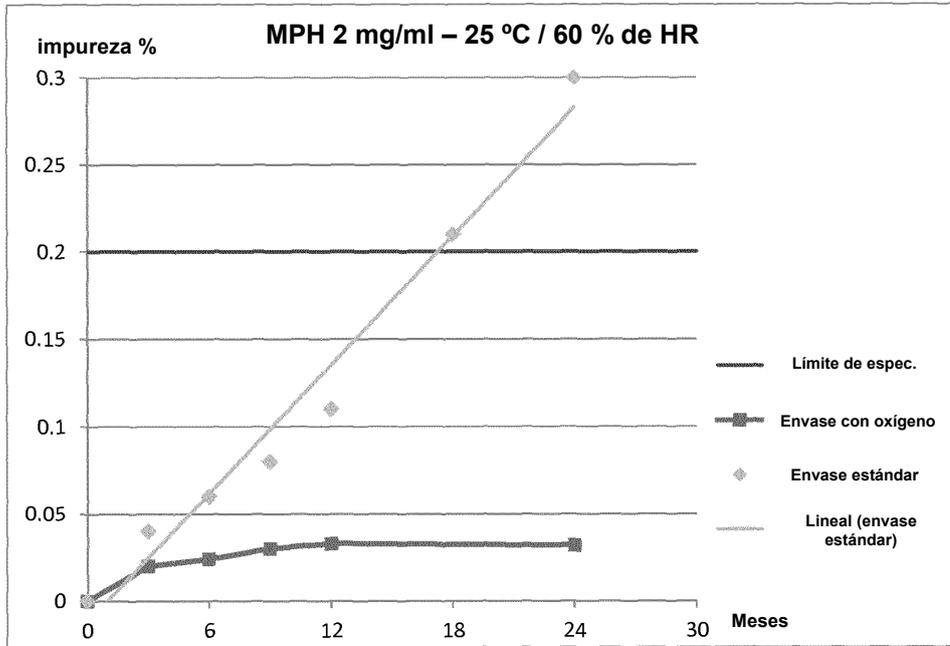


FIGURA 16

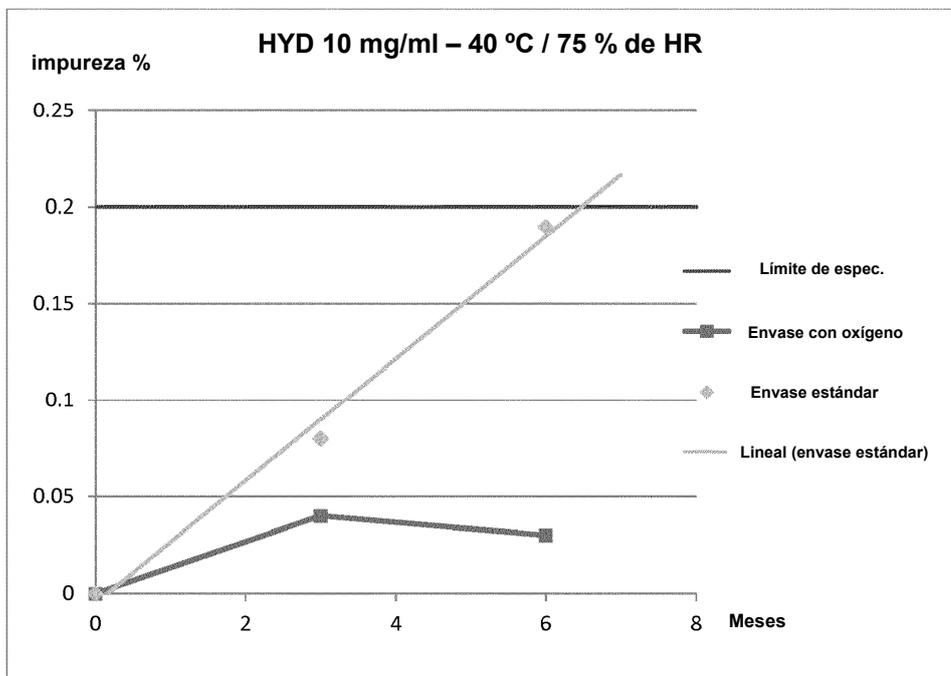
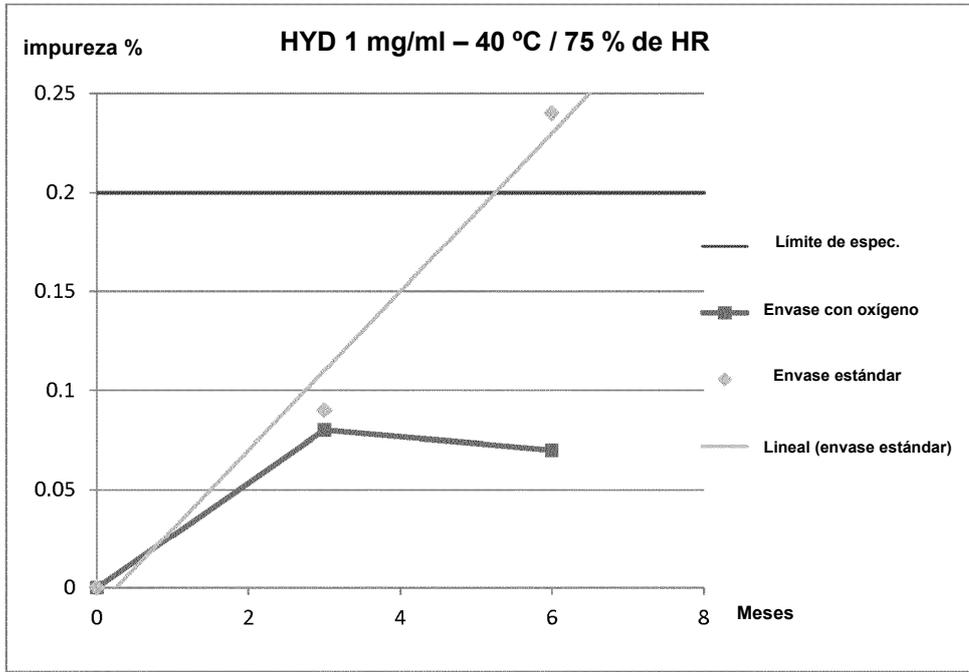


FIGURA 17

