



**(11) BR 112015021586-6 B1**

**(22) Data do Depósito:** 12/03/2014

**(45) Data de Concessão:** 31/01/2023

**República Federativa do Brasil**

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,  
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

---

**(54) Título:** FORMULAÇÃO DE MORFINA FARMACÊUTICA INJETÁVEL E KIT

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/08; A61K 31/485.

**(30) Prioridade Unionista:** 14/03/2013 US 61/785,218.

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

**(72) Inventor(es):** ALAIN CUINE; DIDIER HOARAU; PAULINE ROMAIN.

**(86) Pedido PCT:** PCT EP2014054831 de 12/03/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/140095 de 18/09/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 03/09/2015

**(57) Resumo:** FORMULAÇÕES DE MORFINA. São aqui providas, em geral, formulações farmacêuticas, por exemplo, formulações farmacêuticas injetáveis com estabilidade aperfeiçoada, compreendendo sulfato de morfina ou um hidrato do mesmo, e métodos de produção e uso das mesmas. Também aqui são providos 'kits' compreendendo as formulações, por exemplo, formulações de morfina.

## “FORMULAÇÃO DE MORFINA FARMACÊUTICA INJETÁVEL E KIT”

### REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001]Este pedido reivindica o benefício do Pedido de Patente U. S. Nº. de Série 61/785.218, depositado em 14 de março de 2013, que é aqui incorporado por referência em sua integridade.

### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002]A morfina é um aliviador de dor narcótico amplamente usado para tratar dor moderada a severa. Pensa-se geralmente que a morfina age como um agonista principalmente no receptor  $\mu$ -opioide e também nos receptores kapa- e delta-opioides do sistema nervoso central. Agindo sobre um ou mais desses receptores, a morfina pode causar analgesia e anestesia como um resultado de uma ação central mediada por receptor sobre a percepção de dor. Além de analgesia e anestesia, a morfina pode prover efeitos amplamente diversos incluindo alterações de humor, euforia e/ou sentimentos de relaxação, disforia, sonolência, motilidade gastrointestinal diminuída, depressão respiratória, náusea, vômitos e alterações do sistema endócrino e do sistema nervoso autônomo.

[003]A morfina tem sido usada para uma variedade de indicações clínicas. Alguns exemplos de tais indicações incluem analgesia para tratamento de dor aguda e crônica devida a, por exemplo, cirurgia de câncer ou pós-operatória, anestesia durante cirurgia e para aliviar ansiedade durante edema pulmonar agudo. Diversas rotas de entrega têm sido utilizadas para administrar morfina. Essas rotas incluem administração oral, retal, parenteral (injetável) e bucal.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[004]São aqui providas formulações farmacêuticas, *por exemplo*, formulações farmacêuticas injetáveis, que compreendem sulfato de morfina ou um hidrato do mesmo, métodos de produção e uso do mesmo, e 'kits'

compreendendo as formulações, *por exemplo*, formulações de morfina injetáveis.

[005]Em um aspecto, é aqui provida uma formulação farmacêutica, *por exemplo*, uma formulação farmacêutica injetável, compreendendo: (a) morfina, ou um sal da mesma, ou um hidrato do mesmo; (b) um agente isotônico; (c) um agente de tamponamento com propriedades antioxidativas; (d) um agente de quelação; (e) um complemento para um agente de quelação; e (f) água.

[006]Em uma concretização da formulação, a morfina, ou um sal da mesma, ou um hidrato do mesmo, é selecionado(a) a partir de anidro de morfina, um cloridrato de morfina, sulfato de morfina, um tartarato de morfina, um citrato de morfina, um acetato de morfina, um metobrometo de morfina, um bromidrato de morfina, um iodidrato de morfina, um lactato de morfina e um bitartarato de morfina. Em uma outra concretização, a morfina, ou um sal da mesma, ou um hidrato do mesmo, é selecionado(a) a partir de \*penta-hidrato de sulfato de morfina ou a cloridrato de morfina.

[007]Em uma outra concretização, o agente isotônico é selecionado(a) a partir de cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de potássio, bicarbonato de sódio, lactato de sódio, solução de Ringer, dextrose, lactose, manitol, glicose, glicerina, dextrano, Normosol R, salina, solução de Hartmann, e misturas e combinações dos mesmos. Em uma outra concretização, o agente isotônico é cloreto de sódio.

[008]Em uma outra concretização, o agente de tamponamento é um ácido di-carboxílico ou tri-carboxílico. Em uma outra concretização, o agente de tamponamento é ácido cítrico, ácido iso cítrico, ácido aconítico, ácido trimésico, ácido propano-1,2,3-tricarboxílico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido glutárico, ácido succínico ou ácido tartárico, ou hidratos dos mesmos. Em uma outra concretização, o agente de

tamponamento é ácido cítrico. Em uma outra concretização, a formulação ulteriormente compreende uma base conjugada para o agente de tamponamento. Em uma outra concretização, o agente de tamponamento é em uma quantidade que provê uma razão molar de a morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 para cerca de 1,3. Em uma outra concretização, o agente de tamponamento é em uma quantidade que provê uma razão molar de a morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 para cerca de 0,8. Em uma outra concretização, o agente de tamponamento forma um tampão constituído de anidro ácido cítrico e hidratos dos mesmos e anidro citrato de sódio e hidratos dos mesmos. Em uma outra concretização, o agente de tamponamento está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 2,5 para cerca de 6,5 à formulação. Em uma outra concretização, o agente de tamponamento está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 4,5 para cerca de 5,5 à formulação. Em uma outra concretização, o agente de tamponamento está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 5 à formulação.

[009]Em uma outra concretização, o agente de quelação é selecionado(a) a partir de ácido edético, ácido etileno glicol tetra-acético, etilenodiamina, ácido dietileno triamina penta-acético, ácido N-(hidroxietil) etilenodiaminatriacético, ácido aminotriacético, ácido 2,3-dimercapto-1-propanossulfônico, ácido dimercapto succínico, dimercaprol, ácido 1,2-bis(o-aminofenóxi)etano-N,N,N',N'-tetra-acético, sais e hidratos dos mesmos. Em uma outra concretização, o agente de quelação é ácido edético. Em uma outra concretização, o complemento para o agente de quelação é a cálcio sal. Em uma outra concretização, o complemento para agente de quelação é di-hidrato de cloreto de cálcio.

[010]Em uma outra concretização, a formulação provê uma dose



unitária de morfina, ou um sal da mesma, ou um hidrato do mesmo, de cerca de 2 mg/mL para cerca de 15 mg/mL. Em uma outra concretização, a formulação provê uma dose unitária de morfina, ou um sal da mesma, ou um hidrato do mesmo, de cerca de 2 mg/mL para cerca de 10 mg/mL.

[011]Em certas concretizações, a formulação aqui provida compreende por mL (a) de cerca de 2 mg de para cerca de 15 mg de pentahidrato de sulfato de morfina; (b) um agente isotônico; (c) um agente de tamponamento em uma quantidade que provê uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 para cerca de 1,3 e está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 5 à formulação; (d) um agente de quelação; (e) um complemento para um agente de quelação; e (f) água.

[012]Em algumas concretizações, a formulação aqui provida é estável a 80°C por pelo menos 14 dias. Em algumas concretizações, a formulação aqui provida é estável a 40°C/75% de umidade relativa por pelo menos três meses. Em algumas concretizações, a formulação aqui provida é estável a 25°C/60% de umidade relativa por pelo menos 12 meses.

[013]Em algumas concretizações, a formulação aqui provida é armazenada em um recipiente de vidro ou de plástico que é armazenado em um recipiente secundário tendo permeabilidade reduzida a oxigênio e compreendendo ainda um removedor de oxigênio. Em certos casos, a formulação aqui provida é estável a 40°C/75% de umidade relativa por pelo menos seis meses. Em certos casos, a formulação aqui provida é estável a 25°C/60% de umidade relativa por pelo menos 24 meses.

[014]Também aqui providas são formulações injetáveis que compreendem por mL: (a) de cerca de 2 mg de para cerca de 10 mg de sulfato de morfina ou um hidrato do mesmo; (b) cloreto de sódio; (c) um sistema de tamponamento constituído de um agente de tamponamento em

uma quantidade que provê uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 para cerca de 1,3 e está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 5 à formulação e uma base conjugada para o agente de tamponamento; (d) edetato de dissódio ou um hidrato do mesmo; (e) cloreto de cálcio ou um hidrato do mesmo; e (f) água para injeção.

[015] Em certas concretizações, a formulação compreende por mL: (a) de cerca de 4 mg de e 10 mg de sulfato de morfina ou um hidrato do mesmo; (b) cloreto de sódio; (c) um agente de tamponamento em uma quantidade que provê uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 a 0,8 e está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 5 à formulação; (d) edetato de dissódio ou um hidrato do mesmo; (e) cloreto de cálcio ou um hidrato do mesmo; e (f) água para injeção.

[016] Em uma concretização da formulação, o agente de tamponamento é também um agente antioxidativo. Em uma outra concretização da formulação, o agente de tamponamento forma um tampão constituído de monohidrato de ácido cítrico e di-hidrato de citrato de sódio.

[017] Em uma outra concretização, a formulação é estável a 80°C por pelo menos 14 dias. Em algumas concretizações, a formulação aqui provida é estável a 40°C/75% de umidade relativa por pelo menos três meses. Em algumas concretizações, a formulação aqui provida é estável a 25°C/60% de umidade relativa por pelo menos 12 meses.

[018] Em um outro aspecto, é aqui provida uma formulação farmacêutica, *por exemplo*, uma formulação farmacêutica injetável, que compreende por mL: (a) de cerca de 2 mg de a cerca de 10 mg de pentahidrato de sulfato de morfina; (b) de cerca de 7 mg de a cerca de 9 mg de cloreto de sódio; (c) de cerca de 2 mg de a cerca de 4 mg de desidrato de

citrato de sódio; (d) de cerca de 0,7 a cerca de 1,2 mg de monoidrato de ácido cítrico; (e) de cerca de 0,1 a cerca de 0,15 mg de di-hidrato de edetato de dissódio; (f) de cerca de 0,04 a cerca de 0,06 mg de di-hidrato de cloreto de cálcio; e (g) água para injeção.

[019]Em uma concretização, a formulação compreende por mL (a) cerca de 2 mg de penta-hidrato de sulfato de morfina; (b) cerca de 8,4 mg de cloreto de sódio; (c) cerca de 2,3 mg de citrato de sódio desidrato; (d) cerca de 0,74 mg de monoidrato de ácido cítrico; (e) cerca de 0,111 mg de di-hidrato de edetato de dissódio; (f) cerca de 0,053 mg de di-hidrato de cloreto de cálcio; e (g) água para injeção.

[020]Em uma outra concretização, a formulação compreende por mL (a) cerca de 4 mg de penta-hidrato de sulfato de morfina; (b) cerca de 8,4 mg de cloreto de sódio; (c) cerca de 2,3 mg de desidrato de citrato de sódio; (d) cerca de 0,74 mg de monoidrato de ácido cítrico; (e) cerca de 0,111 mg de di-hidrato de edetato de dissódio; (f) cerca de 0,053 mg de di-hidrato de cloreto de cálcio; e (g) água para injeção.

[021]Em uma outra concretização, a formulação compreende por mL (a) cerca de 5 mg de penta-hidrato de sulfato de morfina; (b) cerca de 7,5 mg de cloreto de sódio; (c) cerca de 3,45 mg de desidrato de citrato de sódio; (d) cerca de 1,11 mg de monoidrato de ácido cítrico; (e) cerca de 0,111 mg de di-hidrato de edetato de dissódio; (f) cerca de 0,053 mg de di-hidrato de cloreto de cálcio; e (g) água para injeção.

[022]Em uma outra concretização, a formulação compreende por mL (a) cerca de 8 mg de penta-hidrato de sulfato de morfina; (b) cerca de 7,5 mg de cloreto de sódio; (c) cerca de 3,45 mg de desidrato de citrato de sódio; (d) cerca de 1,11 mg de monoidrato de ácido cítrico; (e) cerca de 0,111 mg de di-hidrato de edetato de dissódio; (f) cerca de 0,053 mg de di-hidrato de cloreto de cálcio; e (g) água para injeção.

[023]Em uma outra concretização, a formulação compreende por mL (a) cerca de 10 mg de penta-hidrato de sulfato de morfina; (b) cerca de 7,5 mg de cloreto de sódio; (c) cerca de 3,45 mg de desidrato de citrato de sódio; (d) cerca de 1,11 mg de monohidrato de ácido cítrico; (e) cerca de 0,111 mg de di-hidrato de edetato de dissódio; (f) cerca de 0,053 mg de di-hidrato de cloreto de cálcio; e (g) água para injeção.

[024]Em várias concretizações, a formulação é armazenada em um recipiente de vidro ou de plástico. Em várias outras concretizações, o recipiente de vidro ou de plástico é uma seringa previamente enchida ou um frasco pequeno. Em várias outras concretizações, a formulação é armazenada em um recipiente de vidro que é armazenado em um recipiente secundário tendo permeabilidade reduzida a oxigênio e que compreende ainda um removedor de oxigênio. Em certos casos, a formulação aqui provida é estável a 40°C/75% de umidade relativa por pelo menos seis meses. Em certos casos, a formulação aqui provida é estável a 25°C /60% de umidade relativa por pelo menos 24 meses.

[025]Em um outro aspecto, é aqui provido um método de redução de dor em um indivíduo, que compreende: a administração, ao indivíduo, de uma formulação farmacêutica de morfina, *por exemplo*, de uma formulação farmacêutica injetável que compreende por mL (a) de cerca de 2 mg de a cerca de 10 mg de sulfato de morfina ou um hidrato do mesmo; (b) cloreto de sódio; (c) um agente de tamponamento em uma quantidade que provê uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 a cerca de 1,3 e está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 5 à formulação; (d) di-hidrato de edetato de dissódio; (e) di-hidrato de cloreto de cálcio; e (f) água.

[026] Em um outro aspecto, é aqui provido um método de redução de adversos efeitos de uma formulação farmacêutica injetável de morfina

que compreende di-hidrato de edetato de dissódio, este método compreendendo a adição de di-hidrato de cloreto de cálcio à formulação farmacêutica de morfina injetável em que a formulação compreende por mL: (a) de cerca de 2 mg a cerca de 10 mg de sulfato de morfina ou de um hidrato do mesmo; (b) cloreto de sódio; (c) um agente de tamponamento em uma quantidade que provê uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 a cerca de 1,3 e está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 5 à formulação; (d) di-hidrato de edetato de dissódio; (e) di-hidrato de cloreto de cálcio; e (f) água.

[027]Em um outro aspecto, é aqui provido um 'kit' que compreende (a) uma seringa previamente preenchida que compreende uma formulação de morfina descrita aqui; e (b) um recipiente secundário que tem permeabilidade reduzida a oxigênio e que compreende ainda um removedor de oxigênio.

#### Incorporação por Referência

[028]Todas as publicações, patentes, e pedidos de patentes mencionados neste relatório descritivo são aqui incorporados por referência na mesma extensão como se em cada publicação, patente, ou pedido de patente fosse especificamente e individualmente indicado para ser incorporado por referência.

#### Breve Descrição das Figuras

[029]As novas características da invenção são descritas com particularidade nas reivindicações anexas. Um melhor entendimento das características e vantagens da presente invenção será obtido por referência à descrição detalhada que se segue, a qual apresenta concretizações, nas quais são utilizados os princípios da invenção, e as figuras acompanhantes:

[030]Figura 1: Resultados de impurezas totais por UPLC por 10 mg/mL de solução de sulfato de morfina tendo pH 2,5, 4,0, 5,0 ou 6,5

preparada ou sob condições de ar ou (nitrogênio) inerte em condição de armazenamento a 80°C por 6 dias.

[031]Figura 2: Resultados de impurezas totais por UPLC por 10 mg/mL de solução de sulfato de morfina tendo pH 2,5, 4,0, 5,0 ou 6,5 preparada ou sob condições de ar ou (nitrogênio) inerte armazenada em condições aceleradas (40°C/75% de umidade relativa) por 4 semanas.

[032]Figura 3: Resultados de teores de morfina por UPLC por 10 mg/mL de solução de sulfato de morfina tendo pH 2,5, 4,0, 5,0 ou 6,5 preparada sob condições inertes (nitrogênio) em condição de armazenamento de 80°C por 6 dias.

[033]Figura 4: Resultados de impurezas totais por UPLC por 2 mg/mL de formulação de sulfato de morfina/NaCl armazenada 6 meses em condições aceleradas (40°C/75% de umidade relativa) para diferentes configurações de processo [Oxigênio: N2 (totalmente inerte), SemiN2 (parcialmente inerte), Ar (Não inerte) e Esterilização terminal: A (submetida a autoclave), NonA (sem autoclave)].

[034]Figura 5: Teor de pseudomorfina por UPLC para uma formulação de sulfato de morfina/NaCl de 2,5 e 10 mg/mL, totalmente tornada inerte e submetida a autoclave armazenada em condições aceleradas (40°C/75% de umidade relativa) por 6 meses.

[035]Figura 6: Tempo de Retenção Relativa 0,16 Teor de impureza desconhecido por UPLC de uma formulação de sulfato de morfina/NaCl de 2, 5 e 10 mg/mL, totalmente tornada inerte e submetida a autoclave armazenada a 40°C/75% de umidade relativa) por 6 meses.

[036]Figura 7: Teor de pseudomorfina por UPLC de várias 2 mg/mL A formulações de sulfato de morfina as descrita no Exemplo 3, totalmente tornada inerte não submetida a autoclave armazenada a 80°C por 14 dias.

[037]Figura 8: Teor de impurezas totais por UPLC de várias

formulações de sulfato de morfina de 2 mg/mL como descrito no Exemplo 3, totalmente tornada inerte e não submetida a autoclave armazenada a 80°C por 14 dias.

[038]Figura 9: Comparação de duas formulações de 2 mg/mL de sulfato de morfina (+agentes de quelação e pH ajustado; +agentes de quelação e + sistema de tampão), totalmente tornada inerte e não submetida a autoclave armazenada a 80°C por 14 dias – ensaio de pH.

[039]Figura 10: Teor de pseudomorfina por UPLC de formulação de sulfato de morfina de 2 mg/mL do Exemplo 4 armazenada 6 meses em condições aceleradas (40°C/75% de umidade relativa).

[040]Figura 11: Esquemática de concretizações exemplares de sistema de embalagem com absorvedor de oxigênio em um 'sachê' (a), na tampa (b), em uma vasilha (c) e posicionado sobre a embalagem primária (d).

[041]Figura 12: Desenho de uma seringa exemplar e concretização de embalagem secundária em que uma embalagem secundária inclui um primeiro compartimento para receber um barril exemplar e um segundo compartimento para receber uma barra de êmbolo separada e destacada do barril exemplar.

#### Descrição Detalhada da Invenção

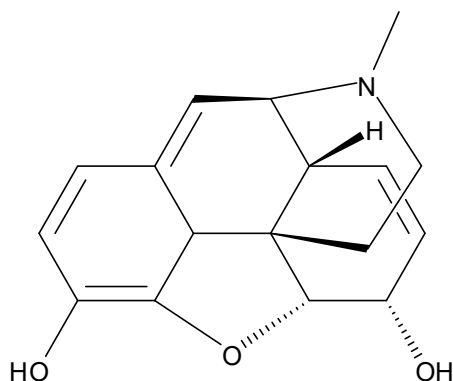
##### Formulações de morfina para a administração Injetável

[042]São aqui providas formulações estáveis de morfina para a administração injetável. Essas formulações de morfina aqui descritas são úteis para o tratamento e gerenciamento de dor bem como anestesia. As composições são vantajosas em comparação com formulações convencionais de morfina variando desde estabilidade aumentada, redução de efeitos colaterais e complementação para certos tipos de embalagem.

[043]As formulações de morfina injetáveis aqui descritas são

estáveis ao longo do tempo (pelo menos 2 anos) quando armazenada em um recipiente de vidro ou de plástico. A característica das formulações aqui providas é que, sob armazenamento adequado, o nível de impurezas totais é baixo (por exemplo, impurezas totais não mais do que 1,5% em p/p de um ensaio de sulfato de morfina, ou impurezas totais não mais do que 0,5% em p/p do ensaio de sulfato de morfina, durante o período de vida de prateleira). Em concretizações específicas, o nível de pseudomorfina, que é o principal produto de degradação devida a oxidação, é mantido abaixo de 0,2% ao longo de toda a vida de prateleira (isto é, não mais do que 0,2% em p/p da quantidade de sulfato de morfina).

[044]Como usado aqui, "morfina" refere-se ao alcaloide de base opioide tendo a estrutura:



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didesidro- 4,5-epóxi-17-metilmorfinano-3,6-diol

$C_{17}H_{19}NO_3$

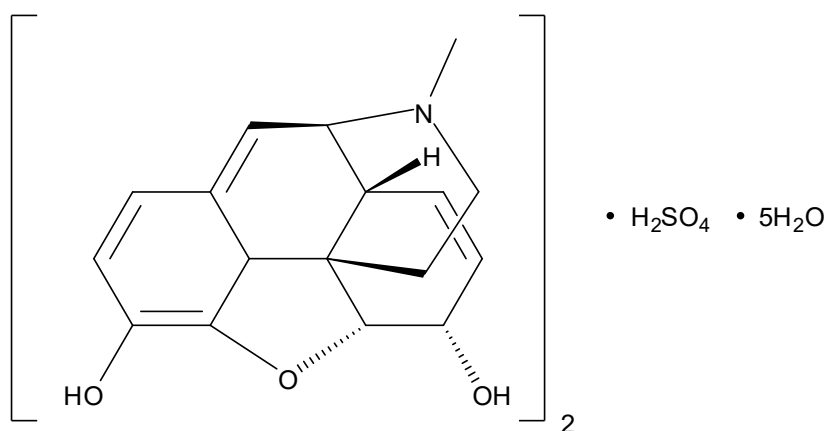
ou seus sais, hidratos, solvatos, derivados ou polimorfos do mesmo.

[045]Formas de morfina adequadas para as formulações aqui descritas incluem a base livre, os sais orgânicos e inorgânicos, isômeros, sais de isômeros, solvatos, polimorfos, complexos etc. A morfina é tradicionalmente isolada e preparada a partir do ópio papoula (*Papaver somniferum*). As Patentes U.S. N<sup>os</sup>. 1.048.712; 2.715.627; e 6.054.584 revelam métodos exemplares para o isolamento e preparação de morfina.

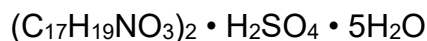
[046]Morfina anidra ou vários sais ou hidratos de morfina são



contempladas para uso nas formulações aqui providas, por exemplo, cloridrato de morfina, sulfato de morfina, tartarato de morfina, citrato de morfina, metobrometo de morfina, bromidrato de morfina, iodidrato de morfina, lactato de morfina, bitartarato de morfina, tanato de morfina, fosfato de morfina, ascorbato de morfina e acetato de morfina. Em certas concretizações, a morfina, ou um sal da mesma, ou um hidrato do mesmo usado(a) aqui, é selecionado(a) a partir de penta-hidrato de sulfato de morfina ou cloridrato de morfina. Em algumas concretizações, morfina, ou um sal da mesma, ou um seu hidrato usado(a) aqui é cloridrato de morfina. Em outras concretizações, a morfina, ou um sal da mesma, ou um hidrato do mesmo usado(a) aqui é penta-hidrato de sulfato de morfina. O penta-hidrato de sulfato de morfina tem a seguinte fórmula estrutural:



(5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didesidro-4,5-epóxi-17-metilmorfinano-3,6-diol sulfato  
penta-hidrato



[047]Em algumas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 1 mg/mL a cerca de 15 mg/mL da formulação de morfina. Em algumas outras concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 1 mg/mL, cerca de 2 mg/mL, cerca de 3 mg/mL, cerca de 4 mg/mL, cerca de 5 mg/mL, cerca de 6 mg/mL, cerca de 7

mg/mL, cerca de 8 mg/mL, cerca de 9 mg/mL, cerca de 10 mg/mL, cerca de 11 mg/mL, cerca de 12 mg/mL, cerca de 13 mg/mL, cerca de 14 mg/mL ou cerca de 15 mg/mL da formulação de morfina. Em certas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 2 mg/mL da formulação de morfina. Em certas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 1 mg/mL da formulação de morfina. Em certas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 4 mg/mL da formulação de morfina. Em certas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 5 mg/mL da formulação de morfina. Em certas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 8 mg/mL da formulação de morfina. Em certas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 10 mg/mL da formulação de morfina. Em certas concretizações, a morfina está presente em uma concentração de cerca de 15 mg/mL da formulação de morfina.

[048]Para prover as características particulares descritas acima, em um aspecto, as formulações de morfina aqui compreendem os seguintes componentes ou excipientes: um agente isotônico, um sistema de tamponamento, um agente de quelação, e um complemento para o agente de quelação. Esses componentes conferem estabilidade aperfeiçoada e degradação reduzida de morfina quando comparada com produtos de morfina comercializados (*vide* Exemplo 7).

#### *pH das Formulações de Morfina*

[049]As formulações injetáveis de morfina típicas comercializadas variam em pH de cerca de 2,5 a 6,5. Assim, em certas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são contempladas como tendo a pH de cerca de 2,5 a 6,5. No entanto, surpreendentemente, como mostrado no Exemplo 1, a manutenção do pH de formulações de morfina perto de 5 provê

estabilidade aumentada de morfina e aumenta a vida de prateleira. Especificamente, a formulação de morfina a pH 5,0 mostrou impurezas totais mais baixas durante o armazenamento do que outros valores de pH. Correspondentemente, em algumas concretizações, aqui são providas formulações de morfina injetáveis tendo a pH de cerca de 4,5 a cerca de 5,5, ou de cerca de 4,7 a cerca de 5,2, ou cerca de 5. Em certas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas têm a pH de cerca de 5,0. Em concretizações alternativas, as formulações de morfina aqui descritas têm a pH de cerca de 4,0 que, de acordo com o Exemplo 1, mostra melhor estabilidade do que em outros pHs exceto para um pH 5,0. O pH das formulações de morfina aqui descritas são, em algumas concretizações, obtidos via um sistema de tampão na formulação. Em outras concretizações, o pH desejado é obtido por ajuste da formulação com ajuste com um ácido e uma base (por exemplo, HCl ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e NaOH).

#### *Agentes Isotônicos*

[050]Agentes isotônicos, também conhecidos como agentes de tonicidade ou como agentes de ajuste de tonicidade, aumentam compatibilidade isotônica com ambientes fisiológicos com a formulação de morfina injetada. Em algumas concretizações, a adição de um agente isotônico provê uma osmolalidade que é similar a ou igual a osmolalidade de sangue. Em outras concretizações, a adição de um agente isotônico provê uma osmolalidade de cerca de 280 a cerca de 310 mOsm/Kg. Agentes isotônicos incluem, mas não são limitados a eletrólitos e sacarídeos (por exemplo, dextrose, lactose, manitol, glicose, dextrano, cloreto de amônio, cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de potássio, bicarbonato de sódio, lactato de sódio, solução de Ringer, solução de Ringer lactatada, Normosol R, salina, solução de Hartmann, e misturas e combinações dos mesmos). Em algumas concretizações, o agente isotônico é a solução de Ringer. Em

outras concretizações, um agente isotônico é selecionado a partir de manitol, cloreto de sódio, glicerina, lactato de sódio, cloreto de potássio, e cloreto de cálcio. Em outras concretizações, o agente isotônico é cloreto de sódio. Em certos casos, o cloreto de sódio está presente em uma concentração de cerca de 5 a cerca de 9 mg/mL em uma formulação de morfina. Em certos casos, o cloreto de sódio está presente em uma concentração de cerca de 7 a cerca de 9 mg/mL na formulação de morfina. Em outros casos, o cloreto de sódio está presente em uma concentração a cerca de 7,5 mg/mL na formulação de morfina. Em ainda outros casos, o cloreto de sódio está presente em uma concentração a cerca de 8,4 mg/mL na formulação de morfina. Concentrações de adicionais ou outros agentes isotônicos são obtidos por determinação da osmolalidade provocada pela morfina e outros excipientes em uma formulação e cálculo da concentração necessária para o agente isotônico prover uma osmolalidade que é similar a ou igual a osmolalidade de sangue e/ou uma osmolalidade de cerca de 280 a cerca de 310 mOsm/Kg.

#### *Sistema de Tamponamento*

[051]O sistema de tamponamento nas formulações de morfina aqui descritas funciona para manter o pH constante através de toda a vida de prateleira das formulações bem como prover propriedades antioxidantes para prevenir degradação. A característica do sistema de tampão, não presente nas existentes formulações de morfina, é que a concentração do agente de tamponamento está ligada à concentração da substância ativa, a morfina. Aliás, um aumento na concentração de tampão pode causar um aumento na dor percebida pelo indivíduo durante e/ou após a injeção da formulação de morfina. Portanto, em algumas concretizações, a razão molar de morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 a cerca de 1,3 para uma faixa de concentrações de morfina entre cerca de 10 mg/mL e

cerca de 2 mg/mL. Em outras concretizações, razão molar de morfina para o agente de tamponamento de cerca de 0,4 a cerca de 0,8 para a faixa de concentrações de morfina entre cerca de 10 mg/mL e cerca de 4 mg/mL. As razões de tampão asseguram as propriedades corretas de pH e a estabilidade da solução dentro da vida de prateleira da formulação.

[052]O sistema de tamponamento compreende dois componentes: um ácido di-carboxílico ou tri-carboxílico como um agente de tamponamento e sua base conjugada. Ácidos com mais do que um grupo de ácido carboxílico pode agir como porções quelantes para cátions multivalentes. Ácidos adequados incluem, mas não estão limitados a, ácido cítrico, ácido iso cítrico, ácido aconítico, ácido trimésico, ácido propano-1,2,3-tricarboxílico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malônico, ácido glutárico, ácido succínico ou ácido tartárico. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas compreendem um ácido di-carboxílico ou tri-carboxílico e sua base conjugada. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas compreendem um agente de tamponamento selecionado a partir de ácido cítrico, ácido iso cítrico, ácido aconítico, ácido trimésico, ácido propano-1,2,3-tricarboxílico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico ou ácido tartárico. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas compreendem ácido cítrico. Em ainda outras concretizações, o sistema de tamponamento das formulações de morfina aqui descritas compreende ácido cítrico e citrato de sódio em suas formas anidras ou de hidrato. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas compreendem monohidrato de ácido cítrico e di-hidrato de citrato de sódio.

[053]Os dois componentes do sistema de tampão podem ser variados para produzir a pH desejado. Por exemplo, ácido cítrico pode ser aumentado enquanto citrato de sódio é diminuído para baixar o pH e,

inversamente, ácido cítrico pode ser diminuído enquanto citrato de sódio é aumentado para elevar o pH desejado. Assim, ajustando-se as concentrações de ambos os componentes, valores de pH de 2,5 a 6,5 podem ser obtidos. Para as formulações de morfina aqui descritas, em algumas concretizações, o sistema de tampão está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 2,5 para cerca de 6,5 à formulação. Em outras concretizações, o sistema de tampão está em uma quantidade suficiente para prover um pH de cerca de 5,0. Concentrações exemplares de tampão são descritas com maiores detalhes no Exemplo 4,

#### *Agentes de Quelação*

[054]Agentes de quelação, ou agentes de complexação ou agentes de sequestro, íons complexos ou íons de metal de quelatos, são úteis em formulações farmacêuticas por complexação para íons de metal tais como  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ , etc. que estão presentes em recipientes. A presença de tais íons de metal pode iniciar reações tais como reações de oxidação que indiretamente levariam à degradação da substância ativa de fármaco. Exemplos de agentes de quelação são EDTA (ácido etilenodiaminatetra-acético ou ácido edético) e EGTA (ácido etileno glicol tetra-acético) e seus sais e hidratos dos mesmos. Outros agentes de quelação incluem, mas não estão limitados a, etilenodiamina, DPTA (ácido pentético ou dietileno triamina penta-acético), HEDTA (ácido N-(hidroxietil) etilenodiaminatriacético), NTA (ácido aminotriacético), DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propanossulfônico), DMSA (ácido dimercapto succínico), BAL (dimercaprol), BAPTA (ácido 1,2-bis(o-aminofenóxi)etano-N,N,N',N'-tetra-acético), e sais e hidratos dos mesmos, porfirinas e semelhantes. Em algumas concretizações, o agente de quelação é EDTA anidro ou sua forma de sal ou hidratada. Em alguns casos, o EDTA é EDTA de dissódio, EDTA de cálcio e de dissódio, EDTA de trissódio, EDTA de tetrassódio, EDTA de dipotássio, EDTA de tripotássio, ou semelhantes. Em

certos casos, o EDTA é EDTA de dissódio. Em alguns casos, o EDTA está presente em uma concentração de cerca de 0,1 mg/mL em uma formulação de morfina. Em alguns casos, o EDTA está presente em uma concentração de cerca de 0,111 mg/mL em uma formulação de morfina. Em outras concretizações, o agente de quelação é EGTA anidro ou sua forma de sal ou hidratada. Em outras concretizações, o agente de quelação é uma combinação de EDTA/EGTA.

#### *Complemento para Agente de Quelação*

[055]Além de quelar íons de metal que estão presentes em recipientes de formulações farmacêuticas, agentes de quelação podem também quelar importantes íons no corpo e interferem em processos fisiológicos. Por exemplo, EDTA quela o  $\text{Ca}^{2+}$  no soro que pode diminuir a trajetória de coagulação de sangue, metabolismo de cálcio, transdução de sinais e, em certas quantidades, pode causar hipocalcemia. Para superar os efeitos deletérios de agentes de quelação nas formulações de morfina aqui descritas, um complemento para agente de quelação é adicionado, em algumas concretizações. Complementos para agente de quelação são certos agentes que previnem a quelação de íons de metal endógenos; tais como cálcio. Em um exemplo não limitante, o cloreto de cálcio interage com EDTA e previne a quelação de  $\text{Ca}^{2+}$  oriundo do sangue. Uma vez que  $[\text{EDTA- Ca}^{2+}]$  têm menos estabilidade do que  $[\text{EDTA- Fe}^{3+}]$  ( $\text{pKd } [\text{EDTA- Ca}^{2+}] = 10,7$ ;  $\text{pKd } [\text{EDTA- Fe}^{3+}] = 14,3$ ) ou quaisquer outros metais pesados, o EDTA quela preferencialmente outros íons de metal quando eles estão presentes e desloca cálcio. Em algumas concretizações, o complemento de agente de quelação é um sal de cálcio. Em algumas concretizações, o complemento de agente de quelação é cloreto de cálcio ou um hidrato do mesmo. Em outras concretizações, o complemento de agente de quelação é gluconato de cálcio ou um hidrato do mesmo. Em outras concretizações, o complemento de

agente de quelação é di-hidrato de cloreto de cálcio. Em alguns casos, o cloreto de cálcio está presente em uma concentração de cerca de 0,05 mg/mL em uma formulação de morfina. Em outros casos, o cloreto de cálcio está presente em uma concentração de cerca de 0,053 mg/mL em uma formulação de morfina.

#### *Veículos*

[056] Veículos líquidos para as formulações de morfina aqui descritas são selecionados com base na adequabilidade para injeção bem como outras qualidades tais como clareza, toxicidade, viscosidade, compatibilidade com excipientes, inércia química, falta de cor e economia. Nas concretizações das formulações de morfina aqui descritas, água para injeção (por exemplo, grau USP) é, em certos casos, usado como um veículo para a formulação. Em outros casos, o veículo para as formulações de morfina aqui descritas inclui solventes miscíveis com água. Tais solventes incluem, mas não estão limitados a, álcool etílico, propileno glicol, glicerina, polietileno glicol, e polipropileno glicol. Solventes conhecidos adicionais que têm compatibilidade com os excipientes e a morfina estão contemplados dentro do escopo das concretizações.

#### *Excipientes Adicionais*

[057] É contemplado com relação ao escopo das formulações de morfina aqui descritas elas opcionalmente compreenderem excipientes adicionais incluindo, mas não se limitando a, preservativos e agentes de viscosidade. Embora as formulações de morfina aqui descritas sejam isentas de preservativos, a adição de preservativos pode ulteriormente prevenir a degradação do ingrediente ativo, ulteriormente prevenir o crescimento de microbianos e/ou ulteriormente aumentar a vida de armazenamento da formulação. Exemplos não limitativos de preservativos incluem álcool benzílico, fenol, ácido benzoico, ácido eritórico, ácido fumárico, ácido



málico, galato de propila, BHA, BHT, parabenos (metil-, etil-, butil-), cresol, vanilina, clorobutanol, benzoatos, sulfitos, ácido sórbico e sorbatos. Agentes de viscosidade referem-se a excipientes que aumentam a compatibilidade e/ou a iso-viscosidade com o sítio fisiológico de injeção. Por exemplo, as formulações de morfina aqui descritas podem ser formuladas com um agente de viscosidade para prover viscosidade compatível com aquela do sangue. Exemplos de agentes de viscosidade incluem ácido hialurônico, hialuronato de sódio, polietileno glicol, quitosano, fucanos, copolímeros de polissacarídeos com polímeros degradáveis, gelatina, amido, celulose, derivados de celulose, glicerol e semelhantes. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas opcionalmente compreendem um preservativo. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas opcionalmente compreendem um agente de viscosidade.

[058]É ainda contemplado que as formulações de morfina aqui descritas, em algumas concretizações, são adequadas para a administração oral. As formulações de morfina para a administração oral contêm, em algumas concretizações, excipientes adicionais para aumentar a palatabilidade da formulação. Esses incluem, mas não estão limitados a, agentes de adoçamento ou adoçantes, flavorizantes, agentes de mascaramento de sabor amargo, e colorantes.

[059] Adoçantes ou agentes de adoçamento incluem quaisquer compostos que proveem um sabor doce. Isso inclui açúcares naturais e sintéticos, adoçantes naturais e sintéticos, extratos naturais e qualquer material que inicia uma sensação doce em um indivíduo. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas compreendem um adoçante. Açúcares ilustrativamente incluem glicose, frutose, sacarose, xilitol, tagatose, sucralose, maltitol, isomaltulose, Isomalt™ (isomaltulose hidrogenada), lactitol, sorbitol, manitol, eritritol, trealose, maltodextrina,

polidextrose, e semelhantes. Outros adoçantes ilustrativamente incluem glicerina, inulina, eritritol, maltol, acessulfame e sais dos mesmos, por exemplo, acessulfame de potássio, alitame, aspartame, neotame, ciclamato de sódio, sacarina e seus sais, por exemplo, sacarina de sódio ou sacarina de cálcio, neoesperidina di-hidrochalcona, esteviosídeo, taumatina, e semelhantes. Adoçantes podem ser usados na forma de produtos brutos ou refinados tais como hidrolisados de amido hidrogenados, xarope de maltitol, xarope de milho com alto teor de frutose, etc., e como produtos de marca, por exemplo, líquido Sweet Am™ (Código de Produto 918.003--propileno glicol, álcool etílico, e combinação de sabores artificiais proprietários, Flavors of North America) e Sweet Am™ em pó (Código de Produto 918.005--maltodextrina, sorbitol, e combinação de frutose e Código de Produto 918.010--água, propileno glicol, sorbitol, frutose, e combinação de sabores naturais artificiais proprietários, Flavors of North America), ProSweet™ (1-10% de extrato de plantas/vegetais proprietários e 90-99% de combinação de dextrose, Viriginia Dare), Maltisweet™ (solução de maltitol, Ingredion) e Sorbo™ (solução de sorbitol/xilitol e sorbitol, SPI Polyols), Invertose™ (xarope de milho com alto teor de frutose, Ingredion) e xarope flavorizado sem açúcar Ora-Sweet® (Paddock Laboratories, Inc.). Adoçantes podem ser usados sozinhos ou em combinações de dois ou mais. Concentrações adequadas de adoçantes diferentes podem ser selecionadas baseadas em informações publicadas, folhas de dados de fabricantes e para testagem de rotina.

[060]Em uma outra concretização, as formulações de morfina aqui descritas para a administração oral compreendem um agente flavorizante ou flavorizante para aumentar o sabor ou aroma da composição para a administração oral. Agentes flavorizantes naturais ou sintéticos adequados podem ser selecionados a partir de livros de referência padrão, por exemplo

Handbook Fenaroli's of Flavor Ingredients, 3a edição (1995). Exemplos não limitativos de sabores adequados naturais, alguns dos quais podem prontamente ser simulados com agentes sintéticos ou combinações dos mesmos, incluem amêndoa, aniz, maçã, damasco, bergamota, amora preta, groselha, mirtillo, cacau, caramelo, cereja, canela, dente de alho, café, coentro, uva-do-monte, cominho, aneto, eucalipto, erva-doce, figo, gengibre, uva, toranja, goiaba, lúpulo, limão, alcaçuz, lima, malte, tangerina, melaço, noz-moscada, laranja, pêssago, pera, menta, abacaxi, framboesa, rosa, hortelã, morango, tangerina, chá, baunilha, gaultéria, etc.. Também útil, particularmente onde a formulação é destinada principalmente para o uso pediátrico, é tutti-frutti ou sabor de chiclete, um agente de flavorizante combinado com base em sabores de frutas. Agentes flavorizantes presentemente preferidos incluem aniz, canela, cacau, laranja, menta, cereja (em particular cereja selvagem), uva, chiclete e baunilha. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas para a administração oral compreendem um agente flavorizante de cereja de tipo selvagem. Agentes flavorizantes podem ser usados individualmente ou em combinações de dois ou mais.

[061]Uma vez que a morfina é conhecida como tendo um gosto amargo, em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas para a administração oral compreendem um agente de mascaramento ou inibição de gosto amargo. Agentes de mascaramento ou inibição de gosto amargo incluem, mas não estão limitados a, um adoçante ou flavorizante como descrito acima, sais de metal alcalino tais como cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, bicarbonato de magnésio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de magnésio, citrato de sódio, tartarato de sódio, bifosfato de sódio, fosfato de sódio, fosfato de potássio ou trissilicato magnésio de e semelhantes.

[062]Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas para a administração oral compreendem um agente de coloração para identidade e/ou finalidades estéticas da forma líquida resultante. Agentes de coloração adequados ilustrativamente incluem FD&C Vermelho No. 3, FD&C Vermelho No. 20, FD&C Vermelho No. 40, FD&C Amarelo No. 6, FD&C Azul No. 2, D&C Verde No. 5, D&C Laranja No. 5, caramelo, óxido de ferro e misturas dos mesmos.

*Preparação das Formulações de Morfina*

[063]Preparação das formulações de morfina aqui descritas inclui qualquer método farmacêutico conhecido. Em uma concretização, as formulações de morfina descrita são preparadas pela adição do fármaco e os excipientes no tanque de formulação contendo um veículo líquido. O tanque agita ou mistura o veículo líquido para promover a dissolução dos vários componentes no veículo líquido. Um fármaco e cada excipiente podem ser adicionados ao tanque sequencialmente depois que o ingrediente anterior tenha dissolvido. Depois que a formulação líquida é misturada, ela pode ser ulteriormente filtrada para remover partículas e reduzir o ônus biológico, e prover esterilidade por emprego de um ou mais filtros adicionais (por exemplo, 0,22  $\mu\text{m}$ ). Uma preparação exemplar é descrita no Exemplo 4.

[064]Em uma concretização alternativa, as formulações de morfina descrita são preparadas primeiramente por um método de combinação direta de um fármaco e vários excipientes como um pó seco e são então subsequentemente reconstituídas em um veículo líquido. Por exemplo, a morfina é combinada juntamente com quaisquer outros excipientes em um combinador ou misturador seco. Em certos casos, os pós são passados através de uma peneira de malhas antes da e/ou depois da misturação. A combinação por via seca é facilitada por equipamento de misturação em

grande escala convencional tais como misturadores de concha de rotação (por exemplo, combinador de concha dupla e de cone duplo, de forma cúbica, de tipo), misturadores de concha fixos (fita), misturadores de pás planetárias e lâminas sigma, misturadores de impulsor vertical e misturadores imóveis. A mistura é realizada para combinar a uniformidade de uma mistura de pó das formulações de morfina aqui descritas. Nestas concretizações, os métodos de mistura podem incluir todos os componentes juntos ou incorporam certos componentes juntos primeiramente com outros componentes subsequentemente adicionados.

[065]Na preparação concretizações das formulações de morfina aqui descritas, a preparação é, em alguns casos, em um ambiente contendo um gás inerte. O uso de um gás inerte (por exemplo, nitrogênio, argônio, CO<sub>2</sub>, hélio e semelhantes) limita à morfina e os excipientes para expor oxigênio. Veículos líquidos e outras soluções são também pulverizados ou são borbulhados pelo gás inerte para remover oxigênio no líquido. As soluções são então introduzidas e são seladas em recipientes primários e, em algumas concretizações, embalagem secundária sob gás inerte.

#### *Estabilidade das Formulações de Morfina*

[066]As formulações de morfina aqui descritas são estáveis em várias condições de armazenamento incluindo condições ambientais e aceleradas. Estabilidade como usado aqui refere-se à formulação que satisfaz todos os critérios de estabilidade ao longo de sua vida de prateleira particular, como definido na USP ou monografia equivalente de um produto de fármaco (para o ensaio de uma substância de fármaco em particular) e os critérios de estabilidade atuais da orientação de ICH Q3B para impurezas. A totalidade de qualidade crítica atribui a necessidade de permanecer em sua faixa de aceitação através de toda a vida de prateleira da formulação. Para a formulação de morfina ser estável, ensaio de uma substância de fármaco,

isto é, a morfina, é na faixa de [90,0% - 110,0%] como por orientações de USP e por orientações de ICH Q3B, todos conhecidas, isto é, identificados, produtos de degradação, tais como pseudomorfina, hidroximorfina, morfina-N-óxido, e semelhantes, bem como produtos de degradação desconhecidos necessitam não ser mais do que (NMT) 0,2%. Estabilidade das formulações de morfina aqui descritas é avaliada por HPLC, UPLC ou qualquer outro método analítico conhecido.

[067]Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições ambientais (por exemplo, 25°C/60% de RH) por pelo menos 6 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 10 meses, pelo menos 12 meses, ou pelo menos 24 meses. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições ambientais por pelo menos 12 meses. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições ambientais por pelo menos 24 meses. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições intermediárias (por exemplo, 30°C/65% de RH) por pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, pelo menos 6 meses, pelo menos 9 meses, ou pelo menos 12 meses. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições intermediárias por pelo menos 6 meses. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições intermediárias por pelo menos 12 meses. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições aceleradas (por exemplo, 40°C/75% de RH) por pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, pelo menos 3 meses, pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, ou pelo menos 6 meses. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições aceleradas por pelo menos 3 meses. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis em condições aceleradas por pelo

menos 6 meses. Em ainda outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis in 80°C condições de teste por pelo menos 10 dias, pelo menos 12 dias, ou pelo menos 14 dias. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são estáveis in 80°C condições de teste por pelo menos 14 dias. Nas concretizações de estabilidade deste parágrafo, as formulações de morfina são armazenadas sem qualquer embalagem de barreira de oxigênio, isto é, as formulações de morfina são fabricadas e são completadas sob nitrogênio em recipientes permeáveis a oxigênio.

[068]Quando as formulações de morfina aqui descritas são armazenadas em embalagem de barreira de oxigênio, a estabilidade é aperfeiçoada. Em algumas concretizações onde as formulações de morfina aqui descritas são armazenadas em embalagem de barreira de oxigênio, as formulações de morfina são estáveis em condições ambientais (por exemplo, 25°C/60% de RH) por pelo menos 12 meses, pelo menos 15 meses, pelo menos 18 meses, ou pelo menos 24 meses. Em certos casos, as formulações de morfina armazenada em embalagem de barreira de oxigênio são estáveis em condições ambientais por pelo menos 24 meses. Em outras concretizações onde as formulações de morfina aqui descritas são armazenadas em embalagem de barreira de oxigênio, as formulações de morfina são estáveis em condições intermediárias (por exemplo, 30°C/65% de RH) por pelo menos 6 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 10 meses ou pelo menos 12 meses. Em certos casos, as formulações de morfina armazenada em embalagem de barreira de oxigênio são estáveis em condições intermediárias por pelo menos 12 meses. Em outras concretizações onde as formulações de morfina aqui descritas são armazenadas em embalagem de barreira de oxigênio, as formulações de morfina são estáveis em condições aceleradas (por exemplo, 40°C/75% de

RH) por pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, ou pelo menos 6 meses. Em certos casos, as formulações de morfina armazenada em embalagem de barreira de oxigênio são estáveis em condições aceleradas por pelo menos 6 meses. Em ainda outras concretizações onde as formulações de morfina aqui descritas são armazenadas em embalagem de barreira de oxigênio, as formulações de morfina são estáveis in 80°C condições de teste por pelo menos 10 dias, pelo menos 12 dias, ou pelo menos 14 dias. Em certos casos, as formulações de morfina armazenada em embalagem de barreira de oxigênio são estáveis em 80°C condições de teste por pelo menos 14 dias.

[069]Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições ambientais (por exemplo, 25°C/60% de RH) têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 6 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 10 meses, ou pelo menos 12 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições ambientais têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 12 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições intermediárias (por exemplo, 30°C/65% de RH) têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, ou pelo menos 6 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições intermediárias têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 6 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições aceleradas (por exemplo, 40°C/75% de RH) têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que



ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, ou pelo menos 3 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições aceleradas têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 3 meses de armazenamento. Nas concretizações estáveis deste parágrafo, as formulações de morfina são armazenadas sem qualquer embalagem de barreira de oxigênio, isto é, as formulações de morfina são fabricadas e são completadas sob nitrogênio em recipientes permeáveis a oxigênio.

[070]Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições ambientais (por exemplo, 25°C/60% de RH) têm uma impureza de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 12 meses, pelo menos 15 meses, pelo menos 18 meses, ou pelo menos 24 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições ambientais têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 24 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições ambientais têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,1% por pelo menos 24 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições intermediárias (por exemplo, 30°C/65% de RH) têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,1% por pelo menos 6 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 10 meses ou pelo menos 12 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de

barreira de oxigênio e armazenadas em condições intermediárias têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,1% por pelo menos 12 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições aceleradas (por exemplo, 40°C/75% de RH) têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,1% por pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, ou pelo menos 6 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições aceleradas têm uma impurezas de pseudomorfina não mais do que ou igual a cerca de 0,1% por pelo menos 6 meses de armazenamento.

[071]Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições ambientais (por exemplo, 25°C/60% de RH) têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,8%, não mais do que ou igual a cerca de 0,7%, ou não mais do que ou igual a cerca de 0,6% por pelo menos 6 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 10 meses, ou pelo menos 12 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições ambientais têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,8% por pelo menos 12 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições intermediárias (por exemplo, 30°C/65% de RH) têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,4% ou não mais do que ou igual a cerca de 0,3% por pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, ou pelo menos 6 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições intermediárias têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0.4% por pelo menos

6 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições aceleradas (por exemplo, 40°C/75% de RH) têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,5% ou não mais do que ou igual a cerca de 0,4% por pelo menos 1 mês, pelo menos 2 meses, ou pelo menos 3 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas armazenada em condições aceleradas têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,5% por pelo menos 3 meses de armazenamento. Nas concretizações estáveis deste parágrafo, as formulações de morfina são armazenadas sem qualquer embalagem de barreira de oxigênio, isto é, as formulações de morfina são fabricadas e são completadas sob nitrogênio em recipientes permeáveis a oxigênio.

[072]Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições ambientais (por exemplo, 25°C/60% de RH) têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 1,5%, não mais do que ou igual a cerca de 1,2%, ou não mais do que ou igual a cerca de 1,0% por pelo menos 12 meses, pelo menos 15 meses, pelo menos 18 meses, ou pelo menos 24 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições ambientais têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 1,5% por pelo menos 24 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições ambientais têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 1,0% por pelo menos 24 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições intermediárias (por

exemplo, 30°C/65% de RH) têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,5% ou não mais do que ou igual a cerca de 0,4% por pelo menos 6 meses, pelo menos 8 meses, pelo menos 10 meses ou pelo menos 12 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições intermediárias têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,4% por pelo menos 12 meses de armazenamento. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições aceleradas (por exemplo, 40°C/75% de RH) têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,5%, não mais do que ou igual a cerca de 0,3% ou não mais do que ou igual a cerca de 0,2% por pelo menos 4 meses, pelo menos 5 meses, ou pelo menos 6 meses de armazenamento. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas em embalagem de barreira de oxigênio e armazenadas em condições aceleradas têm uma impureza total de não mais do que ou igual a cerca de 0,5% por pelo menos 6 meses de armazenamento.

### Métodos

[073]Providos aqui, em um aspecto, são métodos de tratamento compreendendo a administração das formulações de morfina aqui descritas a um indivíduo. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas tratar, gerenciar ou reduzir dor em um indivíduo. Dor como usado aqui inclui tanto dor moderada a severa quanto graduações das mesmas bem como dor aguda e crônica. Dor pode ser causada por uma doença (por exemplo, câncer), lesão ou procedimento médico (por exemplo, cirurgia). Intensidade de dor pode ser medida por um auto-relato, observações sobre o comportamento ou atividade e/ou dados fisiológicos do indivíduo. Auto-relatar sobre a dor inclui a medição via uma escala de dor. Por exemplo,

uma escala de dor simples pode incluir tais valores como 0 = nenhuma dor; 1 a 3 = dor moderada que pode interferir com atividade diárias; 4 a 6 = dor moderada que interfere com atividade diárias; e 7 a 10 = dor severa que incapacita atividade diárias.

[074]Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas tratam, gerenciam ou reduzem dor moderada a severa em um indivíduo. Nas formulações de morfina aqui descritas tratam, gerenciam ou reduzem dor moderada em um indivíduo. Em outros casos, as formulações de morfina aqui descritas tratam, gerenciam ou reduzem dor severa em um indivíduo. Em outros casos, as formulações de morfina aqui descritas tratam, gerenciam ou reduzem dor aguda ou crônica em um indivíduo.

[075]Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas induzem anestesia em um indivíduo que se prepara para ou que sofre cirurgia. Em ainda outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas tratam edema pulmonar agudo.

[076]Em um outro aspecto, as formulações de morfina aqui descritas reduzem efeitos adversos de uma formulação farmacêutica injetável de morfina compreendendo um agente de quelação tais como EDTA. Em algumas concretizações as formulações de morfina aqui descritas compreendem um complemento para o agente de quelação (por exemplo, cloreto de cálcio), os efeitos do agente de quelação são diminuídos ou são amortecidos. Isto é vantajoso pelo fato de que as formulações de morfina aqui descritas têm efeitos colaterais reduzidos de agentes de quelação incluindo diminuição de coagulação de sangue, metabolismo de cálcio, transdução de sinal de cálcio. As formulações de morfina aqui descritas são também adequadas para os indivíduos que têm hipocalcemia. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são administradas a indivíduos tendo hipocalcemia.

### Dosagem e Administração

[077]Administração da formulação de morfina descrita aqui é em uma dosagem descrita aqui ou em outros níveis de dose e composições determinadas e contempladas por um médico. Fatores que podem afetar a dose e administração da formulação de morfina descrita aqui incluem: a dose diária total, potência e características específicas do opioide o indivíduo anteriormente tomou; o grau do indivíduo de tolerância a opioide; o estado médico e condição geral do indivíduo; medicações concorrentes; tipo e severidade da dor do indivíduo; e fatores de risco e história anterior para abuso e vício.

[078]Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 0,5 mg de para cerca de 15 mg, de cerca de 1 mg de para cerca de 12 mg, ou de cerca de 2 para cerca de 10 mg de a morfina. Em certas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 0,5 mg, cerca de 1 mg, cerca de 2 mg, cerca de 3 mg, cerca de 4 mg, cerca de 5 mg, cerca de 6 mg, cerca de 7 mg, cerca de 8 mg, cerca de 9 mg, cerca de 10 mg, cerca de 11 mg, cerca de 12 mg, cerca de 13 mg, cerca de 14 mg, cerca de 15 mg de a morfina, ou qualquer quantidade entre ali. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 2 mg. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 4 mg. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 5 mg. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 8 mg. Em certos casos, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 10 mg.

[079]Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose por administração de cerca de 0,01 mg/kg para cerca de 0,2 mg/kg de morfina por peso de corpo em um indivíduo, de cerca de 0,02 mg/kg para cerca de 0,17 mg/kg de morfina por peso de corpo em um indivíduo, ou de cerca de 0,03 mg/kg para cerca de 0,14 mg/kg de morfina por peso de corpo em um indivíduo.

[080]Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose suficiente para gerenciar ou aliviar dor em um indivíduo. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose suficiente para induzir anestesia em um indivíduo. Em ainda outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são providas a uma dose suficiente para tratar ou gerenciar edema pulmonar agudo em um indivíduo.

[081]As dosagens das formulações de morfina aqui descritas são administradas, em algumas concretizações, uma vez por dia. Em outras concretizações, dosagens são administradas duas vezes ao dia, três vezes ao dia, quatro vezes ao dia, ou semelhantes ou de acordo com o julgamento do médico. As dosagens das formulações de morfina aqui descritas podem ser administradas intravenosamente ou intramuscularmente por injeção. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são administradas intravenosamente. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são administradas intramuscularmente.

[082]Uma vez que administração prolongada de morfina tem potencial para vício ou overdose, a administração das formulações de morfina aqui descritas podem ser temporariamente suspensas por uma certa duração de tempo (*isto é*, "férias do fármaco"). Em concretizações específicas, a duração de uma férias do fármaco é, apenas a título de exemplo, entre 2 dias e 6 meses, incluindo 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6

dias, 7 dias, 10 dias, 12 dias, 15 dias, 20 dias, 28 dias, 35 dias, 50 dias, 70 dias, 100 dias, 120 dias, 150 dias e 180 dias. Alternativamente, as formulações de morfina aqui descritas, em algumas concretizações, são giradas para fora como parte de um programa de rotação de opioide. Em uma rotação de opioide, administração das formulações de morfina aqui descritas é suspensa e uma dose equianalgésica de um outro opioide é administrada em seu lugar. *Vide* Fine PG, e outros, *J Pain Symptom Manage*. 2009; 38(3):418-425, Outros opioides contemplados para uma rotação, incluem mas não estão limitados a, hidromorfona, oxicodona, oximorfona, fentanila, tramadol, sufentanila e semelhantes.

[083]As formulações de morfina aqui descritas são adequadas para a administração parenteral ou oral. Administração parenteral inclui injeções via intravenosa, intramuscular, subcutânea, intradérmica, intraespinal, intra-articular, e semelhantes. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são administradas por injeção. Em certos casos, a injeção é intravenosa. Em certos casos, a injeção é intramuscular. Em certos casos, a injeção é subcutânea. Em outras concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são administradas oralmente como uma solução oral.

#### Outras Combinações

[084]O tratamento, gerenciamento ou redução de certas condições (por exemplo, dor) em um indivíduo com a formulação de morfina descrita aqui inclui terapias adicionais e regimes de tratamento com outros agentes em algumas concretizações. Tais como terapias adicionais e regimes de tratamento pode incluem uma outra terapia, por exemplo, analgésicos adicionais tais como outros opioides (por exemplo, "rotação de opioide"). Alternativamente, em outras concretizações, terapias adicionais e regimes de tratamento incluem outros agentes tais como quimioterapia usada para tratar doença ou condição subjacente ou para reduzir ou prevenir um feito



colateral da formulação de morfina na terapia.

Embalagem para as Formulações de Morfina

Embalagem primária

[085]Vários tipos de recipientes (isto é, embalagem primária) são adequados para a contenção das formulações de morfina aqui descritas. Exemplos de tais recipientes incluem, sem limitação, frascos, seringas, ampolas, garrafas, cartuchos, tubetes anestésicos e bolsas ou malotes intravenosa. Em algumas concretizações, as formulações de morfina aqui descritas são embaladas ou são preenchidas em um recipiente selecionado a partir de um frasco, seringa, ampola, garrafa, cartucho, carpule e bolsa.

[086]Fracos para a contenção das formulações de morfina aqui descritas em geral têm bocas abertas que são normalmente fechadas com um fecho de elastômero através do qual uma agulha oca pode ser passada e através do qual líquido pode ser introduzido ou removido do frasco. Frascos são tipicamente feitos de vidro de tipo I ou podem ser feitos de plástico tais como PET. Elastômeros adequados para tais fechos incluem, por exemplo, elastômeros vulcanizados e elastômeros termoplásticos de copolímero por blocos de estireno, mas também borracha natural, borracha de acrilato-butadieno, cis-polibutadieno, cloro ou borracha de bromobutila, elastômeros de polietileno clorados, óxido polímeros de polialquileno, etileno vinil acetato, borrachas de fluorossilicone, terpolímeros de hexafluoropropileno-vinilideno fluoreto-tetrafluoroetileno, borrachas de butila, poli-isobuteno, borracha de poli-isopreno sintético, borrachas de silicone, borrachas de estireno-butadieno, copolímeros de tetrafluoroetileno propileno, copoliésteres termoplásticos, elastômeros termo-plástico, ou semelhantes ou a combinação dos mesmos.

[087]Seringas em geral compreendem um tambor cilíndrico, frequentemente feito de vidro, mas recentemente foi feito de materiais de

plástico, por exemplo, polímeros de olefina cíclicos ou acrilonitrila butadieno estireno (ABS), policarbonato (PC), polioximetileno (POM), poliestireno (PS), polibutileno tereftalato (PBT), polipropileno (PP), polietileno (PE), poliamida (PA), elastômero termoplástico (TPE) e suas combinações. Os tambores de tais seringas são operados com um êmbolo de elastômero que pode ser instou ao longo do tambor para ejetar um teor de líquido via um bocal. Elastômeros adequados para tais êmbolos podem ser com base nos mesmos elastômeros termoplásticos como mencionados acima para fechos de frasco. Ampolas são um tipo de frascos de vidro selados que em geral são abertos separando-se por quebra o gargalo ou o topo da ampola. Cartuchos e tubetes anestésicos são recipientes especializados que são inseridos para dentro de um dispositivo de fornecimento de fármaco (por exemplo, seringa ou autoinjeter). Finalmente, bolsas e malotes intravenosa são tipicamente usado para a terapia de fusão ou administração de múltiplas doses. As bolas ou malotes são feitos a partir de materiais que têm propriedades de barreira de gás.

[088]Para os recipientes mais rígidos, vidro quando provê vários benefícios. Vidro é em geral considerado não ser permeável a umidade e permeação de gás. Um grupo alternativo de materiais, polímeros de olefina cíclicos, polipropileno ou polietileno tereftalato são adequados para os recipientes quando eles tipicamente têm menos preocupações de ruptura quando comparada com vidro e ainda exibem boa transparência. Estes materiais incluem copolímeros de olefina cíclicos tais como polímero Topas<sup>TM</sup> (Topas Advanced Polymers GmbH) e homopolímeros de olefina cíclicos tal como polímero de cristal Zenith<sup>TM</sup> (Daikyo).

[089]Uma vez que morfina tem sensibilidade a luz, o recipiente de embalagem primária teria propriedades de barreiras leves. Recipientes de plástico ou de vidro exemplares para as formulações de morfina aqui

descritas são âmbar ou opaca a luz. Uma embalagem primária feita de materiais transparentes pode também ser adequadamente provida é colocada em materiais de embalagem secundário ou terciário que são opacos a luz.

[090]Em uma concretização, as formulações de morfina aqui descritas estão contidas em recipiente de embalagem primária exemplar. Seringas exemplares para uso nos sistemas de embalagem farmacêuticos descritas aqui incluem aquelas descritas nas patentes U.S. Nºs. 6.196.998; 6.200.627; 6.217.550; 6.743.216; 7.141.042; e 8.075.535; pedido de patente U.S. Nº. 2011/0130717; e Pedido U.S. Nº. Ser. 13/622.391 cuja cada um é incorporado por referência para sua revelação se referindo ao conjunto exemplar.

#### *Embalagem Secundária*

[091]Em algumas concretizações, as formulações de morfina em um recipiente de embalagem primária descrita aqui se beneficiam da adição de embalagem secundária que envolve o recipiente de embalagem primária. A embalagem secundária provê barreiras adicionais a elementos que podem degradar a morfina tais como luz e oxigênio. Alguns recipientes de embalagem primária podem também ser projetados para serem permeáveis a oxigênio e outras gases. Por exemplo, seringas, cartuchos e semelhantes pode têm partes permeáveis (por exemplo, tampa de extremidade exemplar e rolhas) para permitir processo de esterilização com, por exemplo, óxido de etileno. Um recipiente de embalagem primária pode também ser permeável porque ele é formado de materiais permeáveis, isto é, um plástico que não é impermeável a gases. Assim, um recipiente de embalagem primária com um componente permeável a gás pode levar as formulações de morfina aqui a degradar por permitir que oxigênio permeie dentro do recipiente. Como mostrado Exemplo 5, esta degradação pode levar a níveis inaceitáveis.

[092]É, portanto, contemplado que as formulações de morfina descritas aqui compreendem a embalagem secundária na adição ao recipiente de embalagem primária. Embalagem secundária inclui qualquer recipiente que o recipiente de embalagem primária (por exemplo, uma caixa, bolsa, 'blister', vasilha, garrafa e semelhantes) e é selado para prevenir ingresso de oxigênio. A embalagem secundária é feita a partir do material que tem permeabilidade muito baixa a moléculas de oxigênio (por exemplo, álcool etileno vinílico, alumínio, vidro, poliamida e semelhantes). Em certos casos, a embalagem secundária ulteriormente compreende um absorvedor de oxigênio no interior. O absorvedor de oxigênio funciona para absorver qualquer oxigênio presente na embalagem secundária. Materiais adequados para absorvedor de oxigênios incluem ferro de compostos orgânicos de baixo peso molecular como ácido ascórbico e ascorbato de sódio e materiais poliméricos que incorporam uma resina e um catalisador. Absorvedores de oxigênio são contemplados como sendo de qualquer tamanho ou forma incluindo sachê, malote, vasilha, revestimento, adesivo, etc. bem como parte do próprio recipiente de embalagem secundária ou recipiente de embalagem primária. Várias configurações de embalagem secundária e absorvedor de oxigênio são mostrados na Figura 11, Figura 1 ilustra diferentes configurações das concretizações de embalagem secundária e absorvedor de oxigênio concretizações com um absorvedor de oxigênio (2) como um sachê (Figura 11a) colocado dentro da embalagem secundária (1) e sob a embalagem primária exemplar (3), na tampa 4 (Figura 11b) da embalagem secundária (1) e como um vasilha (Figura 11c) colocada próxima da embalagem primária exemplar. Uma outra concretização onde o absorvedor de oxigênio é posicionado diretamente na embalagem primária exemplar é também ilustrado (Figura 11d). Uma embalagem secundária exemplar com um absorvedor de oxigênio é descrita no Exemplo 6. Em uma outra

concretização, as formulações de morfina descrevem aqui em um recipiente de embalagem primária exemplar é colocado dentro de um recipiente de embalagem secundário.

[093]Em uma outra concretização, um recipiente de embalagem secundário adequado para as formulações de morfina aqui descritas é provida que inclui a primeiro compartimento para receber um barril exemplar e segundo compartimento para receber a barra de êmbolo separada e destacada do barril de seringa. Quando o barril de seringa no primeiro compartimento e na barra de êmbolo recebeu dentro do segundo compartimento, o membro de selamento da barra de êmbolo sela o barril de seringa e a barra de êmbolo dentro da embalagem secundária. Esta configuração de recipiente de embalagem secundária permite espaço de armazenamento reduzido da seringa. Deste modo, na remoção da barra de êmbolo e o barril de seringa oriundo da embalagem secundária, a barra de êmbolo pode rapidamente e facilmente ser firmada ao barril de seringa via uma rolha para o fornecimento da formulação de morfina descrita aqui. Uma seringa exemplar e uma configuração de embalagem secundária são mostradas na Figura 12, Figura 12 mostra um barril de seringa 30 contendo a formulação de morfina descrita aqui com uma tampa de selamento 20 e uma borda 40 para os dedos do usuário em uma primeira porção de compartimento 108 e a barra de êmbolo 14 recebida em uma segunda porção de compartimento 94 da embalagem secundária 92. A barra de êmbolo 14 pode compreender dedos elásticos 160 que fecha e se prende ao barril de seringa 30, uma borda 66 para usabilidade, fendas de chave 78 para prender a barra de êmbolo no segundo compartimento da embalagem secundária e respiradouros (76) para permitir remoção de oxigênio com um absorvedor de oxigênio (não mostrado). A embalagem secundária com os componentes de seringa é selada com uma cobertura de selamento 190. É

previsto que um absorvedor de oxigênio está nesta configuração. Configurações de embalagem secundária adicionais para as formulações de morfina aqui descritas são encontrada na patente U.S. nº. de série 13/622.391, que é incorporada por referência para o que se refere a seringa e conjunto de embalagem.

#### Kits e Artigos de Fabricação

[094]Para as formulações de morfina aqui descritas, 'kits' e artigos de fabricação são também descritos. Tais 'kits' podem compreender a embalagem secundária (por exemplo, veículo, embalagem, 'blister' ou recipiente) que é compartimentalizada para receber um ou mais recipientes de embalagem primária (por exemplo, frascos, tubos, e semelhantes como descritos acima), cada um do(s) recipiente(s) compreendendo um dos elementos separados para serem usados em um método descrito aqui incluindo as formulações de morfina. Recipientes de embalagem primária adequados incluem, por exemplo, frascos, seringas, ampolas, garrafas, cartuchos, tubetes anestésicos e bolsas ou malotes i.v.. Os recipientes podem ser formados a partir de uma variedade de materiais tais como vidro ou plástico.

[095]Um 'kit' tipicamente pode compreender um ou mais recipientes adicionais, cada um com um ou mais de vários materiais (tais como dispositivos) desejáveis a partir de um ponto de vista do usuário ou comercial para as formulações de morfina aqui descritas. Exemplos não limitativos de tais materiais incluem, mas não se limitando a, tampões, diluentes, filtros, agulhas, seringas; adaptadores, receptáculos de resíduo, e/ou rótulos listando conteúdo e/ou instruções para uso, e insertos de embalagem com instruções para uso associado à formulação de morfina. Um conjunto de instruções também tipicamente serão incluídos.

[096]Um rótulo pode estar sobre ou associado à embalagem

secundária. Um rótulo pode estar sobre uma embalagem secundária quando letras, números ou outros caracteres que formam o rótulo estão ligados, moldados ou gravados no próprio recipiente; um rótulo pode ser associado a embalagem secundária quando ela está presente dentro de um receptáculo ou veículo que também segura o recipiente de embalagem primária, por exemplo, como um inserto de embalagem. Um rótulo pode ser usado para indicar que o conteúdo deve ser usado para uma aplicação terapêutica específica. O rótulo pode também indicar direções para uso do conteúdo, tais como nos métodos descritos aqui.

#### Certas Definições

[097]A não ser de outra maneira definido, todos os termos técnico e científicos usados aqui têm os mesmos significados como comumente entendido por um de habilidade comum na técnica. Embora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles descritos aqui possam ser usados na prática ou testagem de concretizações descritas aqui, certos métodos, dispositivos, e materiais preferidos são agora descritos.

[098]Como usado aqui e nas reivindicações anexas, as formas singular "um", "uma", "o" e "a" incluem referência de plural a não ser que o contexto claramente dite de outra maneira. Assim, por exemplo, referência a "um excipiente" é a referência a um ou mais excipientes e equivalentes dos mesmos conhecidos por aqueles versados na técnica, e assim por diante.

[099]O termo "cerca de" é usado para indicar um valor que inclui o nível padrão de erro para o dispositivo ou método a ser empregado para determinar o valor. O uso do termo "ou" nas reivindicações é usado para significar "e/ou" a não ser que explicitamente indicado para referir-se às alternativas são mutualmente exclusivas, embora a revelação suporte uma definição que se refere às únicas alternativas e a "e/ou." os termos "compreender," "ter" e "incluir" são verbos de ligação ilimitados. Quaisquer

formas ou tempos de um ou mais destes verbos, tais como "compreende", "compreendendo", "tem", "tendo", "inclui" e "incluindo", são também ilimitados. Por exemplo, qualquer método que "compreende", "tem" ou "inclui" uma ou mais etapas não é limitado a possuir apenas aquelas uma ou mais etapas e também cobre outras etapas não listadas.

[0100]"Opcional" ou "opcionalmente" pode ser tomada como significando que o componente subsequentemente descrito, estrutura, evento ou circunstância pode ou não pode ocorrer, e que a descrição inclui casos onde os eventos ocorrem e casos onde eles não ocorrem.

[0101]Como usado aqui, o termo "terapêutico" significa um agente utilizado para tratar, combater, melhorar, prevenir ou aperfeiçoar uma condição ou doença indesejada de um paciente. Em algumas concretizações, um agente terapêutico tal como morfina refere-se ao tratamento e/ou ao melhoramento, à reversão, ou à estabilização da dor descrita aqui.

[0102]"Administração" quando usado em combinação com um terapêutico significa administrar uma terapêutica sistematicamente ou localmente, como diretamente em ou sobre um tecido alvo, ou para administrar uma terapêutica a um paciente pelo que a terapêutica positivamente impacta o tecido ao qual é direcionado. Assim, como usado aqui, o termo "administrando", quando usado em combinação com a formulação de morfina, pode incluir, mas não é limitada a, provisão uma formulação de morfina em ou sobre o tecido alvo; provisão de uma formulação de morfina sistematicamente a um paciente por, por exemplo, administração injetável pelo que a terapêutica alcança o tecido alvo ou células. "Administrando" uma composição pode ser realizada por administração de injeção ou por outros métodos sozinhos ou em combinação com outras técnicas conhecidas.



[0103]O termo "animal" como usado aqui inclui, mas não é limitado a, seres humanos e vertebrados não humanos tais como animais de tipo selvagem, domésticos e de fazenda. Como usado aqui, os termos "paciente", "indivíduo" e "individual" são destinados a incluir organismos vivos em que certas condições como descritas aqui podem ocorrer. Exemplos incluem seres humanos, macacos, vacas, carneiro, cabras, cachorros, gatos, camundongos, ratos, e espécies transgênicas dos mesmos. Em uma concretização preferida, o paciente é um primata. Em certas concretizações, o primata ou indivíduo é um ser humano. Em certos casos, o ser humano é um adulto. Em certos casos, o ser humano é uma criança. Em outros casos, o ser humano é abaixo de 12 anos de idade. Em certos casos, o ser humano é uma idosa. Em outros casos, o ser humano é 60 anos de idade ou mais velha. Outros exemplos de indivíduos incluem experimental animais tais como camundongos, ratos, cachorros, gatos, cabras, carneiro, porcos, e vacas. O animal experimental pode ser um modelo de animal para uma desordem que resulta nos sistemas de dor. Um paciente pode ser um ser humano que sofre de dor, em vários graus ou de formas etiológicas.

[0104]Por "farmaceuticamente aceitável", que se dizer o veículo, diluente ou excipiente deve ser compatível com os outros ingredientes da formulação e não nocivos para o receptor dos mesmos.

[0105]O termo "composição farmacêutica" ou "formulação farmacêutica" significará uma composição compreendendo pelo menos um ingrediente ativo, pelo que a composição é acessível a investigação para um resultado especificado, eficaz em um mamífero (por exemplo, sem limitação, um ser humano). Aqueles de habilidade comum na técnica entendem e apreciam as técnicas apropriadas para a determinação de ser um ingrediente ativo tem um resultado eficaz desejado com base nas

necessidades do técnico.

[0106]Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" como usada aqui refere-se à quantidade de composto ativo ou agente farmacêutico que elicia uma resposta biológica ou médica em um tecido, sistema, animal, indivíduo ou ser humano que é sendo procurado por um pesquisador, veterinário, médico ou outro médico clínico, que inclui um ou mais dos seguintes: (1) prevenção da doença; por exemplo, prevenção de uma doença, condição ou desordem em um indivíduo que pode ser predisposta à doença, condição ou desordem mas não ainda experimenta ou exibe a patologia ou a sintomatologia da doença, (2) inibição da doença; por exemplo, inibição de uma doença, condição ou desordem em um indivíduo que está experimentando ou exibindo a patologia ou a sintomatologia da doença, condição ou desordem (isto é, aprisionamento ulterior do desenvolvimento da patologia e/ou sintomatologia), e (3) melhoramento da doença; por exemplo, melhoramento de uma doença, condição ou desordem em um indivíduo que está experimentando ou está exibindo a patologia ou sintomatologia a doença, condição ou desordem (isto é, reversão da patologia e/ou sintomatologia). Como tal, um exemplo não limitante de uma "quantidade terapeuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" da composição da presente revelação pode ser usada para inibir, bloquear e rever do ou para eficazmente reduzir anestesia.

[0107]Os termos "tratar", "tratado", "tratando" ou "tratamento" como usado aqui refere-se a tanto tratamento terapêutico em algumas concretizações quanto medições profiláticas ou preventivas em outras concretizações, em que o objetivo é prevenir ou diminuir (reduzir) uma condição fisiológica indesejada, desordem ou doença, ou para se obter resultados benéficos ou clínicos desejados. Para as finalidades descritas aqui, resultados benéficos ou clínicos desejados incluem, mas não estão

limitados a, alívio dos sintomas; diminuição da extensão da condição, desordem ou doença; estabilização (isto é, não piora) do estado da condição, desordem ou doença; atraso no início ou diminuição da progressão da condição, desordem ou doença; melhoramento da condição, estado da doença ou desordem; e remissão (se parcial ou total), se detectável ou não detectável, ou melhoramento ou aperfeiçoamento da condição, desordem ou doença. O tratamento inclui eliciamento de uma resposta clinicamente significativa em níveis excessivos de efeitos colaterais. O tratamento também inclui prolongamento da sobrevivência quando comparada com sobrevivência esperada se não recebendo o tratamento. Um benefício profilático de tratamento inclui prevenção da condição, retardo do progresso da condição, estabilização da condição, ou diminuição da probabilidade de ocorrência da condição. Como usado aqui, "tratar", "tratado", "tratamento", ou "tratamento" inclui profilaxia em algumas concretizações.

## EXEMPLOS

### Exemplo 1: Oxigênio e pH na Estabilidade

[0108] Um estudo de degradação forçada foi realizado para determinar o ótimo pH para a formulação de 10 mg/mL de sulfato de morfina injetável e o impacto de oxigênio naquela estabilidade.

[0109] Soluções de sulfato de morfina a 10 mg/mL foram formuladas sob 2 diferentes condições: uma sob condições inertes (nitrogênio); as outras sob ar. O pH de cada solução foi ajustado para 2,5, 4,0, 5,0 ou 6,5. As soluções foram individualmente armazenadas em frascos âmbar de 10 mL, para evitar a dimerização de morfina a partir da luz. Um conjunto de amostras foram armazenadas em 1) 6 dias em um forno a 80°C, e um outro conjunto armazenado a 2) 4 semanas em uma sala climatizada a 40°C. A morfina e impurezas foram avaliadas por UPLC. Figuras 1 a 3 mostram os

resultados dos estudos de estabilidade de pH e oxigênio.

[0110] Figuras 1 e 2 mostram que as soluções de morfina preparadas sob condições inertes são mais estáveis quando armazenadas a 80°C (Figura 1) e 40°C (Figura 2). Figura 1 mostra que a totalidade de solução de morfina preparadas sob ar tinham impurezas mais altas totais do que soluções preparadas sob condições inertes quando armazenada a 80°C por seis dias. Com relação a pH, a solução preparada sob ar a pH 2,5 mostrou a degradação mais alta enquanto que a degradação mais baixa exibida pela solução preparada sob ar a pH 5,0. EM condições inertes, soluções de morfina a pH 5,0 também exibiam a quantidade mínima de degradação a 80°C. Na condição de armazenamento a 40°C (Figura 2), soluções de morfina preparadas sob ar também mostrou impurezas totais mais altas do que soluções preparadas sob condições inertes. Impurezas totais são também mais baixas quando a formulação de pH é 5,0 tanto em ar quanto condições inertes.

[0111] A morfina foi também analisada via UPLC no conjunto inerte de soluções de morfina armazenadas a 80°C por seis dias (Figura 3). Figura 3 mostra que, sob nitrogênio, a quantidade de morfina em uma formulação é mais alta a pH 2,5. Uma diminuição significativa da morfina (3% em 6 dias a 80°C) é observada a pH 6,5 e alguma diminuição é observada a pH 5,0 e pH 4,0.

[0112] Os resultados indicam que a preparação das soluções sob nitrogênio minimiza o efeito de oxidação e previne uma degradação aumentada. Os resultados também indicam pH 5,0 é um pH ótimo de acordo com os estudos de estabilidade de pH e oxigênio. pH 5,0 de soluções de morfina mostrou menos quantidade de impurezas totais (Figuras 1 e 2). Enquanto a formulação de morfina a pH 2,5 mostrou menos diminuição de morfina do que um pH 5 a 80°C (Figura 3), é conhecido que um pH de 2,5 é

muito ácido e pode causar dor em um sítio de injeção. O pH da formulação de cerca de 5,0, como aqui provido, é mais próximo ao pH fisiológico. Correspondentemente as formulações a pH 5,0 mantêm o equilíbrio fino de ter um pH mais próximo ao pH fisiológico (desse modo reduzindo dor em um sítio da injeção devido a um pH baixo, por exemplo, 2,5); de ter impurezas totais mais baixas durante armazenamento; e de ter teor de morfina mais alto em comparação com formulações com pH de 4,0 e 6,5 (Figura 2).

[0113]Exemplo 2: Estabilidade das formulações de morfina/NaCl

[0114] A estabilidade de formulações de sulfato de morfina/NaCl foram avaliadas sob ICH condições de armazenamento de longo prazo a 25°C/65% de Umidade relativa (RH) e na condição de armazenamento acelerada de 40°C/75% de umidade relativa por 6 meses. Três formas de dosagem foram testadas: 2 mg/mL, 5 mg/mL e 10 mg/mL nas formulações de acordo com a seguinte tabela:

Concentração	2 mg/mL	5 mg/mL	10 mg/mL
Composição/mL			
Morfina	2 mg	5 mg	10 mg
Cloreto de sódio	9 mg	9 mg	8,8 mg
Água para injeção	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL

[0115] NaCl foi adicionado às formulações de morfina em quantidades definidas para produzir condições de osmolalidade compatível. As formulações foram ajustadas para pH 5,0 por HCl ou NaOH e foram introduzidas em seringas de vidro de 1,25 mL (Hypak™, Becton Dickinson & Co.) com uma rolha. O efeito de combinação de nitrogênio e enchimento foi avaliado: dois níveis de Pressão parcial de oxigênio ("N2" totalmente tornado

inerte e "SemiN2" parcialmente tornado inerte) foram testados juntamente com uma combinação e enchimento sob ar ("Ar" não inerte). O efeito de esterilização por vapor foi também estudado (submetida a autoclave "A" e não submetida a autoclave "NonA").

[0116] Figura 4 apresenta os níveis do teor de impurezas totais na concentração de 2 mg/mL por 6 meses de armazenamento a 40°C/75% de umidade relativa. Depois de 6 mês armazenamento a 40°C/75% de umidade relativa (Figura 4) e a 25°C/60% de umidade relativa e estudos complementares a 60°C e 80°C, apareceu que totalmente se tornou inerte (símbolos escuros) e formulações submetidas a autoclave (quadrados) deram os melhores resultados em termos de ensaio estabilidade, total e teor de impureza total e pH estabilidade.

[0117] Impurezas formam também individualmente avaliadas. Aos 6 meses de armazenamento a 40°C/75% de umidade relativa, os resultados mostraram teores individuais maiores do que as especificações esperadas (NMT 0,20%), principalmente para pseudomorfina e uma impureza desconhecida (identificada no tempo de retenção de 0,16). O aumento das impurezas de pseudomorfina é apresentado na Figura 5 para as 3 concentrações de 2, 5 e 10 mg/mL, no "N2" que é tornado totalmente inerte e é submetido a autoclave na configuração "A". Figura 6 mostra o aumento do RRT 0,16 impurezas desconhecidas para as 3 concentrações, 2, 5 e 10 mg/mL, no "N2" se tornou totalmente inerte e submetida a autoclave na configuração "A". É contemplado que a formulação destes 2 degradantes é promovida por reações oxidativas e/ou de hidrólise.

Exemplo 3: Estabilidade de Várias Morfinas e Formulação de excipiente

[0118] Os resultados do Exemplo 2 levaram ao exame de formulações de morfina adicionais. O objetivo era adicionar excipientes para

prevenir a formação destes degradantes que aparecem fora da especificação no exemplo anterior. Assim, um estudo de degradação forçada e um estudo de estabilidade acelerada foram realizados em novas formulações diferentes de formulações de sulfato de morfina a 2 mg/mL, todas foram ajustadas em um pH de cerca de 5,0 e foram preparadas sob nitrogênio. As várias formulações incluíam antioxidantes (metabissulfito), sistema de tampão (ácido cítrico/citrato de sódio) e agente de quelação e complemento (EDTA/CaCl<sub>2</sub>) sem esterilização por vapor. As formulações foram preparadas, foram introduzidas em seringas de vidro de 1,25 mL (Hypak™, Becton Dickinson & Co.) com uma rolha e foram colocadas a 40°C/75% de umidade relativa por 1 mês, e 80°C por 14 dias para a avaliação de estabilidade. A tabela abaixo sumariza as diferentes formulações testadas e os resultados observados.

Composição	Objetivo	Resultados
Metabisulfito de sódio + ajuste de pH (MPH-2-PH-NonA)	-Propriedades de antioxidante de teste de sulfitos	-diminuição de pH -diminuição de API -aumento de nível de impureza acima da especificação
Metabisulfito de sódio + tampão de citrato de sódio/ácido cítrico (MPH-2-TAM-NonA)	-Propriedades de antioxidante de teste de sulfitos -Propriedades de antioxidante e tamponamento de teste de ácido cítrico/citrato de sódio	-diminuição de API -aumento de nível de impureza acima da especificação

Metabisulfito de sódio + citrato de sódio/ácido cítrico + agente de quelação/complemento (MPH-2-CHE-NonA)	-Propriedades de antioxidante de teste de sulfitos  -Propriedades de antioxidante e tamponamento de teste de ácido cítrico/citrato de sódio  -Efeito de teste de agente de quelação nas reações de oxidação	-diminuição de API  -aumento de nível de impureza acima da especificação
quelação de agente/complemento + ajuste de pH (MPH-2-PH-SS-NonA)	-Efeito de teste de agente de quelação nas reações de oxidação	-aumento de pH (a 80°C)
Citrato de sódio/ácido cítrico + agente de quelação/complemento (MPH-2-TAM-SS-NonA)	-Propriedades de antioxidante e tamponamento de teste de ácido cítrico/citrato de sódio  -Efeito de teste de agente de quelação nas reações de oxidação	-pH e API estáveis  -nível mais baixo de impurezas

[0119]A Figura 7 mostra que as cinco formulações acima apresentavam teor mais baixo de impurezas de pseudomorfina depois de 14



dias a 80°C do que a primeira formulação desenvolvida de morfina/NaCl (MPH pré-estab #1). As formulações com metabissulfito tinha impurezas de pseudomorfina mais baixa do que formulações sem metabissulfito. No entanto para estas últimas formulações o nível de impurezas de pseudomorfina apenas atingiu 0,05% depois de 14 dias a 80°C. Em contraste com isso, depois de 14 dias a 80°C de condição de armazenamento, o teor de impurezas totais para as três formulações com metabissulfito estava muito acima do limite da especificação (1,5%), enquanto que as duas formulações sem metabissulfito apresentavam baixos níveis de impurezas totais (Figura 8). Além disso, enquanto formulações contendo metabissulfito, um antioxidante conhecido, tinham níveis reduzidos do degradante de pseudomorfina, os resultados mostram o aumento de muitos outros degradantes tornando este metabissulfito não adequado para o aperfeiçoamento da estabilidade de formulações de morfina.

[0120] As duas formulações de não sulfito foram examinadas sobre o comportamento de pH a 80°C. Como mostrado pela Figura 9, a tendência de pH da formulação com agente de quelação/complemento e ajuste de pH aumenta regularmente durante os 14 dias de período de armazenamento (+ 0,3%). The non-sulfito formulação com a adição de o sistema de tampão (MPH-2-TAM-SS-NonA) tinha uma tendência de pH mais estável. Os resultados mostram que a formulação com um sistema de tampão (por exemplo, ácido cítrico/citrato de sódio) e agente de quelação/complemento (EDTA e cloreto de cálcio) era a formulação mais estável depois de 14 dias a 80°C bem como depois de 1 mês estabilidade a 40°C/75% de umidade relativa.

[0121] O efeito de esterilização por vapor foi também testado. Foi observado na formulação de não sulfito tendo o sistema de tampão e agente de quelação/complemento (MPH-2-TAM-SS-NonA) depois de 14 dias a

80°C, que as impurezas desconhecidas a RRT 0,16 aumentaram em uma taxa mais alta para a forma submetida a autoclave do que a forma não submetida a autoclave. Assim, os resultados neste exemplo sugerem que o tratamento em autoclave das formulações de morfina a não é benéfico para a estabilidade.

Exemplo 4: Formulações de morfina exemplares e sua preparação

[0122] Várias formulações de morfina compreendendo um sistema de tampão e agente de quelação/complemento foram preparadas de acordo com a seguinte tabela.

	Concentração de Formulação de Morfina–Composição por mL				
Material	2 mg/mL	4 mg/mL	5 mg/mL	8 mg/mL	10 mg/mL
Penta-hidrato de sulfato de morfina	2,00 mg	4,00 mg	5,00 mg	8 mg/mL	10,00 mg
Cloreto de sódio	8,40 mg	8,40 mg	7,50 mg	7,50 mg	7,50 mg
Di-hidrato de citrato de sódio	2,30 mg	2,30 mg	3,45 mg	3,45 mg	3,45 mg
Monoidrato de ácido cítrico	0,74 mg	0,74 mg	1,11 mg	1,11 mg	1,11 mg
Di-hidrato de edetato de dissódio	0,111 mg	0,111 mg	0,111 mg	0,111 mg	0,111 mg
Di-hidrato de cloreto de sódio	0,053 mg	0,053 mg	0,053 mg	0,053 mg	0,053 mg
Água para injeção	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL	s.q.f 1 mL

[0123]O processo de fabricação foi realizado sob nitrogênio. Para a fabricação de uma carga de uma das formulações de morfina exemplares expostas acima, a morfina, ácido cítrico, EDTA, cloreto de cálcio, citrato de sódio e cloreto de sódio foram pesados em quantidades escalonadas. O tanque de formulação mantido e água agitada para a injeção para a combinação de um fármaco e os vários excipientes. No tanque, cada componente foi individualmente adicionado e foi deixado se dissolver até a conclusão (por exemplo, pelo menos de 5 a 10 minutos) antes da adição do próximo componente. Morfina foi adicionado por último. Depois da última adição, o tanque foi enchido com água para injeção em quantidade suficiente para (s.q.f) a concentração de morfina especificada e foi agitado por um período de tempo até a homogeneidade.

[0124]Uniformidade de teor das formulações foi avaliada a vários pontos de tempo durante a agitação final nas seções de topo, do meio e do fundo do tanque de formulação. As formulações de morfina foram então filtradas duas vezes através de filtros de 0,22 µm no processo de fabricação. Depois da segunda filtração, as formulações foram introduzidas no recipiente de embalagem primária.

Exemplo 5: Estudos de estabilidade acelerada com embalagem secundária padrão e primária

[0125] As formulações de morfina de 2 mg/mL e 10 mg/mL do Exemplo 4 foram avaliadas sob condições aceleradas de ICH a 40°C/75% de umidade relativa por 6 meses em seringas de vidro de 1,25 mL (Hypak™) com uma rolha. As seringas contendo as formulações de morfina foram colocadas em uma embalagem de blister secundária de material de PET (tereftalato de polietileno) com um suporte de tampa de papel.

[0126] Resultados da estabilidade ensaio depois de 6 meses de armazenamento a 40°C/75% de umidade relativa revelaram que o teor de

morfina permaneceu dentro dos parâmetros da especificação (NMT  $\pm 10\%$  de mudança) para ambas as concentrações. Os valores de ensaio permaneceram estáveis na formulação de 2 mg/mL enquanto os valores de ensaio para a morfina diminuíram levemente na formulação de 10 mg/mL mas permaneceram dentro da especificação. Similarmente, o nível de impurezas totais aumentou regularmente durante um tempo mas permaneceu abaixo da especificação (NMT 1,5%) para ambas as concentrações. Valores de pH também permaneceram estáveis durante o período de 6 mês de armazenamento.

[0127]Com relação a individual impurezas, pseudomorfina apareceu depois de um período de 1 mês de armazenamento e aumentou regularmente durante o período de armazenamento em ambas as formulações de morfina de 2 mg/mL e 10 mg/mL. No fim de 6 meses de armazenamento, essa impureza ultrapassou o limite da especificação (NMT 0,2%). A Figura 10 mostra a presença de pseudomorfina ao longo do tempo na formulação de 2 mg/mL de três bateladas diferentes. O aumento de pseudomorfina estava em uma taxa maior na formulação de 10 mg/mL e atingiu o limite da especificação mais cedo.

Exemplo 6: Estudos de estabilidade acelerada com Embalagem Primária e Secundária com Barreira de Oxigênio

[0128]A fim de melhorar a estabilidade e a vida de prateleira da formulação de morfina do Exemplo 4, foi desenvolvida uma embalagem secundária com barreira de oxigênio.

[0129]A embalagem alternativa de 'blister' incluiu um revestimento transparente termoformado feito de uma película de plástico de múltiplas camadas incluindo PET e EVOH (Álcool etileno vinílico) (membrana de fundo), e um material de tampa selado a quente feito de papel, PET e folha de alumínio (membrana de topo). A camada de EVOH da membrana de

fundo apresenta uma permeabilidade muito baixa a moléculas de oxigênio e a folha de alumínio é impermeável a qualquer gás. Assim, esta embalagem de 'blister' restringe a re-entrada de oxigênio atmosférica para dentro da embalagem secundária. Além do mais um absorvedor de oxigênio foi colocado para dentro do 'blister'. Este absorvedor incluiu uma fórmula de pó de ferro introduzida em uma vasilha feita de HDPE plástico e funcionada para absorver qualquer oxigênio presente na embalagem secundária. O recipiente de embalagem primária, isto é, exemplar, contendo a formulação de morfina foi então colocada nesta embalagem 'blister' alternativa.

[0130]Condições aceleradas a 40°C/75% de umidade relativa por 6 meses foram avaliadas similarmente ao exemplo anterior. Para ambas as concentrações, o teor de morfina permaneceu estável ao longo do tempo e os resultados foram compatíveis com a especificação (90 a 110%). No entanto, com a configuração de embalagem secundária de barreira de oxigênio, o perfil de impureza, e mais especificamente a impureza de pseudomorfina, foram consideravelmente aperfeiçoados. Para todas as cargas de ambas as concentrações, o resultado mais alto de teor de impurezas totais era muito baixo e permanecia muito abaixo do limite da especificação (NMT 1,5%). O teor de pseudomorfina era muito baixo e ainda abaixo do limite de quantificação. Resultados de teor de pseudomorfina sobre o período de armazenamento por 6 meses em condições aceleradas são apresentados nas seguintes tabelas:

	2 mg/mL de morfina em Embalagem de barreira de oxigênio – Teor de pseudomorfina				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Carga 1	ND	0,05	0,03	0,04	0,04
Carga 2	ND	0,05	0,03	0,04	0,03
Carga 3	ND	0,04	0,01	0,02	0,01

	10 mg/mL de morfina em embalagem de barreira de oxigênio – Teor de pseudomorfina				
	T0	T1 Mês	T2 Meses	T3 Meses	T6 Meses
Carga 1	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
Carga 2	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02
Carga 3	0,02	0,02	0,03	0,02	0,03

[0131] Como mostrado acima, o teor de pseudomorfina também permaneceu muito abaixo do limite da especificação (NMT 0,2%). Os dados no exemplo mostrou que os resultados de estabilidade obtidos nas cargas embaladas com um sistema de embalagem de barreira de oxigênio mostram que a combinação da formulação com os sistemas de tampão e quelação, o processo de fabricação sob nitrogênio e a embalagem de barreira de oxigênio asseguram uma boa preservação da formulação de morfina contra reações de oxidação.

Exemplo 7: Comparação de estabilidade das formulações de morfina do Exemplo 4 em embalagem com barreira de oxigênio versus produtos de formulação de morfina comercializados de concentrações iguais

[0132] As formulações de morfina de 2 mg/mL, 5 mg/mL e 10 mg/mL foram preparadas de acordo com Exemplo 4 e foram introduzidas em seringas de vidro de 1,25 mL (Hypak™) com uma rolha e foram colocadas em uma embalagem secundária de barreira de oxigênio como descrito no Exemplo 6. A estabilidade foi comparada com produtos de formulação de morfina comercializados de concentrações iguais. As condições e os resultados de testagem estão sumarizados na seguinte tabela:

Testes analíticos	Nome do produto	Produto de morfina no mercado 2 mg/mL	Formulação de morfina do exemplo 5 com embalagem de barreira de O <sub>2</sub> , 2 mg/mL	Produto de morfina no mercado 5 mg/mL	Formulação de morfina do exemplo 5 com embalagem de barreira de O <sub>2</sub> , 5 mg/mL	Produto de morfina no mercado 10 mg/mL	Formulação de morfina do exemplo 5 com embalagem de barreira de O <sub>2</sub> , 10 mg/mL
	ponto de tempo de teste & condição	testado no 17 mos. Condições ambientais	testado no 6 mos. a 40°C/ 75% de umidade relativa	testado no 2 mos. depois das condições ambientais finais	testado no 6 mos. a 40°C/ 75% de umidade relativa	testado no 13 mos. Condições ambientais	testado no 6 mos. a 40°C/ 75% de umidade relativa
	Dados de expiração	24 mos a 20°C-25°C	24 mos a 20°C-25°C (proposto)	24 mos a 20°C-25°C	24 mos a 20°C-25°C (proposto)	24 mos a 20°C-25°C	24 mos a 20°C-25°C (proposto)

Ensaio de morfina (%)	90% - 110%	101%	101%	101%	100%	104%	100%
Impurezas totais (%)	NMT 1,0%	1,7%	0,0%	0,7%	0,1%	1,1%	0,0%
Impureza de Codeína	NMT 0,2%	0,06%	0,05%	0,06%	0,04%	0,07%	0,05%
Impureza de pseudomorfina	NMT 0,2%	ND	0,04%	0,23%	0,03%	ND	0,03%
impureza de oripavina	NMT 0,2%	ND	ND	ND	ND	ND	ND
impureza de 10-hidroximorfina	NMT 0,2%	0,15%	0,04%	0,04%	0,06%	0,08%	0,03%
morfina-N-óxido	NMT 0,2%	ND	ND	ND	0,05%	ND	ND
Impureza de	NMT	ND	ND	ND	ND	ND	ND



Morfinona	0,2%						
Impureza de Morfinona	NMT 0,2%	ND	ND	0,07%	ND	ND	ND
impureza de apomorfina	NMT 0,2%	ND	-	ND	-	ND	ND
Impurezas desconhecidas	NMT 0,2%	RRT (%) 0,096 (0,38%) 0,144 (0,12%) 0,165 (0,38%) 0,182 (0,08%) 0,213 (0,05%) 0,284 (0,15%) 0,391 (0,24%) 0,434 (0,08%)	RRT (%) 0,16 (0,02%)	RRT (%) 0,120 (0,21%) 1,102 (0,06%)	RRT (%) 0,16 (0,03%)	RRT (%) 0,097 (0,10%) 0,144 (0,15%) 0,166 (0,19%) 0,185 (0,10%) 0,284 (0,16%) 0,394 (0,22%)	RRT (%) 0,16 (0,02%)

[0133]Como mostrado acima, as formulações de morfina do Exemplo 5 em embalagem secundária com barreira de oxigênio tinham estabilidade muito melhor do que os produtos de morfina comercializados de concentrações comparáveis mesmo quando os produtos de morfina comercializados foram armazenados a condições ambientais enquanto as formulações de morfina do Exemplo 5 foram armazenadas em condições aceleradas (40°C/75% de umidade relativa) por 6 meses que é conhecido como sendo indicativo de 2 anos a temperatura ambiente. Os ensaios de impureza mostram que todos dos produtos de morfina comercializados estavam fora dos limites de especificação ou para impureza total e/ou impureza particular enquanto as formulações de morfina do Exemplo 5 estavam totalmente dentro da especificação com níveis muito baixos de pseudomorfina (muito abaixo 0,1%) e apenas umas impurezas desconhecidas RRT 0,16 a 0,02-0,03%. O produto de morfina comercializado a 2 mg/mL apresentou um alto nível de impurezas totais (1,7%) e estava fora da especificação (de acordo com ICH Q3B orientação) para duas impurezas desconhecidas; outras impurezas desconhecidas foram encontradas significativamente maior do que 0,1%. O produto de morfina comercializado a 5 mg/mL mostrou níveis de pseudomorfina inaceitáveis e níveis de impurezas desconhecidos. Finalmente, o produto de morfina comercializado a 10 mg/mL, analisado a cerca da metade de sua vida de prateleira tinha um alto nível de impureza total e até 6 impurezas desconhecidas, cujas 4 estando muito próximas ou que poderiam ser giradas para 0,2%; isto indica que este produto é improvável de satisfazer critérios de estabilidade aceitação depois de dois anos. Os resultados neste exemplo demonstram a pureza e a estabilidade aumentada das formulações de morfina exemplares aqui descritas.

[0134]Exemplo 8: Estudos adicionais de estabilidade a longo prazo

de formulações de morfina de 10 mg/mL com Embalagem primária e secundária com barreira de oxigênio.

[0135]A estabilidade de longo prazo as formulações de 10 mg/mL de morfina foi observada em condições ambientais, intermediárias e aceleradas. Formulações de morfina de 10 mg/mL foram preparadas de acordo com Exemplo 4 e foram introduzidas em seringas de vidro de 1,25 mL (Hypak™) com uma rolha e foram colocadas em uma embalagem secundária com barreira de oxigênio como descrito no Exemplo 6. As seringas embaladas contendo as formulações de morfina de 10 mg/mL foram armazenadas em condições ambientais (25°C/60% de umidade relativa) por uma duração de 24 meses ou duração equivalente de 24 meses em condições intermediárias (35°C/65% de umidade relativa, por 12 meses) e condições aceleradas (40°C/75% de umidade relativa, por seis meses). Em vários pontos durante o período de armazenamento, as formulações de morfina foram avaliadas similarmente aos exemplos anteriores.

*Resultados de estabilidade de condição ambiental de 24 meses*

[0136]Depois de 24 meses de armazenamento, as formulações de morfina estavam dentro da especificação. As formulações armazenadas permaneceram claras e incolores com nenhuma partícula visível detectável. O número de partículas subvisíveis, por seringa aumentou durante um tempo, mas permaneceu muito abaixo dos limites da especificação. O pH era também estável durante o período de armazenamento.

[0137] O teor de morfina, ensaiado por UPLC, variou de 98,6% - 101,0% durante o período de armazenamento e estava dentro dos limites de especificação. Os teores de quaisquer impurezas individuais (por exemplo, codeína, pseudomorfina, oripavina, norfonina e morfinona bem como impurezas desconhecidas) foram detectados mas abaixo dos limites de quantificação. Estas impurezas bem como a soma das impurezas eram

portanto compatíveis com as especificações de impureza.

[0138]A solução permaneceu estéril depois de 24 meses de armazenamento em condições ambientais, confirmando que a embalagem com barreira de oxigênio e primária permaneceu inalterada depois do período de armazenamento. Teor de endotoxina depois de 24 meses de armazenamento era também compatível com a especificação.

[0139]A seringa também permaneceu funcional depois de 24 meses da testagem de expulsão.

*Estabilidade Acelerada De 6 Meses E Estabilidade Intermediária De 12 Meses*

Resultados

[0140] Resultados eram similares nos estudos de estabilidade de armazenamento nos estudos de estabilidade intermediária de 12 meses e estudos de estabilidade acelerada de seis meses. Para estas duas condições, todos os parâmetros estavam dentro da especificação. Qualitativamente, as formulações de morfina permaneceram claras e incolores com nenhuma partícula visível detectada. Impurezas desconhecidas e conhecidas eram compatíveis sob os limites especificados. Nenhuma mudança significativa ocorreu nestas duas condições.

[0141]Enquanto concretizações preferidas da presente invenção foram mostradas e foram descritas aqui, será óbvio por aqueles versados na técnica que tais concretizações são providas apenas a título de exemplo. Numerosas variações, mudanças e substituições agora ocorrerão por aqueles versados na técnica sem se afastar da invenção. Seria entendido que várias alternativas para as concretizações da invenção descritas aqui podem ser empregadas na prática da invenção. Pretende-se que as seguintes reivindicações definem o escopo da invenção e que métodos e estruturas dentro do escopo destas reivindicações e seus equivalentes

sejam cobertos desse modo.

### REIVINDICAÇÕES

1. Formulação farmacêutica injetável **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende, por mL:

(a) de 2 mg a 10 mg de sulfato de morfina ou um hidrato deste;

(b) cloreto de sódio;

(c) um sistema de tamponamento compreendendo um agente de tamponamento em uma quantidade que fornece uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de 0,4 a 1,3 e está em uma quantidade suficiente para fornecer um pH de 4,5 a 5,5 à formulação e uma base conjugada para o agente de tamponamento;

(d) edetato de dissódio ou um hidrato deste;

(e) cloreto de cálcio ou um hidrato deste; e

(f) água para injeção.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende

(a) de 4 mg a 10 mg de sulfato de morfina ou um hidrato deste; e

(c) um agente de tamponamento em uma quantidade que fornece uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de 0,4 a 0,8 e está em uma quantidade suficiente para fornecer um pH de 4,5 a 5,5 à formulação.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o sistema de tamponamento compreende monohidrato de ácido cítrico e di-hidrato de citrato de sódio.

4. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação é estável a 40°C e 75% de umidade relativa por três a seis meses.

5. Formulação farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende, por mL:

- (a) de 2 mg a 10 mg de penta-hidrato de sulfato de morfina;
- (b) de 7 mg a 9 mg de cloreto de sódio;
- (c) de 2 mg a 4 mg de di-hidrato de citrato de sódio;
- (d) de 0,7 a 1,2 mg de monoidrato de ácido cítrico;
- (e) de 0,1 a 0,15 mg de di-hidrato de edetato de dissódio;
- (f) de 0,04 a 0,06 mg de di-hidrato de cloreto de cálcio; e
- (g) água para injeção.

6. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação é armazenada em um recipiente de vidro que é armazenado em um recipiente secundário tendo permeabilidade reduzida a oxigênio e compreendendo ainda um removedor de oxigênio.

7. Formulação farmacêutica **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende:

- (a) morfina, ou um sal desta, ou um hidrato deste;
- (b) um agente isotônico,
- (c) um agente de tamponamento com propriedades antioxidativas;
- (d) um agente de quelação;
- (e) um complemento para um agente de quelação; e
- (f) água;

em que o agente isotônico é selecionado a partir de cloreto de sódio, cloreto de cálcio, cloreto de potássio, bicarbonato de sódio, lactato de sódio, solução de Ringer, dextrose, lactose, manitol, glicose, glicerina, dextrano, Normosol R, salina, solução de Hartmann, e suas misturas e combinações.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente isotônico é cloreto de sódio.

9. Formulação, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de tamponamento está em uma quantidade que fornece uma razão molar de morfina para o agente de tamponamento de 0,4

a 1,3.

10. Formulação, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de tamponamento forma um tampão consistindo em ácido cítrico anidro e seus hidratos e citrato de sódio anidro e seus hidratos.

11. Formulação, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o agente de tamponamento está em uma quantidade suficiente para fornecer um pH de 4,5 a 5,5 à formulação.

12. Formulação, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende, por mL:

(a) de 2 mg a 15 mg de penta-hidrato de sulfato de morfina;

(b) um agente isotônico;

(c) um agente de tamponamento em uma quantidade que fornece uma razão molar de sulfato de morfina para o agente de tamponamento de 0,4 a 1,3 e está em uma quantidade suficiente para fornecer um pH de 5 à formulação;

(d) um agente de quelação;

(e) um complemento para um agente de quelação; e

(f) água.

13. Formulação, de acordo com a reivindicação 7, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a formulação é estável a 80°C por 14 dias.

14. Kit **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende

(a) uma seringa previamente preenchida que compreende a formulação conforme definida na reivindicação 7; e

(b) um recipiente secundário tendo permeabilidade reduzida a oxigênio e compreendendo ainda um removedor de oxigênio.



FIG. 1

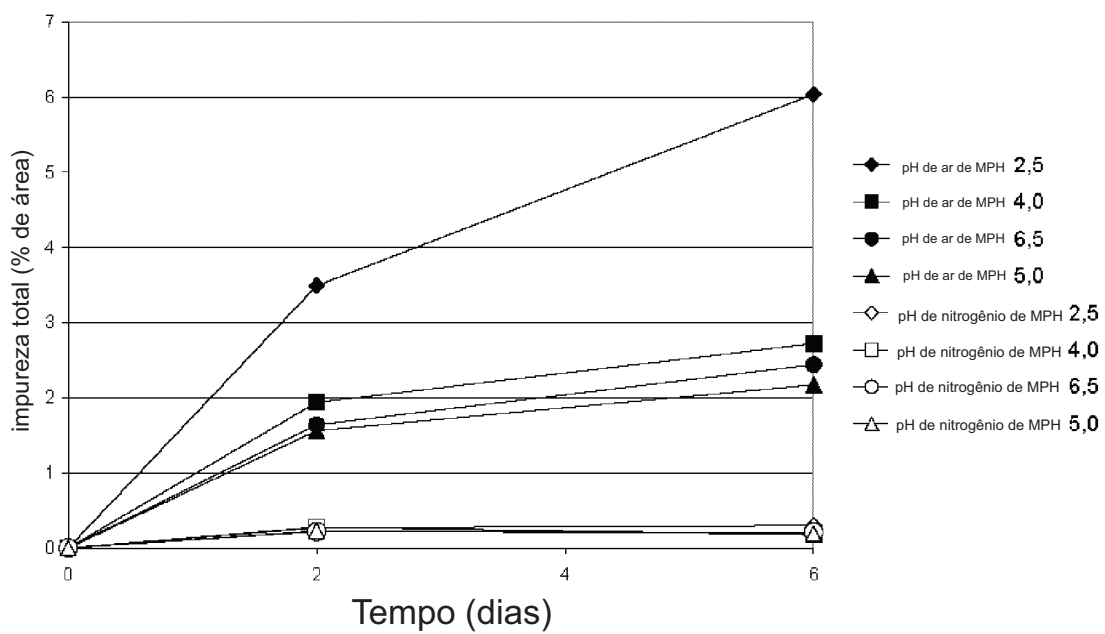


FIG. 2

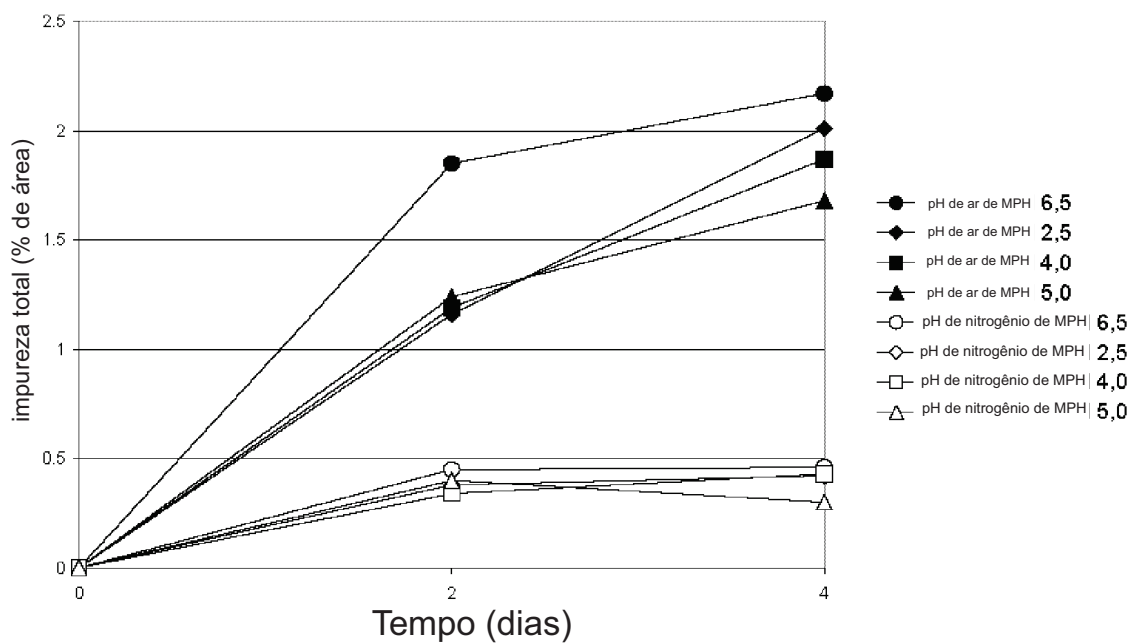


FIG. 3  
Ensaio de UPLC API

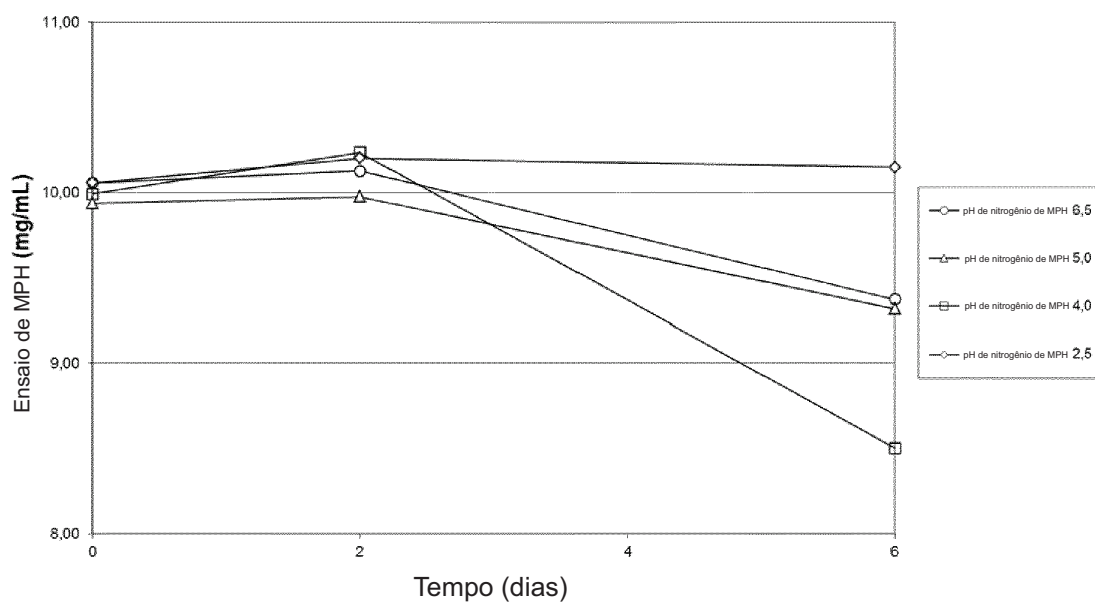


FIG. 4

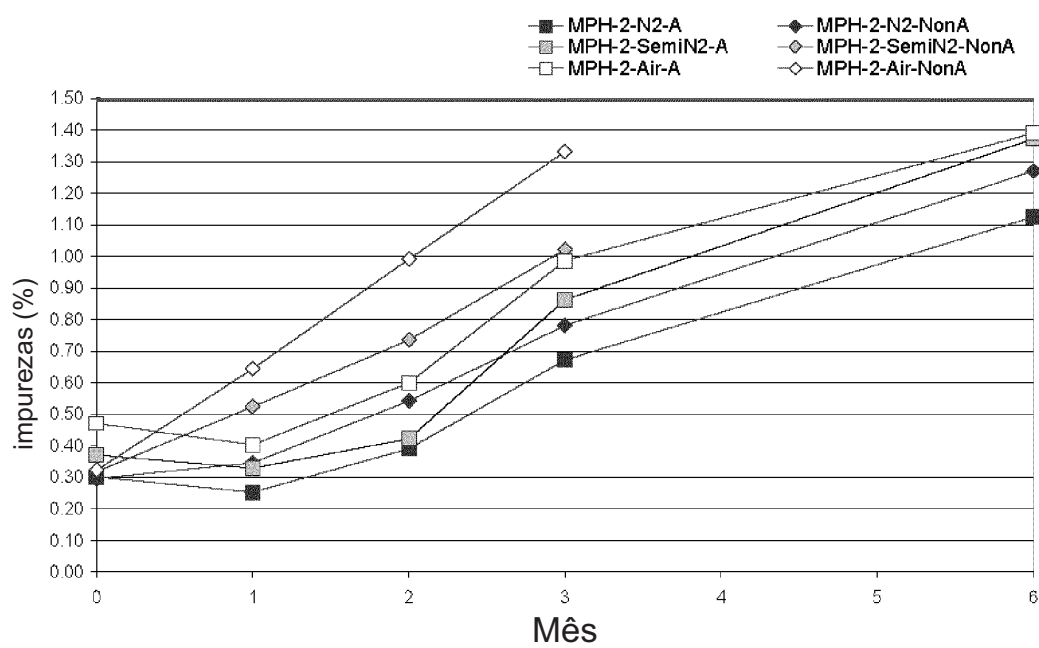


FIG. 5

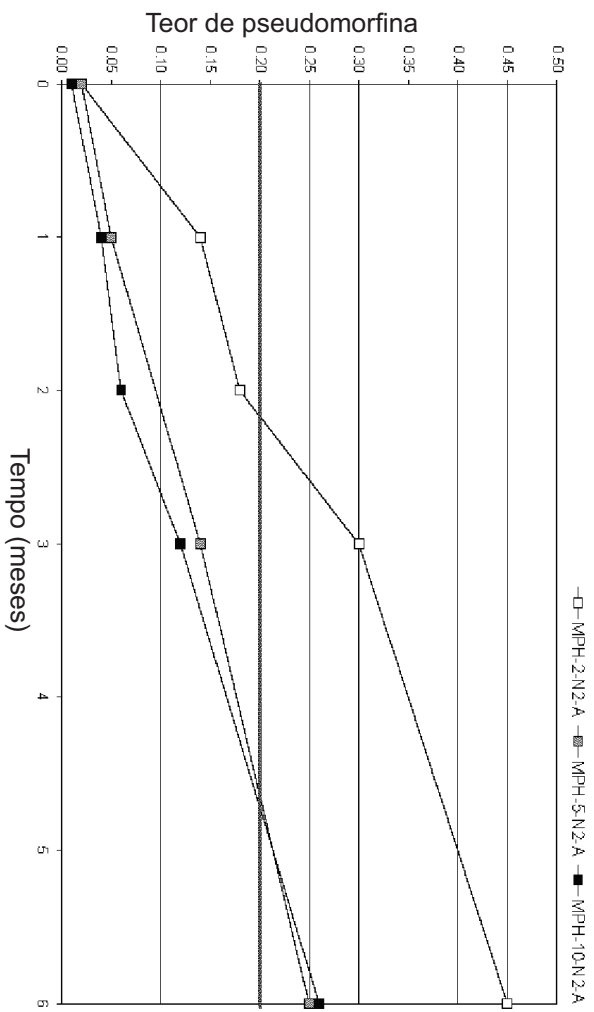


FIG. 6

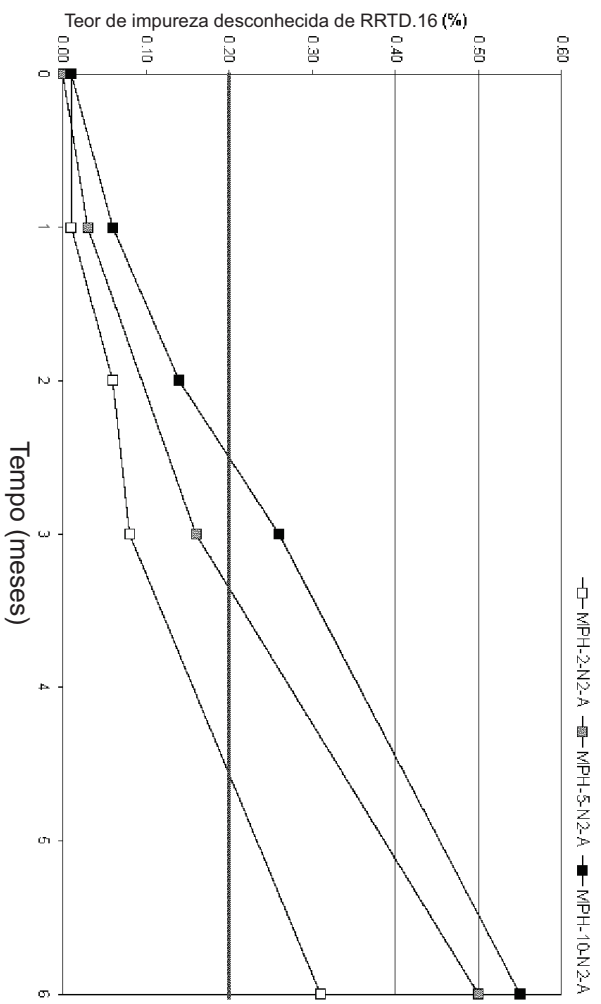


FIG. 7

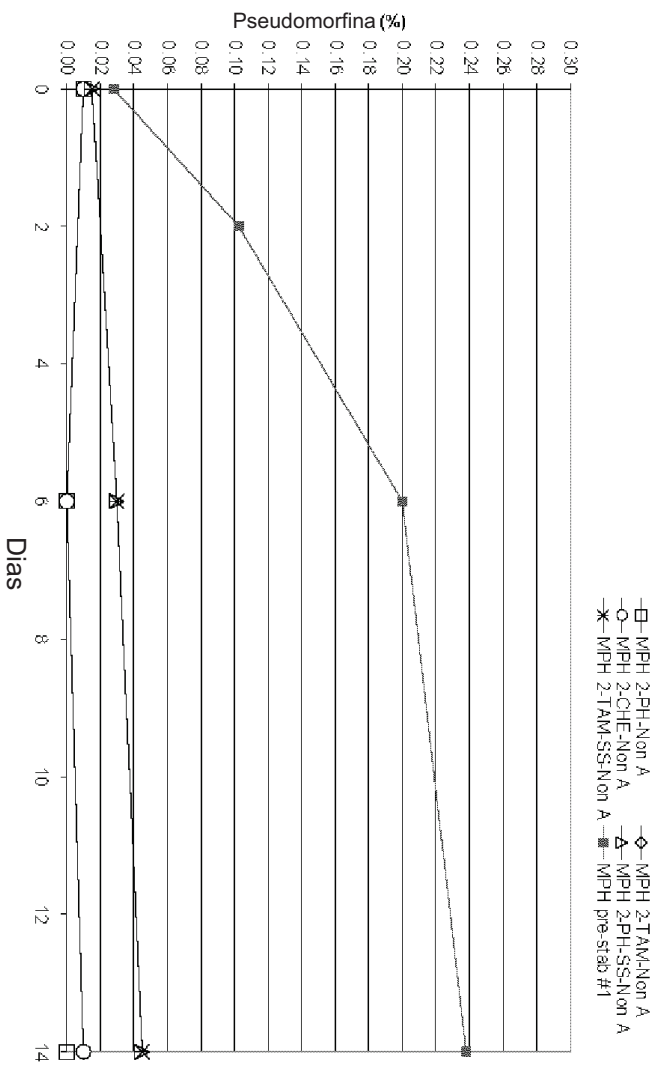


FIG. 8

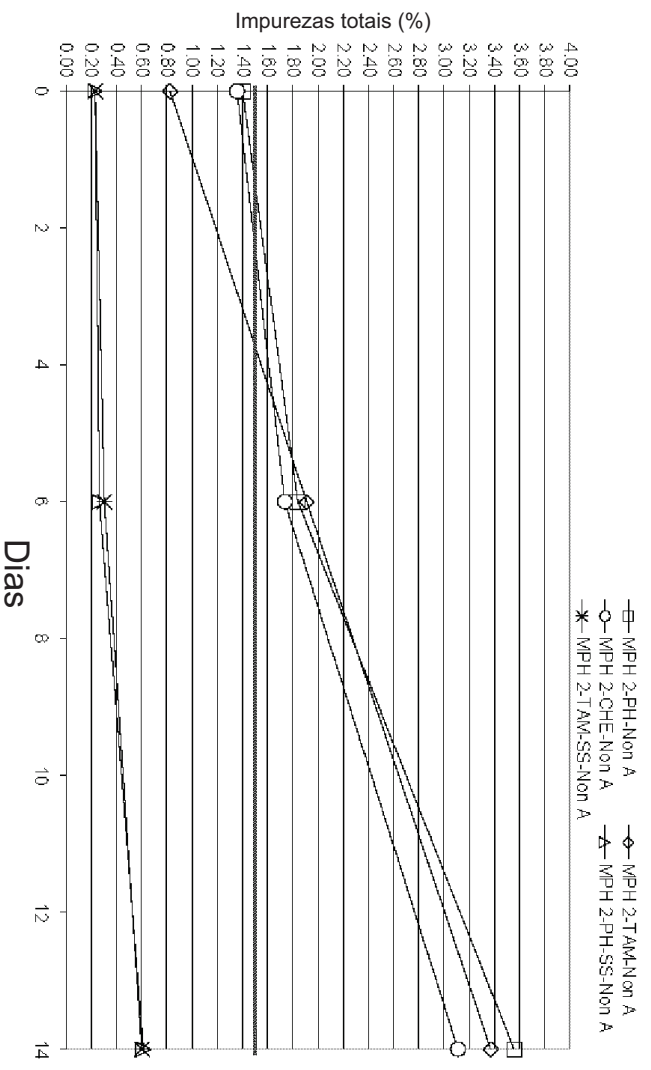


FIG. 9

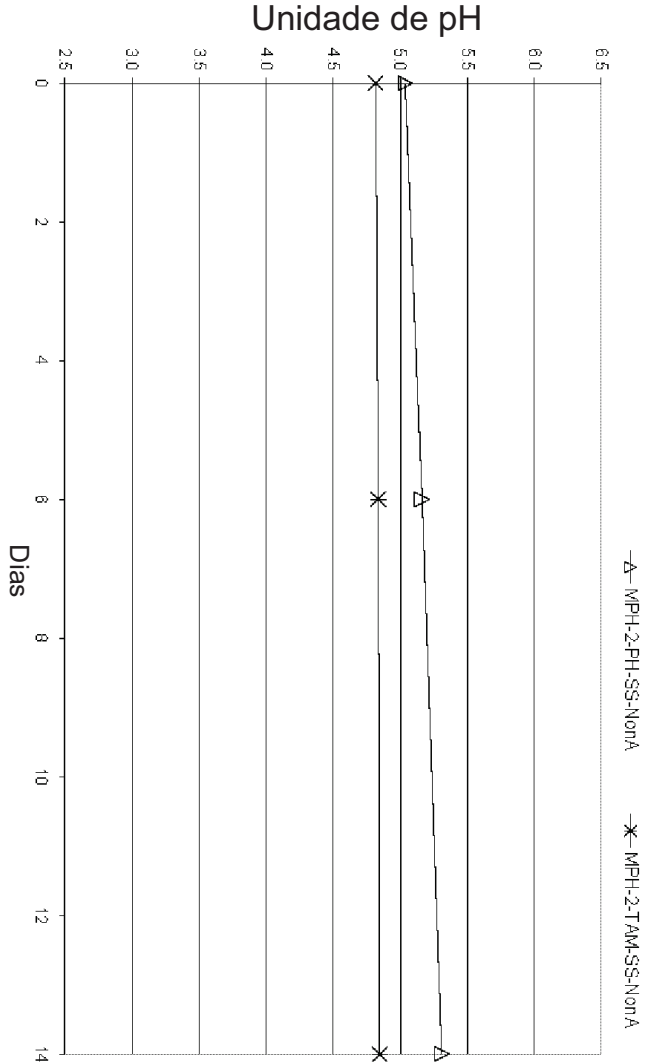


FIG. 10

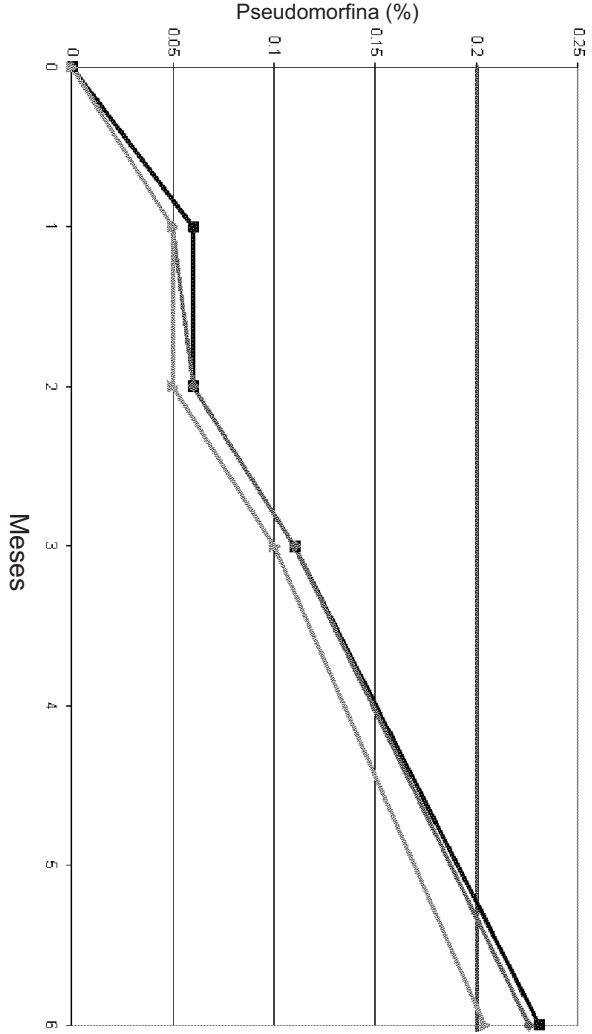


FIG. 11

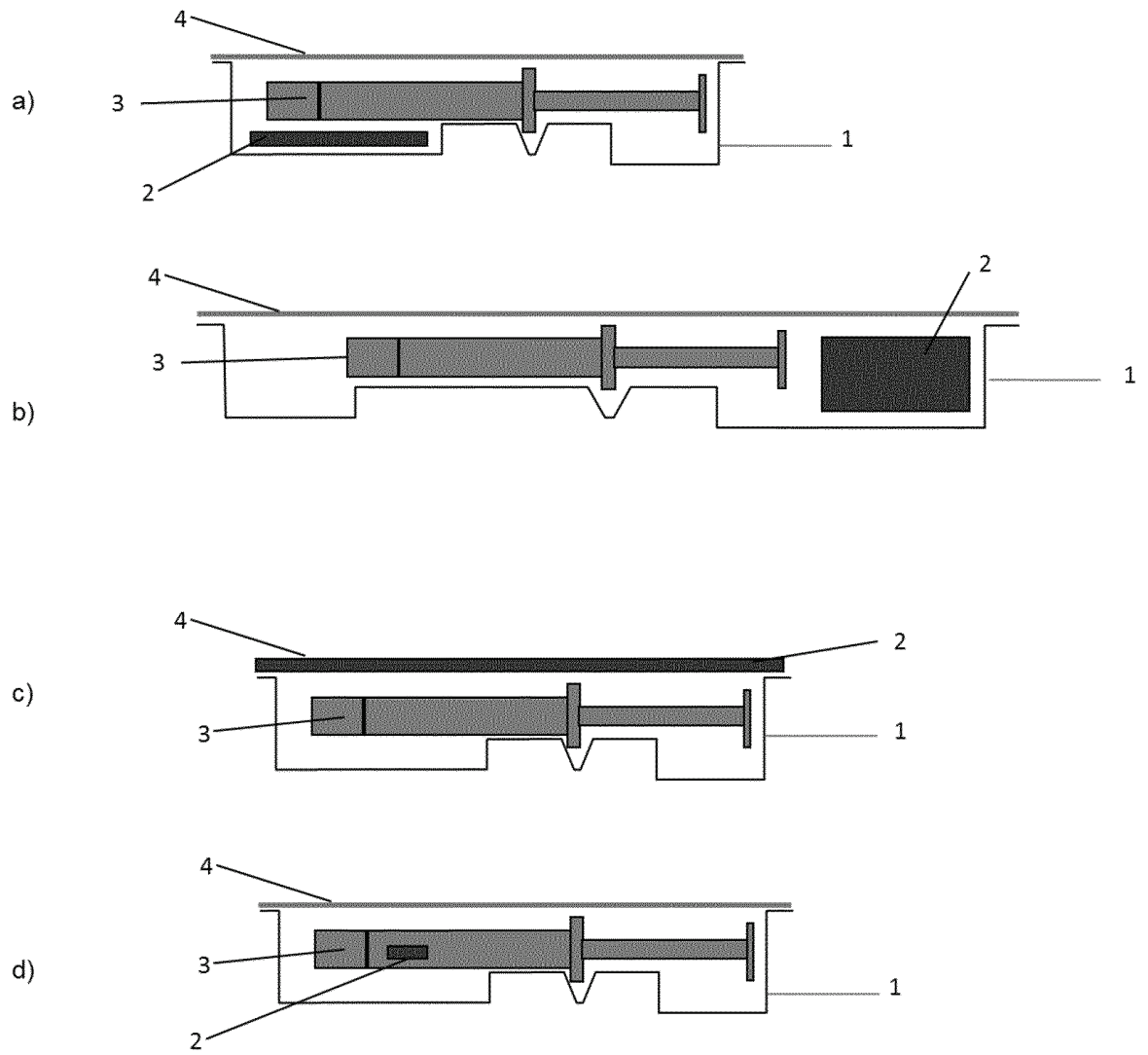


FIG. 12

