

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 618**

51 Int. Cl.:

C07D 489/00 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2005 E 10011792 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2305683**

54 Título: **Forma de dosificación farmacéutica que comprende oxicodona clorhidrato con menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona**

30 Prioridad:

30.03.2004 US 557492 P

13.08.2004 US 601534 P

18.10.2004 US 620072 P

31.01.2005 US 648625 P

10.02.2005 US 651778 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.05.2015

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)

2, avenue Charles de Gaulle

1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

CHAPMAN, ROBERT;

RIDER, LONN S.;

HONG, QI;

KYLE, DONALD y

KUPPER, ROBERT

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 535 618 T3

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

DESCRIPCIÓN

Forma de dosificación farmacéutica que comprende oxycodona clorhidrato con menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que comprende oxycodona clorhidrato y menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Antecedentes de la invención

[0002] La oxycodona es un analgésico opioide semisintético que ejerce un efecto agonista en receptores opioides saturables específicos en el sistema nervioso central y en otros tejidos. En el hombre, la oxycodona puede producir cualesquiera de una variedad de efectos entre los que está incluida la analgesia.

[0003] Purdue Pharma L.P. vende en la actualidad oxycodona de liberación sostenida en formas de dosificación que contienen 10, 20, 40 y 80 mg de oxycodona clorhidrato bajo el nombre comercial de OxyContin®.

[0004] Las Patentes U.S. Núms. 5.266.331, 5.508.042, 5.549.912 y 5.656.295 dan a conocer formulaciones de oxycodona de liberación sostenida. El documento WO 2004/016618 da a conocer polimorfos de oxycodona clorhidrato.

[0005] La tebaína, que es un compuesto que se obtiene del opio, a pesar de no tener aplicación médica en sí misma, es útil como material de partida en procedimientos de síntesis para la producción de oxycodona. En otros procedimientos puede utilizarse codeína como material de partida para la producción de oxycodona. La 14-hidroxicodeinona es el precursor inmediato para la obtención de oxycodona en estos procedimientos.

[0006] Se han descrito, p. ej. en la Patente U.S. Nº 3.894.026 y en la Patente U.S. Nº 4.045.440, métodos para producir tebaína o derivados del opio 14-hidroxisustituídos.

[0007] En el documento EP 0889045, en la Patente U.S. Nº 6.008.355 y en la publicación *J. Am. Chem. Soc.*, 1051, 73, 4001 (Findlay) se ha descrito la oxidación de codeína a codeinona, que es un paso inicial en la síntesis de derivados del opio.

[0008] En la Patente U.S. Nº 6.008.355 y en *Tetrahedron* 55, 1999 (Coop y Rice) se ha descrito la reacción de codeinona a 14-hidroxicodeinona.

[0009] La metilación de codeinona a tebaína ha sido descrita en *Heterocycles*, 1988, 49, 43-7 (Rice) y en el documento EP0889045.

[0010] La Patente U.S. Nº 6.177.567 describe la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona a oxycodona mediante reducción con difenilsilano y Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ ó con hipofosfito sódico conjuntamente con un catalizador de Pd/C en ácido acético acuoso.

[0011] Krassnig et al. en "Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone" *Arch. Pharm.* (1996), 329(6), (325-326) describen la hidrogenación de una solución de 14-hidroxicodeinona en ácido acético glacial con un catalizador de Pd-C a 30 psi (psi = libras/pulgada cuadrada) (206,84 kPa) en las condiciones que se describen.

[0012] Durante la oxidación de tebaína para obtener 14-hidroxicodeinona se forman varios productos sobreoxidados entre los que se incluye la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. En la producción de base libre de oxycodona a partir de la 14-hidroxicodeinona, la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se acarrea a lo largo del proceso. Durante la conversión de la base libre de oxycodona en oxycodona clorhidrato, la impureza experimenta deshidratación catalizada por ácido y es convertida en 14-hidroxicodeinona. Así, en la composición final de oxycodona clorhidrato hay presente 14-hidroxicodeinona. El API (ingrediente farmacéutico activo) de oxycodona clorhidrato está disponible en una variedad de fabricantes tales como Johnson Matthey y Mallinckrodt. El ingrediente farmacéutico activo de oxycodona clorhidrato que está comercialmente disponible en la actualidad, y la oxycodona clorhidrato preparada mediante procedimientos conocidos, tienen un nivel de 14-hidroxicodeinona de más de 100 ppm.

[0013] Sigue habiendo una necesidad continuada en la técnica, de proporcionar una composición de oxycodona clorhidrato que contenga cantidades reducidas de 14-hidroxicodeinona en comparación con composiciones que son conocidas en la técnica.

Objetos y breve exposición de la invención

[0014] La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica que comprende oxycodona clorhidrato y menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0015] La presente exposición proporciona un proceso para reducir la 14-hidroxicodeinona presente en una composición de oxycodona clorhidrato a una cantidad de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

[0016] La presente exposición proporciona además un proceso para hacer que una composición de base de oxycodona reaccione con ácido clorhídrico bajo condiciones para producir una composición de oxycodona clorhidrato que tenga una cantidad de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

[0017] La presente exposición proporciona además una composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

[0018] La presente exposición proporciona además un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm haciendo que una composición de base de oxycodona reaccione con ácido clorhídrico bajo condiciones adecuadas para promover la deshidratación de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona a 14-hidroxicodeinona durante la formación de la sal y bajo condiciones reductoras con el fin de convertir la 14-hidroxicodeinona en oxycodona.

[0019] La presente exposición va dirigida además a un proceso de preparación de una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, comprendiendo dicho proceso hacer que una composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de más de 100 ppm reaccione bajo condiciones que reducen la cantidad de 14-hidroxicodeinona a un nivel de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

[0020] La presente exposición va dirigida además a un proceso de preparación de una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, comprendiendo dicho proceso someter una composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de más de 100 ppm a hidrogenación en tal grado que la cantidad de 14-hidroxicodeinona presente en la composición es reducida a una cantidad de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

[0021] La composición de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede ser posteriormente hidrogenada para reducir adicionalmente la cantidad de 14-hidroxicodeinona, p. ej. de 15 ppm a 10 ppm o menos.

[0022] En un aspecto, cuando el material de partida es una composición de oxycodona clorhidrato que comprende 14-hidroxicodeinona en una cantidad de 100 ppm o más, la composición final de oxycodona clorhidrato tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm. En otro aspecto, cuando el material de partida es una composición de oxycodona clorhidrato que comprende 14-hidroxicodeinona en una cantidad de entre 15 ppm y 25 ppm, la composición final de oxycodona clorhidrato tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm. En otro aspecto, cuando el material de partida es una composición de oxycodona clorhidrato que comprende 14-hidroxicodeinona en una cantidad de entre 10 ppm y 25 ppm, la composición final de oxycodona clorhidrato tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 5 ppm.

[0023] El proceso para preparar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede comprender hidrogenar el material de partida bajo reflujo. El proceso puede comprender además recuperar la composición de oxycodona clorhidrato resultante que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm.

[0024] La presente exposición va dirigida además a un proceso de preparación de una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, comprendiendo dicho proceso hidrogenar bajo reflujo una composición de oxycodona clorhidrato de partida que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de más de 100 ppm en un disolvente adecuado y por espacio de un periodo de tiempo suficiente para producir una composición de oxycodona que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm o menos de 5 ppm; y recuperar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm mediante cristalización y separación del disolvente (p. ej. mediante filtración).

[0025] En ciertas realizaciones, la composición de oxycodona clorhidrato de la presente invención tiene un límite inferior de 0,25 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm ó 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

- 5 **[0026]** La presente exposición va dirigida además a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm y comprende hacer que una composición de base de oxycodona reaccione en un disolvente adecuado con ácido clorhídrico en una cantidad de más de 1,0 equivalente molar en comparación con la composición de base de oxycodona, llevándose a cabo el paso de reacción bajo condiciones reductoras, para formar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm.
- 10 **[0027]** La presente exposición va dirigida además a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona y comprende hidrogenar una composición de 14-hidroxicodeinona para obtener una composición de base libre de oxycodona; convertir la composición de base libre de oxycodona en oxycodona clorhidrato; e hidrogenar la oxycodona clorhidrato para obtener una composición de oxycodona que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 15 **[0028]** La presente exposición va dirigida además a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona y comprende hidrogenar una composición de 14-hidroxicodeinona para obtener una composición de base libre de oxycodona; convertir la composición de base libre de oxycodona en oxycodona clorhidrato; aislar la oxycodona clorhidrato; e hidrogenar la oxycodona clorhidrato para obtener una composición de oxycodona que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 20 **[0029]** La presente exposición va dirigida además a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona y comprende oxidar una composición de tebaína para formar una composición de 14-hidroxicodeinona, siendo la oxidación llevada a cabo a un pH adecuado para minimizar o eliminar la producción de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en la composición de 14-hidroxicodeinona; hidrogenar la composición de 14-hidroxicodeinona para formar una composición de base de oxycodona; y convertir la composición de base de oxycodona en una composición de oxycodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 25 **[0030]** La presente exposición va dirigida además a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato y comprende hacer que una composición de base de oxycodona reaccione con un ácido que tenga un pH más alto que el del ácido clorhídrico para formar una correspondiente sal de adición ácida de oxycodona, y convertir la sal de adición ácida de oxycodona en oxycodona clorhidrato.
- 30 **[0031]** La presente exposición va dirigida además a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm y comprende poner una composición de base de oxycodona que tenga una cantidad de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en contacto con una sustancia que preferencialmente elimine la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en comparación con la base de oxycodona; y convertir la composición de base de oxycodona en una composición de oxycodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 35 **[0032]** La presente exposición va dirigida además a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm y comprende someter una composición de base de oxycodona que tenga una cantidad de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona a separación cromatográfica para preferencialmente eliminar la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en comparación con la base de oxycodona; y convertir la composición de base de oxycodona en una composición de oxycodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 40 **[0033]** En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión “ppm” significa “partes por millón”. Al ser usada para hacer referencia a 14-hidroxicodeinona, la expresión “ppm” significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en una muestra determinada.
- 45 **[0034]** La expresión 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona incluye o bien 8 α ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona o bien 8 β ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona o bien puede incluir una mezcla de ambos compuestos.
- 50 **[0035]** La preparación de oxycodona clorhidrato puede ser p. ej. un ingrediente farmacéutico activo (API) de oxycodona tal como oxycodona clorhidrato U.S.P. (U.S.P. = Farmacopea Estadounidense), sin combinar o combinado con otro u otros ingredientes. Por ejemplo, la preparación de oxycodona puede ser una forma de dosificación farmacéutica final, o una preparación intermedia para una forma de dosificación final, que puede ser sometida a ensayo para verificar la presencia de 14-hidroxicodeinona y/o codeinona, p. ej. a efectos de garantizar la calidad. Preferiblemente, la preparación de oxycodona clorhidrato es un API de oxycodona clorhidrato y contiene al menos un 95% de oxycodona clorhidrato, al menos un 98% de oxycodona clorhidrato, al menos un 99% de oxycodona clorhidrato, o al menos un 99,9% de oxycodona clorhidrato.
- 55 **[0036]** El método para detectar la presencia de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxycodona puede ser ejecutado de acuerdo con la Solicitud Provisional U.S. cedida en común que tiene el N° de Depósito 60/557.502, titulada “Methods For Detecting 14-Hydroxycodeinone” (“Métodos para la Detección de 14-Hidroxicodeinona”) y depositada el 30

de marzo de 2004 y de acuerdo con la Solicitud Provisional U.S. titulada "Methods For Detecting 14-Hydroxycodeinone" ("Métodos para la Detección de 14-Hidroxicodeinona"), depositada el 31 de enero de 2005 (ambos documentos con prioridad para la WO 2005/098414).

5 Breve descripción de los dibujos

[0037]

10 La Figura 1 es un esquema de una reacción de tebaína a oxicodona clorhidrato, incluyendo la oxidación de tebaína a 14-hidroxicodeinona y la impureza de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.
La Figura 2 es un esquema de la deshidratación de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona a 14-hidroxicodeinona.
La Figura 3 representa una separación de la solución de verificación de idoneidad del sistema del Ejemplo 4.
La Figura 4 representa un cromatograma de HPLC para la Solución Patrón de Trabajo de 100 ppm de 14OHC del Ejemplo 4.
15 La Figura 5 representa un cromatograma de HPLC típico para la Solución de Muestra de API de Oxicodona del Ejemplo 4.

Descripción detallada

20 Realizaciones

[0038] La presente invención presenta las siguientes realizaciones:

- 25 (1) una forma de dosificación farmacéutica que comprende oxicodona clorhidrato y menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, y un excipiente farmacéuticamente aceptable;
- (2) la forma de dosificación farmacéutica del punto (1), que proporciona liberación sostenida de la oxicodona clorhidrato;
- 30 (3) la forma de dosificación farmacéutica del punto (2), en donde la liberación sostenida de la oxicodona clorhidrato se logra mediante
 - 35 (i) la incorporación de la oxicodona clorhidrato y 14-hidroxicodeinona en una matriz junto con un material de liberación sostenida; o
 - (ii) un recubrimiento de liberación sostenida;
- 40 (4) la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los puntos (1) a (3), que es una formulación oral;
- (5) la forma de dosificación farmacéutica según el punto (4), que es una formulación oral de liberación sostenida, preferentemente una formulación oral de liberación sostenida en forma de un comprimido recubierto o una formulación de multipartículas;
- 45 (6) la forma de dosificación farmacéutica del punto (4) o (5), en donde la forma de dosificación comprende entre 10 mg y 320 mg de la oxicodona clorhidrato;
- (7) la forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los puntos (1) a (6), que tiene menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 15 ppm de 14-hidroxicodeinona.

50 [0039] La forma de dosificación farmacéutica de uno cualquiera de los puntos (1) a (7) se puede obtener, en una realización, mediante un proceso que comprende las etapas de

- 55 (i) hacer reaccionar una composición de base de oxicodona que comprende 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona con ácido clorhídrico, con lo cual la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se deshidrata a 14-hidroxicodeinona durante la formación de la sal, y en condiciones reductoras para convertir la 14-hidroxicodeinona en oxicodona, proporcionando así una composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, y
- 60 (ii) incorporar la composición de oxicodona clorhidrato resultante de la etapa (i) en una forma de dosificación farmacéutica.

[0040] En dicho proceso, la composición de base de oxicodona que comprende 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se hace reaccionar preferentemente con ácido clorhídrico en una cantidad mayor que 1,0 equivalente molar en comparación con la base libre de oxicodona.

5 [0041] Se prefiere además en dicho proceso que la reducción sea una hidrogenación llevada a cabo con un catalizador y un dador de hidrógeno.

10 [0042] En ciertas realizaciones, la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en dicho proceso es 8 α ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, y por lo menos una parte de la 14-hidroxicodeinona se obtiene a partir de la 8 α ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

Procesos para preparar oxicodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona

15 [0043] La presente exposición proporciona los siguientes procesos:

20 Se dan a conocer un proceso para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una composición de oxicodona clorhidrato (p. ej. API de oxicodona clorhidrato), y la composición de oxicodona clorhidrato resultante que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, recuperada de ese proceso. Se da a conocer un proceso para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una composición de oxicodona clorhidrato, que comprende hacer que la composición de oxicodona clorhidrato reaccione con una cantidad catalíticamente eficaz de un compuesto de un metal de transición y un gas que comprenda hidrógeno, a una temperatura y por espacio de un periodo de tiempo suficiente para reducir el contenido de 14-hidroxicodeinona hasta un nivel en el que la composición de oxicodona clorhidrato resultante comprenda 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

25 [0044] El proceso dado a conocer en la presente también puede dar como resultado la reducción de otras cetonas alfa, beta, insaturadas en composiciones de oxicodona, además de la 14-hidroxicodeinona, tales como p. ej. codeinona.

30 [0045] Según ciertos aspectos de la presente exposición, se aportan al interior de un aparato de reacción una composición de oxicodona clorhidrato (como p. ej. API de oxicodona clorhidrato) y un disolvente. La composición es entonces hidrogenada bajo condiciones adecuadas por espacio de un periodo de tiempo suficiente; el catalizador es retirado del disolvente; y la composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm es aislada y retirada p. ej. mediante cristalización y filtración.

35 [0046] La hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona en los procesos de la presente exposición puede lograrse usando p. ej. hidrogenación catalítica a presión o hidrogenación por transferencia catalítica en un ácido apropiado, como p. ej. ácido acético. Una reacción de hidrogenación en particular emplea gas hidrógeno o NaHPO₂ junto con un catalizador de paladio/carbono. En ciertos aspectos, un dador de hidrógeno para ser usado en la hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona puede ser seleccionado de entre hidrógeno, alcoholes primarios y secundarios, aminas primarias y secundarias, ácidos carboxílicos y sus ésteres y sales de amina, hidrocarburos fácilmente deshidrogenables (como p. ej. hidrocarburos aromáticos alquil inferior-sustituidos tales como etilbenceno, dietilbenceno, isopropilbenceno, diisopropilbenceno, o-etiltolueno, m-etiltolueno, p-etiltolueno, o-isopropiltolueno, m-isopropiltolueno, p-isopropiltolueno, etilnaftaleno, propilnaftaleno, isopropilnaftaleno y dietilnaftaleno; parafinas tales como etano, propano, n-butano, isobutano, n-pentano, isopentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano, n-decano e isómeros de cadena ramificada de los mismos; cicloparafinas tales como ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclopentano, metilciclohexano y etilciclopentano; olefinas tales como etileno, propileno, 1-buteno, 2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno y derivados de cadena ramificada de los mismos), agentes reductores limpios (como p. ej. hidruros de organoestaño soportados en polímeros) y cualquier combinación adecuada de los mismos. En ciertas realizaciones, la hidrogenación puede llevarse a cabo como se da a conocer en la Solicitud Provisional U.S. N° 60/477.968 presentada el 12 de junio de 2003 y titulada "Hydrogenation of Opioids Without Hydrogen Gas Feed" ("Hidrogenación de Opioides sin Aportación de Gas Hidrógeno").

55 [0047] En ciertos aspectos, la hidrogenación es realizada a una presión de 5 psig (psig = presión efectiva en libras/pulgada²) (34,47 kPa) a 200 psig (1378,95 kPa), o de 40 psig (275,79 kPa) a 60 psig (413,69 kPa). En ciertos aspectos, la hidrogenación es realizada a una temperatura de 20°C a 100°C, o de 40°C a 85°C.

[0048] En ciertos aspectos, la hidrogenación es realizada a un pH de menos de 5, menos de 3 o menos de 1, como p. ej. 0,5.

60 [0049] En ciertos aspectos de la presente exposición, la 14-hidroxicodeinona es convertida en oxicodona mediante hidrogenación utilizando difenilsilano y Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ e hipofosfito sódico en conjunción con un catalizador de Pd/C en ácido orgánico acuoso; o bien mediante hidrogenación por transferencia catalítica en Pd/C.

[0050] El tiempo total de reacción de la reacción de hidrogenación es un periodo de tiempo suficiente para reducir el contenido de la 14-hidroxicodeína hasta un nivel de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm. El tiempo de reacción real puede variar en dependencia de la temperatura y de la eficiencia del sistema de hidrogenación. En dependencia de las condiciones de hidrogenación (como p. ej. la temperatura y la presión), el tiempo total de reacción para lograr la reducción deseada de 14-hidroxicodeína puede ser p. ej. de 10 minutos a 36 horas. La hidrogenación de la 14-hidroxicodeína puede ser realizada en presencia de un catalizador de metal noble. Pueden seleccionarse catalizadores adecuados de entre cobalto de Raney, níquel de Raney, paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre alúmina, óxido de platino, rutenio sobre alúmina, rodio sobre alúmina o rodio sobre carbono. Un catalizador particular para esta reducción es el de un 5% de paladio sobre carbono. La cantidad de catalizador de paladio sobre carbono puede ser de un 0,05% peso/peso a un 50% peso/peso, o de un 0,5% peso/peso a un 5%, con respecto a la composición tratada.

[0051] La reacción puede ser realizada en un disolvente tal como agua, un alcohol (tal como p. ej. isopropanol, metanol o etanol), tetrahidrofurano, un hidrocarburo aromático (tal como benceno), un éter (tal como dioxano), un éster de un ácido alcanoico inferior (tal como acetato de metilo o acetato de etilo), una amida (tal como p. ej. dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida u otras amidas de ácidos grasos inferiores N-alquilsustituidas), N-metilpirrolidona, formilmorfolina, β -metoxipropionitrilo, un ácido carboxílico (tal como ácido fórmico, acético, propiónico u otro ácido alcanoico inferior) o una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes anteriormente mencionados. Una combinación particular de codisolventes es isopropanol/agua.

[0052] El disolvente se mezcla típicamente con la composición que contiene 14-hidroxicodeína (como p. ej. una composición de oxicodona) antes de la hidrogenación.

[0053] En ciertos aspectos, la exposición está dirigida a la conversión de una composición de base libre de oxicodona (con un componente de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeína) en oxicodona clorhidrato. Durante las reacciones de formación de sal conocidas en la técnica, el componente de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeína es convertido en 14-hidroxicodeína mediante deshidratación catalizada por ácido. Así, la 14-hidroxicodeína queda incrementada en el producto final. En virtud de la presente exposición, esto puede reducirse sobrecargando la cantidad de ácido clorhídrico en la formación de sal para promover la reacción de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeína a 14-hidroxicodeína y proporcionando condiciones reductoras suficientes para que la 14-hidroxicodeína sea fácilmente convertida en oxicodona. En dicho aspecto, la cantidad de ácido clorhídrico es una cantidad de más de 1 equivalente molar en comparación con la base libre de oxicodona. En ciertos aspectos, la cantidad de equivalentes molares de ácido clorhídrico puede ser de más de 1,2 equivalentes molares, o de más de 1,4 equivalentes molares. En ciertos aspectos, la cantidad de ácido clorhídrico puede ser de 1,5 equivalentes molares. Las condiciones reductoras suficientes para llevar a la 14-hidroxicodeína a convertirse en oxicodona pueden preverse p. ej. por medio de un catalizador con un dador de hidrógeno.

[0054] Además, durante la formación de sal la tasa de deshidratación de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeína a 14-hidroxicodeína se reduce al aumentar el pH de la solución. Por consiguiente, el pH de la solución puede ser ajustado a un pH de 1,5 a 2,5, preferiblemente a 1,8 (p. ej. desde un pH de menos de 1) con un agente básico adecuado, como p. ej. hidróxido sódico. Esto minimiza adicionalmente la formación de 14-hidroxicodeína a partir de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeína durante la cristalización. Preferiblemente, el ajuste del pH se lleva a cabo después del paso de hidrogenación y antes de la eliminación del catalizador y del aislamiento de la oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeína de menos de 25 ppm.

[0055] Puede que sea necesario ejecutar el proceso de la presente exposición, o uno o varios pasos relevantes del proceso de la presente exposición, más de una vez con el fin de reducir la cantidad de 14-hidroxicodeína hasta un nivel deseado, de p. ej. menos de 10 ppm o menos de 5 ppm.

[0056] Las composiciones de oxicodona clorhidrato se pueden preparar mediante ciertos procesos alternativos. Tales procesos alternativos dan como resultado una composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeína en una cantidad de menos de 25 ppm. Uno de los procesos alternativos de este tipo es un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína, que comprende oxidar una composición de tebaína para formar una composición de 14-hidroxicodeína, siendo la oxidación llevada a cabo a un pH adecuado para minimizar o eliminar la producción de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeína en la composición de 14-hidroxicodeína; hidrogenar la composición de 14-hidroxicodeína para formar una composición de base de oxicodona; y convertir la composición de base de oxicodona en una composición de oxicodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína.

[0057] Otro proceso alternativo es un proceso para preparar 14-hidroxicodeína, que comprende oxidar una composición de tebaína para formar una composición de 14-hidroxicodeína, siendo la oxidación llevada a cabo a un pH adecuado para minimizar o eliminar la producción de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeína en la composición de 14-hidroxicodeína.

[0058] Otro proceso alternativo es un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato, que comprende hacer que una composición de base de oxicodona reaccione con un ácido que tenga un pH más alto que el del ácido clorhídrico para formar una correspondiente sal de adición ácida de oxicodona, y convertir la sal de adición ácida de oxicodona en oxicodona clorhidrato. En un proceso de este tipo, el ácido puede ser seleccionado del grupo compuesto por ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y mezclas de los mismos.

[0059] Otro proceso alternativo es un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm, que comprende poner una composición de base de oxicodona que tenga una cantidad de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidroxicodeinona en contacto con una sustancia que preferencialmente elimine la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidroxicodeinona en comparación con la base de oxicodona; y convertir la composición de base de oxicodona en una composición de oxicodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Preferiblemente la sustancia de contacto puede ser un gel. La puesta en contacto puede comprender hacer pasar una solución que comprenda la composición de base de oxicodona a través de la sustancia o puede comprender formar una lechada (*slurry*) con la composición de base de oxicodona y el gel.

[0060] Otro proceso alternativo es un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm, que comprende someter una composición de base de oxicodona que tenga una cantidad de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidroxicodeinona a separación cromatográfica para eliminar preferencialmente la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidroxicodeinona en comparación con la base de oxicodona; y convertir la composición de base de oxicodona en una composición de oxicodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Preferiblemente, la separación cromatográfica es un lecho móvil simulado.

[0061] Otro proceso alternativo es un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm, que comprende poner una composición de oxicodona clorhidrato que tenga una cantidad de 14-hidroxicodeinona en contacto con una sustancia que preferencialmente elimine la 14-hidroxicodeinona en comparación con la oxicodona clorhidrato; y recuperar una composición de oxicodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. La sustancia de contacto puede ser un gel. La puesta en contacto puede comprender hacer pasar una solución que comprenda la composición de oxicodona clorhidrato a través de la sustancia, o puede comprender formar una lechada con la composición de oxicodona clorhidrato y el gel.

[0062] Otro proceso alternativo es un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm, que comprende someter una composición de oxicodona clorhidrato que tenga una cantidad de 14-hidroxicodeinona a separación cromatográfica para eliminar preferencialmente la 14-hidroxicodeinona en comparación con la oxicodona clorhidrato; y recuperar una composición de oxicodona clorhidrato que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Preferiblemente, la separación cromatográfica es un lecho móvil simulado.

Otras realizaciones

[0063] La oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede ser incorporada a formas de dosificación farmacéuticas, p. ej. mediante mezclas de la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm con excipientes convencionales, es decir, con sustancias de soporte orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Para formulaciones orales, las formas de dosificación pueden proporcionar una liberación sostenida del activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelato, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite esencial, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso con pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y, si se desea, mezcladas con agentes auxiliares, como p. ej. lubricantes, desintegrantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes, saborizantes y/o aromáticas. Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser preparadas según cualquier método de los que son conocidos en la técnica, y tales composiciones pueden contener uno o varios agentes seleccionados del grupo compuesto por excipientes inertes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz, agentes aglutinantes tales como almidón, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden carecer de recubrimiento, o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para impartirles elegancia o para retardar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente inerte. Las formas de dosificación orales de la presente invención pueden estar en forma de comprimidos (de liberación sostenida y/o de liberación inmediata), trociscos, losanges, polvos o gránulos, cápsulas duras o blandas, micropartículas (como p. ej. microcápsulas, microesferas), comprimidos bucales, supositorios, soluciones, suspensiones.

[0064] En ciertas realizaciones, la forma de dosificación farmacéutica de la presente invención está destinada a usarse en el tratamiento del dolor. Esto puede lograrse administrando a un paciente humano las formas de dosificación que aquí se describen.

- 5 **[0065]** Cuando la forma de dosificación es oral, la forma de dosificación de la presente invención contiene de 10 mg a 320 mg de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm. Las dosificaciones particularmente preferidas para su administración dos veces al día son de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg ó 160 mg. Las dosificaciones particularmente preferidas para su administración una vez al día son de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 160 mg ó 320 mg. La oxicodona clorhidrato
- 10 que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm también se puede formular con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para obtener una liberación sostenida de la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm. Tales formulaciones pueden ser preparadas de acuerdo con las Patentes U.S. Núms. 5.266.331, 5.508.042, 5.549.912 y 5.656.295.
- 15 **[0066]** La oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm se puede formular como una formulación oral de liberación sostenida en cualquier formulación adecuada de comprimido, comprimido recubierto o multiparticulado, conocida para los expertos en la materia. La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir un material de liberación sostenida que se incorpora a una matriz junto con la oxicodona o sal de la misma.
- 20 **[0067]** La forma de dosificación de liberación sostenida puede comprender opcionalmente partículas que contengan oxicodona que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm. En ciertas realizaciones, las partículas tienen un diámetro de 0,1 mm a 2,5 mm, preferiblemente de 0,5 mm a 2 mm. Preferiblemente, las partículas están recubiertas pelicularmente con un material que permite la liberación del activo a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El recubrimiento pelicular se elige para lograr, en combinación con las otras propiedades que se han indicado,
- 25 propiedades de liberación deseadas. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida de la presente invención deberán ser capaces preferiblemente de producir una película continua resistente que sea lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, atóxica, inerte y exenta de pegajosidad.

Perlas recubiertas

- 30 **[0068]** En ciertas realizaciones de la presente invención, se utiliza un material hidrófobo para recubrir perlas farmacéuticas inertes, tales como perlas non-pareil 18/20, y seguidamente una pluralidad de las perlas sólidas resultantes de liberación sostenida pueden colocarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida al ingerirse y entrar en contacto con un fluido del entorno, por ejemplo, fluido gástrico o medios de disolución.
- 35

- [0069]** Las formulaciones de las perlas de liberación sostenida de la presente invención liberan lentamente el activo de la presente invención, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones de la invención se puede modificar, por ejemplo,
- 40 variando la cantidad de sobrerrecubrimiento con el material hidrófobo, modificando la forma en la que se adiciona un plastificante al material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación. El perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, aumentando o reduciendo el grosor del recubrimiento retardante.
- 45

- [0070]** Los esferoides o perlas recubiertos con el(los) agente(s) de la presente invención se preparan, por ejemplo, disolviendo el(los) agente(s) en agua y a continuación pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas non-pareil 18/20, mediante el uso de un inserto Wuster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes de recubrir las perlas para ayudar al aglutinamiento del activo en las perlas, y/o para dar color a la solución. Por ejemplo, a la solución se le puede adicionar un producto que incluya hidroxipropilmetilcelulosa con o sin colorante (por ejemplo, Opadry®, disponible comercialmente en Colorcon, Inc.), y dicha solución se puede mezclar (por ejemplo, durante 1 hora) antes de aplicar la misma sobre las perlas. A continuación, al sustrato recubierto resultante, en este ejemplo perlas, se le puede aplicar opcionalmente un sobrerrecubrimiento con un agente de barrera, para separar el(los) activo(s) con respecto al recubrimiento hidrófobo de liberación sostenida. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es aquel que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. No obstante, se puede usar cualquier agente filmógeno conocido en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no influya en la velocidad de disolución del producto final.
- 50
- 55

- [0071]** A continuación, a las perlas se les puede aplicar un sobrerrecubrimiento con una dispersión acuosa del material hidrófobo. Preferentemente, la dispersión acuosa de material hidrófobo incluye además una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo. Se pueden usar dispersiones acuosas formuladas previamente de etilcelulosa, tales como Aquacoat® o Surelease®. Si se usa Surelease®, no es necesario adicionar por separado un plastificante. Como alternativa, se pueden usar dispersiones acuosas formuladas previamente de polímeros acrílicos tales como Eudragit®.
- 60

[0072] Las soluciones de recubrimiento de la presente invención contienen preferentemente, además del agente filmógeno, el plastificante, y el sistema disolvente (es decir, agua), un colorante para proporcionar un aspecto atractivo y distinción del producto. Además de la dispersión acuosa de material hidrófobo, o en lugar de la misma, a la solución del agente terapéuticamente activo se le puede adicionar color. Por ejemplo, el color se puede adicionar al Aquacoat® a través del uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes tales como dióxido de titanio mediante la adición de color con cizallamiento a la solución polimérica soluble en agua y a continuación usando un cizallamiento reducido para el Aquacoat® plastificado. Como alternativa, se puede usar cualquier método adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Entre los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico se incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. No obstante, la incorporación de pigmentos puede hacer que aumente el efecto de retardo del recubrimiento.

[0073] El material hidrófobo plastificado se puede aplicar sobre el sustrato que comprende el(los) agente(s) mediante pulverización usando cualquier equipo pulverizador adecuado conocido en la técnica. En uno de los métodos preferidos, se usa un sistema de lecho fluidificado de Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde debajo, fluidifica el material del núcleo y realiza un secado mientras sobre el mismo se pulveriza el recubrimiento polimérico acrílico. Se puede aplicar una cantidad suficiente del material hidrófobo para obtener una liberación sostenida predeterminada del(de los) agente(s) cuando el sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, jugo gástrico. Después del recubrimiento con el material hidrófobo, en las perlas se aplica opcionalmente un sobrerrecubrimiento adicional de un agente filmógeno, tal como Opadry®. Este sobrerrecubrimiento, en caso de que se proporcione, está destinado a reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.

[0074] La liberación del(de los) agente(s) desde la formulación de liberación sostenida de la presente invención se puede modificar adicionalmente, es decir, ajustar a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más conductos a través del recubrimiento. La relación de material hidrófobo con respecto al material soluble en agua se determina, entre otros factores, mediante la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

[0075] Los agentes modificadores de la liberación que actúan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar del recubrimiento en un entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

[0076] Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

[0077] Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir materiales útiles para realizar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales, en la cadena polimérica, se vuelven a producir grupos carbonato.

[0078] El agente modificador de la liberación puede comprender también un polímero semipermeable.

[0079] En ciertas realizaciones preferidas, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

[0080] Los recubrimientos de liberación sostenida de la presente invención también pueden incluir unos medios de salida que comprenden por lo menos un conducto u orificio. El conducto se puede formar con métodos tales como los dados a conocer en las patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064 y 4.088.864.

Formulaciones de la matriz

[0081] En otras realizaciones de la presente invención, la formulación de liberación sostenida se consigue a través de una matriz que opcionalmente tiene un recubrimiento de liberación sostenida según se ha expuesto anteriormente en el presente documento. Los materiales adecuados para su inclusión en una matriz de liberación sostenida pueden depender del método usado para formar la matriz.

[0082] Por ejemplo, una matriz, además de la oxicodona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm puede incluir:

[0083] Materiales hidrófilos y/o hidrófobos tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; la lista no pretende ser exclusiva, y puede usarse de acuerdo con la presente invención cualquier material hidrófobo o hidrófilo farmacéuticamente aceptable que sea capaz de proporcionar una liberación sostenida del(de los) agente(s) activo(s) y que se funda (o se ablande en la medida necesaria para ser extruido).

[0084] Hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}), digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ceras y aceites minerales y vegetales, y alcohol estearílico; y polialquilenglicoles.

5 **[0085]** De entre estos polímeros, se prefieren los polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSPO - los éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. La forma de dosificación oral puede contener entre un 1 % y un 80 % (en peso) de por lo menos un material hidrófilo o hidrófobo.

10 **[0086]** Cuando el material hidrófobo es un hidrocarburo, dicho hidrocarburo tiene preferentemente un punto de fusión de entre 25°C y 90°C. De entre los materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

15 **[0087]** Preferentemente, la forma de dosificación oral contiene hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un polialquilenglicol.

20 **[0088]** El material hidrófobo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico y alquilamina, poli(metacrilato de metilo), (anhídrido) de poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras realizaciones, el material hidrófobo se selecciona de
25 materiales tales como hidroxialquilcelulosas por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las anteriores.

30 **[0089]** Los materiales hidrófobos preferidos son insolubles en agua con tendencias hidrófilas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, los materiales hidrófobos útiles en la invención tienen un punto de fusión de entre 25°C y 200°C, preferentemente entre 45°C y 90°C. Específicamente, el material hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferentemente cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo ésteres de ácidos grasos, glicéridos (mono-, di-, y tri-
35 glicéridos) de ácidos grasos, grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tengan esqueletos estructurales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, *glycowax*, cera de ricino (*castor wax*) y cera carnauba. A efectos de la presente invención, una sustancia de tipo cera se define como cualquier material que sea normalmente sólido a temperatura ambiente y que tenga un punto de fusión de entre 25°C y 100°C.

40 **[0090]** Entre los materiales hidrófobos adecuados que se pueden usar según la presente invención se incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C_8 - C_{50} , especialmente C_{12} - C_{40}), digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren hidrocarburos que tengan un punto de fusión de entre 25°C y 90°C. En ciertas realizaciones, de entre los materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

45 **[0091]** Preferentemente, en las formulaciones de la matriz se incluye una combinación de dos o más materiales hidrófobos. Si se incluye un material hidrófobo adicional, el mismo se selecciona preferentemente de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos se incluyen cera de abejas, cera carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico.

50 **[0092]** Una de las matrices adecuadas particulares comprende por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático C_{12} - C_{36} , preferentemente C_{14} - C_{22} , y, opcionalmente, por lo menos un polialquilenglicol. La por lo menos una hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxí (C_1 a C_6) alquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de la por lo menos una hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, entre otros aspectos, por la
55 velocidad precisa requerida de liberación de oxicodona clorhidrato. El por lo menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. No obstante, en realizaciones particularmente preferidas de la presente forma de dosificación oral, el por lo menos un alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetoestearílico. La cantidad del por lo menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, tal como anteriormente, por la velocidad precisa requerida de liberación de oxicodona. También
60 dependerá de si hay por lo menos un polialquilenglicol presente o ausente en la forma de dosificación oral. En ausencia de por lo menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferentemente entre un 20 % y un 50 % (en peso) del por lo menos un alcohol alifático. Cuando en la forma de dosificación oral hay presente por lo menos un polialquilenglicol, en ese caso el peso combinado del por lo menos un alcohol alifático y el por lo menos un polialquilenglicol constituye preferentemente entre el 20 % y el 50 % (en peso) de la dosificación total.

[0093] En una de las realizaciones, se prefiere una relación (peso/peso) de la por lo menos una hidroxialquilcelulosa con respecto al por lo menos un alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4, prefiriéndose particularmente una relación de entre 1:3 y 1:4.

[0094] El por lo menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o polietilenglicol, que es el preferido. El peso molecular promedio en número del por lo menos un polialquilenglicol se prefiere entre 1.000 y 15.000, especialmente entre 1.500 y 12.000.

[0095] Otra matriz de liberación sostenida adecuada comprendería una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

[0096] En otra realización preferida, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de por lo menos dos materiales hidrófobos.

[0097] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, saborizantes y/o deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica.

Matriz - particulados

[0098] Para facilitar la preparación de una forma de dosificación oral, de liberación sostenida, sólida, según la presente invención, se puede usar cualquier método de preparación de una formulación de matriz conocido para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la incorporación en la matriz se puede efectuar, por ejemplo, (a) formando gránulos que comprendan por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, y la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm; (b) mezclando los gránulos que contienen hidroxialquilcelulosa con por lo menos un alcohol alifático C₁₂ – C₃₆; y (c) opcionalmente, comprimiendo y dando forma a los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman por granulación por vía húmeda de los gránulos de hidroxialquilcelulosa con agua.

[0099] Todavía en otras realizaciones alternativas, se puede esferonizar un agente esferonizante, junto con el activo, para formar esferoides. La celulosa microcristalina es uno de los agentes esferonizantes preferidos. Una de las celulosas microcristalinas adecuadas es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (Nombre Comercial, FMC Corporation). En dichas realizaciones, además del ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua, de baja viscosidad, serán bien conocidos para aquellos expertos en la técnica farmacéutica. No obstante, se prefiere hidroxialquilcelulosa de cadena corta soluble en agua, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En dichas realizaciones, el recubrimiento de liberación sostenida incluirá generalmente un material hidrófobo tal como (a) una cera, o bien sola o bien en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

Matriz por extrusión de masas fundidas

[0100] Las matrices de liberación sostenida también se pueden preparar por medio de técnicas de granulación de masas fundidas o extrusión de masas fundidas. Generalmente, las técnicas de granulación de masas fundidas implican la fusión de un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo, una cera, y la incorporación en el mismo de un fármaco en polvo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede que sea necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo fundido de cera. En la patente U.S. n.º 4.861.598 se encuentran ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas a través de técnicas de granulación de masas fundidas.

[0101] El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera, insolubles en agua, mezcladas posiblemente con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que sean menos hidrófobas que dicha una o más sustancias de tipo cera, insolubles en agua. Para conseguir una liberación constante, las sustancias individuales de tipo cera de la formulación deberían ser sustancialmente no degradables e insolubles en jugos gastrointestinales durante las fases iniciales de liberación. Sustancias útiles, de tipo cera, insolubles en agua, pueden ser aquellas con una solubilidad en agua que sea menor que aproximadamente 1:5.000 (peso/peso).

[0102] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida puede contener también cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada.

[0103] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpore multipartículas obtenidas por extrusión de masas fundidas también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica, en cantidades de hasta un 50% en peso del particulado si así se desea.

[0104] En la publicación *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986), se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral.

Multipartículas por extrusión de masas fundidas

[0105] La preparación de una matriz adecuada obtenida por extrusión de masas fundidas según la presente invención puede incluir, por ejemplo, los pasos de mezclar la oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm junto con por lo menos un material hidrófobo y preferentemente el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla homogénea se calienta a una temperatura suficiente para por lo menos ablandar la mezcla suficientemente como para extruir la misma. A continuación, la mezcla homogénea resultante se extruye para formar hebras. La masa extruida preferentemente se enfría y corta en multipartículas a través de unos medios cualesquiera conocidos en la técnica. Las hebras se enfrían y cortan en multipartículas. A continuación, las multipartículas se dividen en dosis unitarias. Preferentemente, la masa extruida tiene un diámetro de entre 0,1 y 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de entre 8 y 24 horas.

[0106] Un proceso opcional para preparar las extrusiones de masas fundidas de la presente invención incluye la introducción dosificada, directamente en una extrusora, de un material hidrófobo, la oxycodona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, y un aglutinante opcional; el calentamiento de la mezcla homogénea; la extrusión de la mezcla homogénea para formar de este modo hebras; el enfriamiento de las hebras que contienen la mezcla homogénea; el corte de las hebras en partículas que tienen un tamaño de entre 0,1 mm y 12 mm; y la división de dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto de la invención, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

[0107] El diámetro de la apertura o acceso de salida de la extrusora también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, no es necesario que el acceso de salida de la extrusora sea redondo; puede ser oblongo o rectangular. Las hebras salientes se pueden reducir a partículas usando una cortadora de hilo caliente, o una guillotina.

[0108] El sistema de multipartículas extruidas en fusión se puede presentar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, o pellets dependiendo del orificio de salida de la extrusora. A efectos de la presente invención, las expresiones "multipartícula(s) extruida(s) en fusión" y "sistema(s) de multipartículas extruidas en fusión" y "partículas extruidas en fusión" se referirán a una pluralidad de unidades, preferentemente en un intervalo de un tamaño y/o formas similares y que contengan uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferentemente un material hidrófobo tal como se ha descrito en la presente memoria. En relación con esto, las multipartículas extruidas en fusión estarán comprendidas en un intervalo de entre 0,1 y 12 mm en cuanto a longitud y tendrán un diámetro de entre 0,1 y 5 mm. Adicionalmente, debe entenderse que las multipartículas extruidas en fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños. Alternativamente, la masa extruida simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin necesidad de ninguna etapa de esferonización.

[0109] En una realización preferida, las formas de dosificación oral se preparan de manera que incluyan una cantidad eficaz de multipartículas extruidas en fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, se puede colocar una pluralidad de las multipartículas extruidas en fusión en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando sea ingerida y entre en contacto con la misma el jugo gástrico.

[0110] En otra realización preferida, una cantidad adecuada de la masa extruida de multipartículas se comprime para obtener un comprimido oral usando equipos convencionales de formación de comprimidos que usan técnicas normalizadas. Las técnicas y composiciones para realizar comprimidos (por compresión y moldeo), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

[0111] Todavía en otra realización preferida, a la masa extruida se le puede dar la forma de comprimidos tal como se expone en la patente US n.º 4.957.681 (Klimesch, et al.), descrita de forma más detallada anteriormente.

[0112] Opcionalmente, los comprimidos o sistemas de multipartículas extruidas en fusión, de liberación sostenida, se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina que contiene las multipartículas se puede recubrir adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente.

Preferentemente, dichos recubrimientos incluyen una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de aumento de peso de entre el 2 y el 30 por ciento, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor dependiendo, entre otras cosas, de la velocidad de liberación deseada.

5 **[0113]** Las formas de dosificación unitarias, extruidas en fusión, de la presente invención pueden incluir además combinaciones de partículas extruidas en fusión antes de la encapsulación. Además, las formas de dosificación unitaria también pueden incluir una cantidad de un agente de liberación inmediata para obtener una liberación rápida. El agente de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, como pellets independientes dentro de una cápsula de
10 de gelatina, o se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de las multipartículas después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación sostenida o basadas en matrices). Las formas de dosificación unitaria de la presente invención también pueden contener una combinación de multipartículas en matriz y perlas de liberación sostenida para conseguir un efecto deseado.

15 **[0114]** Preferentemente, las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención liberan lentamente el(los) agente(s), por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruidas en fusión de la invención se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, es decir, material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación.

20 **[0115]** En otras realizaciones de la invención, el material extruido en fusión se prepara sin la inclusión de la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, la cual se puede adicionar posteriormente a la masa extruida. Típicamente, dichas formulaciones tendrán los agentes mezclados junto con el material de matriz extruido, y a continuación se formarían comprimidos de la mezcla para proporcionar una formulación de liberación lenta.

25 **Recubrimientos**

[0116] Las formas de dosificación de la presente invención se pueden recubrir opcionalmente con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En una realización, se proporcionan recubrimientos para permitir una liberación o bien dependiente del pH o bien independiente del pH. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el activo en áreas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, de tal manera que se proporciona un perfil de absorción que es capaz de proporcionar por lo menos ocho horas y de forma preferente desde doce horas hasta veinticuatro horas de analgesia a un paciente. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para conseguir una liberación óptima con independencia de cambios de pH en el fluido del entorno, por ejemplo, el tracto GI. También es posible formular composiciones que liberan una parte de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago, y liberan el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado.

40 **[0117]** Las formulaciones según la invención que utilizan recubrimientos dependientes del pH para obtener formulaciones también pueden comunicar un efecto de acción repetida con lo cual sobre el recubrimiento entérico se aplica, como recubrimiento, fármaco no protegido y el mismo se libera en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, se libera más abajo por el tracto gastrointestinal. Entre los recubrimientos que son dependientes del pH y que se pueden usar de acuerdo con la presente invención se incluyen goma laca, acetoftalato de celulosa (CAP), acetoftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de ésteres de ácido metacrílico, zeína.

50 **[0118]** En ciertas realizaciones preferidas, el sustrato (por ejemplo, perla de núcleo de comprimido, partícula de la matriz) que contiene la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm de la misma se recubre con un material hidrófobo seleccionado de entre (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. El recubrimiento se puede aplicar en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. El recubrimiento se puede aplicar para obtener un aumento de peso de entre el 2 y el 25 % del sustrato de manera que se obtenga un perfil deseado de liberación sostenida. Se describen recubrimientos obtenidos a partir de dispersiones acuosas de forma detallada, por ejemplo, en las patentes U.S. n.º 5.273.760 y 5.286.493.

55 **[0119]** Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación sostenida que se pueden usar según la presente invención incluyen los descritos en las patentes U.S. n.º 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712.

Polímeros de alquilcelulosa

60 **[0120]** Los materiales y polímeros celulósicos, incluyendo alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos muy adecuados para el recubrimiento de las perlas según la invención. Simplemente a título de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque los expertos apreciarán que se pueden utilizar fácilmente otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa, de forma individual o en cualquier combinación, como la totalidad o como parte de un recubrimiento hidrófobo según la invención.

Polímeros acrílicos

[0121] En otras realizaciones preferidas de la presente invención, el material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación sostenida es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

[0122] En ciertas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato y amonio. Los copolímeros de metacrilato y amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en el NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios.

[0123] Para obtener un perfil de disolución deseable, puede que sea necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato y amonio que tengan propiedades físicas diferentes, tales como relaciones molares diferentes de los grupos amónicos cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

[0124] Ciertos polímeros de tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH que puedan ser usados según la presente invención. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros que se sintetizan a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, también conocidos como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, disponibles comercialmente como Eudragit[®], en Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit[®]. Por ejemplo, Eudragit[®] E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. Eudragit[®] L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a un pH < 5,7 y es soluble a un pH > 6. Eudragit[®] S no se hincha a un pH < 6,5 y es soluble a un pH > 7. Eudragit[®] RL y Eudragit[®] RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua que es absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, aunque las formas de dosificación recubiertas con Eudragit[®] RL y RS son independientes del pH.

[0125] En ciertas realizaciones preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit[®] RL30D y Eudragit[®] RS30D, respectivamente. Eudragit[®] RL30D y Eudragit[®] RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios, siendo la relación molar de los grupos amónicos con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros restantes de 1:20 en el Eudragit[®] RL30D y de 1:40 en el Eudragit[®] RS30D. El peso molecular medio es 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit[®] RL/RS son insolubles en agua y en fluidos digestivos. No obstante, los recubrimientos formados a partir de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

[0126] Las dispersiones de Eudragit[®] RL/RS de la presente invención se pueden mezclar juntas en cualquier relación deseada para obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseable. Las formulaciones deseables de liberación sostenida se pueden obtener, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante obtenido a partir de un 100 % de Eudragit[®] RL, un 50 % de Eudragit[®] RL y un 50 % de Eudragit[®] RS, y un 10 % de Eudragit[®] RL:90 % de Eudragit[®] RS. Evidentemente, los expertos en la materia reconocerán que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit[®] L.

Plastificantes

[0127] En realizaciones de la presente invención en las que el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo hará que mejoren adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, como la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones normales de recubrimiento, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contenga recubrimiento de liberación sostenida antes de usar el mismo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante incluido en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo, con la mayor frecuencia entre un 1 y un 50 por ciento en peso del agente filmógeno. No obstante la concentración de plastificante únicamente se puede determinar adecuadamente después de una experimentación cuidadosa con la solución del recubrimiento y el método de aplicación particulares.

[0128] Ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y triacetina, aunque cabe la posibilidad de que se puedan usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres ftalato y aceite de ricino). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0129] Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención se incluyen ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo, y, posiblemente, 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para mejorar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca de Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino, y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

[0130] Se ha observado además que la adición de una cantidad pequeña de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesado, y actúa como agente pulidor.

Forma de dosificación osmótica de liberación sostenida

[0131] Las formas de dosificación de liberación sostenida según la presente invención también se pueden preparar como formulaciones de dosificación osmótica. Las formas de dosificación osmótica preferiblemente incluyen un núcleo bicapa que comprende una capa de fármaco (que contiene la oxicodona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm) y una capa de aporte o empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable que presenta opcionalmente por lo menos un conducto dispuesto en la misma.

[0132] Según se usa a efectos de esta invención, la expresión "conducto" incluye una apertura, un orificio, una perforación, un poro o un elemento poroso a través del cual se puede bombear o difundir o hacer migrar oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm a través de una fibra, un tubo capilar, una capa superpuesta porosa, un inserto poroso, un miembro microporoso o una composición porosa. El conducto puede también incluir un compuesto que se erosione o lixivie desde la pared en el entorno de uso fluido para producir por lo menos un conducto. Los compuestos representativos para formar un conducto incluyen ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) erosionables en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) eliminable con agua; compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos porógenos eliminables mediante fluidos. Puede formarse un conducto lixiviando un compuesto desde la pared, tal como sorbitol, sacarosa, lactosa, maltosa o fructosa, para formar un conducto con dimensiones de poro y de liberación sostenida. La forma de dosificación puede fabricarse con uno o más conductos en relación de separación mutua en una o más superficies de la forma de dosificación. En las Patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064 y 4.088.864 se dan a conocer un conducto y un equipo para formar un conducto. En las Patentes U.S. n.º 4.200.098 y 4.285.987 se dan a conocer conductos que comprenden dimensiones de liberación sostenida, dimensionados, conformados y adaptados como un poro de liberación formado por lixiviación acuosa para proporcionar un poro de liberación con una velocidad de liberación sostenida.

[0133] En ciertas realizaciones, la capa de fármaco puede también comprender por lo menos un hidrogel polimérico. El hidrogel polimérico puede tener un peso molecular medio de entre 500 y 6.000.000. Los ejemplos de hidrogeles poliméricos incluyen un polímero de maltodextrina que comprende la fórmula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, en donde n está entre 3 y 7.500, y el polímero de maltodextrina comprende un peso molecular promedio en número de 500 a 1.250.000; un poli(óxido de alquileno) representado p. ej. por un poli(óxido de etileno) y un poli(óxido de propileno) que tiene un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 750.000, y más específicamente representado por un poli(óxido de etileno) de al menos uno de los pesos moleculares promedio en peso de 100.000, 200.000, 300.000 ó 400.000; una carboxialquilcelulosa alcalina, en la que el álcali es sodio o potasio, el alquilo es metilo, etilo, propilo, o butilo con un peso molecular promedio en peso de 10.000 a 175.000; y un copolímero de etileno-ácido acrílico, incluyendo ácido metacrílico y etacrílico de peso molecular promedio en número de 10.000 a 500.000.

[0134] En ciertas realizaciones de la presente invención, la capa de aporte o empuje comprende un osmopolímero. Los ejemplos de un osmopolímero incluyen un miembro seleccionado del grupo compuesto por un óxido de polialquileno y una carboxialquilcelulosa. El óxido de polialquileno posee un peso molecular medio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. El óxido de polialquileno puede ser un miembro seleccionado del grupo compuesto por óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno que tiene un peso molecular medio de 1.000.000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular medio de 5.000.000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular medio de 7.000.000, óxido de polimetileno reticulado que posee un peso molecular medio de 1.000.000, y óxido de polipropileno de peso molecular medio 1.200.000. Una carboxialquilcelulosa osmopolimérica típica comprende un miembro seleccionado del grupo compuesto por carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de litio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietil celulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros que se usan para la capa de desplazamiento presentan un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros absorben fluido en la forma de dosificación, con lo cual se hinchan y se expanden como un hidrogel osmótico (también conocido como osmogel), con lo cual empujan desde la forma de dosificación osmótica la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm de la misma.

- 5 **[0135]** La capa de empuje puede también incluir uno o más compuestos osmóticamente eficaces, también conocidos como osmoagentes y como solutos osmóticamente eficaces. Los mismos absorben un fluido del entorno, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, hacia la forma de dosificación y contribuyen a la cinética de liberación de la capa de desplazamiento. Los ejemplos de compuestos osmóticamente activos comprenden un miembro seleccionado del grupo compuesto por sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Los ejemplos de osmoagentes específicos incluyen cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato magnésico, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, sulfato sódico, fosfato potásico, glucosa, fructosa y maltosa.
- 10 **[0136]** La capa de empuje puede incluir opcionalmente una hidroxipropilalquilcelulosa que posea un peso molecular medio en número de 9.000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa se representa por un miembro seleccionado del grupo compuesto por hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropil isopropil celulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa.
- 15 **[0137]** La capa de empuje puede comprender opcionalmente un colorante o tinte atóxico. Los ejemplos de colorantes o tintes incluyen un Colorante de la Administración de Alimentos y Fármacos (FD&C), tal como el colorante azul FD&C N° 1, el colorante rojo FD&C N° 4, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, negro de carbón e índigo.
- 20 **[0138]** La capa de empuje también puede comprender opcionalmente un antioxidante para inhibir la oxidación de ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen un miembro seleccionado del grupo compuesto por ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 tert-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato sódico, ácido dihidroguarético, sorbato potásico, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, ácido sórbico, ascorbato potásico, vitamina E, butilfenol 4-cloro-2,6-diterciario, alfatocoferol y galato de propilo.
- 25 **[0139]** En ciertas realizaciones alternativas, la forma de dosificación comprende un núcleo homogéneo que comprende oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, un polímero farmacéuticamente aceptable (p. ej. óxido de polietileno), opcionalmente un desintegrante (p. ej. polivinilpirrolidona), y opcionalmente una potenciador de la absorción (p. ej. un ácido graso, un surfactante, un agente quelante, una sal biliar). El núcleo homogéneo está rodeado por una pared semipermeable que tiene un conducto (según se ha definido anteriormente) para la liberación de la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.
- 30 **[0140]** En ciertas realizaciones, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado del grupo compuesto por un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster-éter de celulosa. Los polímeros representativos para la pared comprenden un miembro seleccionado del grupo compuesto por acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquenilatos de mono-, di- y tricelulosa, y alquinilatos de mono-, di- y tricelulosa. La poli(celulosa) que se usa para la presente invención comprende un peso molecular medio en número de 20.000 a 7.500.000.
- 35 **[0141]** A efectos de la presente invención, polímeros semipermeables adicionales comprenden acetato de dimetilcelulosa acetaldehído, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa, diacetato de celulosa, propilcarbamato, acetato dietilaminoacetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretano semipermeable, poliestireno sulfonado semipermeable; polímero reticulado semipermeable formado mediante la coprecipitación de un polianión y un policación según se da a conocer en las patentes U.S. N.º 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.876; polímeros semipermeables como los dados a conocer por Loeb y Sourirajan en la patente U.S. N.º 3.133.132; poliestirenos reticulados semipermeables; poli(estirenosulfonato de sodio) reticulado semipermeable; poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio) reticulado semipermeable; y polímeros semipermeables que poseen una permeabilidad a los fluidos de $2,5 \times 10^{-8}$ a $2,5 \times 10^{-2}$ (cm²/h·atm) expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Se conocen en la técnica otros polímeros útiles en la presente invención por las patentes U.S. N.º 3.845.770, 3.916.899 y 4.160.020, y por el *Handbook of Common Polymers*, Scott, J. R. y W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.
- 40 **[0142]** En ciertas realizaciones, preferiblemente la pared semipermeable es atóxica e inerte y conserva su integridad física y química durante el periodo de dispensación del fármaco. En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende un aglutinante. Un ejemplo de aglutinante incluye un polímero vinílico terapéuticamente aceptable que tenga un peso molecular medio en viscosidad de 5.000 a 350.000, representado por un miembro seleccionado del grupo compuesto por poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinilpirrolidona), también conocida como poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona, y copolímeros de poli-n-vinilpirrolidona con un miembro seleccionado del grupo compuesto por acetato de vinilo, alcohol vinílico, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo y estearato de vinilo. Otros aglutinantes incluyen por ejemplo acacia, almidón, gelatina e hidroxipropilalquilcelulosa de peso molecular medio de 9.200 a 250.000.
- 45 **[0143]** En ciertas realizaciones, la forma de dosificación comprende un lubricante, que puede ser usado durante la fabricación de la forma de dosificación para impedir la adherencia a la pared de la matriz o a las caras del punzón. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato potásico, ácido caprílico, estearilfumarato sódico y palmitato de magnesio.
- 50
- 55
- 60

5 **[0144]** En ciertas realizaciones preferidas, la presente invención incluye una composición terapéutica que comprende una cantidad de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, equivalente a entre 10 y 40 mg de oxicodona clorhidrato, entre 25 y 500 mg de poli(óxido de alquileo) que tiene un peso molecular medio de 150.000 a 500.000, entre 1 y 50 mg de polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio de 40.000, y entre 0 y 7,5 mg de un lubricante.

Supositorios

10 **[0145]** Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención se pueden formular en forma de un supositorio farmacéutico para administración rectal que comprenda una base de supositorio adecuada, y oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. La preparación de formulaciones de supositorios de liberación sostenida se describe p. ej. en la patente U.S. N.º 5.215.758.

15 **[0146]** Antes de la absorción, el fármaco debe estar en solución. En el caso de los supositorios, la solución debe ir precedida por la disolución de la base del supositorio, o la fusión de la base y la subsiguiente separación del fármaco con respecto a la base del supositorio hacia el fluido rectal. La absorción del fármaco en el cuerpo se puede ver alterada por la base de supositorio. Así, la base específica del supositorio a usar en conjunción con un fármaco específico debe elegirse teniendo en consideración las propiedades físicas del fármaco. Por ejemplo, los fármacos liposolubles no se
20 separarán fácilmente para pasar al fluido rectal, pero los fármacos que son solo ligeramente solubles en la base lipídica se separarán fácilmente para pasar al fluido rectal.

25 **[0147]** Entre los distintos factores que afectan al tiempo de disolución (o velocidad de liberación) de los fármacos se encuentran el área superficial de la sustancia farmacológica presentada al medio disolvente de la disolución, el pH de la solución, la solubilidad de la sustancia en el medio disolvente específico, y las fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de materiales disueltos en el medio disolvente. En general, los factores que afectan a la absorción de fármacos desde supositorios administrados rectalmente incluyen el vehículo del supositorio, el pH del sitio de absorción, el pKa del fármaco, el grado de ionización y la solubilidad en lípidos.

30 **[0148]** La base de supositorio que se elija debería ser compatible con el activo de la presente invención. Además, la base de supositorio es preferiblemente atóxica y no irritante para membranas mucosas, se funde o se disuelve en fluidos rectales, y es estable durante el almacenamiento.

35 **[0149]** En ciertas realizaciones preferidas de la presente invención, la base de supositorio comprende una cera de ácido graso seleccionada del grupo compuesto por mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos naturales, saturados, de la longitud de cadena de C₁₂ a C₁₈.

40 **[0150]** En la preparación de los supositorios de la presente invención pueden usarse otros excipientes. Por ejemplo, puede usarse una cera para constituir la forma correcta para la administración por vía rectal. Este sistema puede también ser usado sin cera, pero con la adición de diluyente como relleno en una cápsula de gelatina para administración tanto rectal como oral.

45 **[0151]** Los ejemplos de mono-, di- y triglicéridos adecuados comercialmente disponibles incluyen ácidos grasos naturales saturados con una cadena de entre 12 y 18 átomos de carbono, vendidos con el nombre comercial Novata TM (tipos AB, AB, B, BC, BD, BBC, E, BCF, C, D y 299), fabricados por Henkel, y Witepsol TM (tipos H5, H12, H15, H175, H185, H19, H32, H35, H39, H42, W25, W31, W35, W45, S55, S58, E75, E76 y E85), fabricados por Dynamit Nobel.

50 **[0152]** Pueden usarse otras bases de supositorio farmacéuticamente aceptables para sustituir total o parcialmente los mono-, di- y triglicéridos anteriormente mencionados. La cantidad de base en el supositorio viene determinada por el tamaño (es decir, el peso concreto) de la forma de dosificación, la cantidad de base (p. ej. alginato) y el fármaco usados. En general, la cantidad de base de supositorio va desde un 20 por ciento a un 90 por ciento en peso del peso total del supositorio. Preferiblemente, la cantidad de base de supositorio en este último va desde un 65 por ciento a un 80 por ciento, en peso del peso total del supositorio.

Realizaciones adicionales

55 **[0153]** La oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm se puede usar como sustituta de la oxicodona clorhidrato en cualquier producto comercial existente tal como p. ej. Tylox®, Roxilox®, Roxicet®, Percocet®, Oxycet®, Percodan®, Roxycodone®, OxyContin® y OxyIR®. Tales formulaciones se enumeran en el PDR, 58ª Edición (2004), y en el Libro Naranja de la FDA.

60 **[0154]** Los ejemplos siguientes ilustran varios aspectos de la presente invención. Dichos ejemplos no deben interpretarse como limitativos de las reivindicaciones en modo alguno.

Ejemplo preparativo 1

[0155] En el Ejemplo 1, 37,7 g de oxicodona HCl (35,4 g de base seca, aprox. 500 ppm de 14-hidroxicodeinona) se colocaron en una botella de reacción de Parr de 500 ml y se combinaron con 0,55 g de catalizador de Pd/C al 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L) y 182,2 g de isopropanol/agua al 61,9% (peso/peso). La mezcla se situó bajo una atmósfera inerte y se calentó con agitación hasta una temperatura de 45 - 50°C. Tras la disolución de todo el material de partida, se dio salida a la presión reinante en la botella a la atmósfera y se aplicó presión de hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)) por espacio de 4 horas. Al final de la hidrogenación, se le dio salida al hidrógeno y se dejó que la solución se enfriase hasta la temperatura ambiente.

[0156] Al día siguiente la mezcla se calentó hasta 75°C para disolver los sólidos cristalizados y a continuación se filtró por succión a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm al interior de un matraz cilíndrico de 1 l con camisa exterior (equipado con un condensador, una atmósfera de nitrógeno, un agitador mecánico, un termopar de tipo K y un recirculador refrigerado programable). La botella de Parr se enjuagó con agua desionizada (11,7 g), que se adicionó al matraz de 1 l a través del filtro. Se añadió isopropanol (334,7 g) al matraz, y la mezcla se recalentó con agitación hasta 75°C y se mantuvo a esta temperatura para disolver cualesquiera sólidos cristalizados. La solución se enfrió con agitación hasta una temperatura de 0-10°C a lo largo de 8 horas (rampa lineal) y se mantuvo a la temperatura de 0-10°C por espacio de 20 horas. El sólido cristalizado se recogió entonces mediante filtración por succión y se lavó con 107 g de isopropanol/agua 95:5 (peso/peso) fríos.

[0157] Para retirar el isopropanol del producto, el material mojado con disolvente se transfirió a una cubeta de secado y se colocó en un desecador al vacío con un recipiente abierto de agua desionizada. El sólido se mantuvo de esta manera, al vacío, durante la noche. El material a continuación se secó al vacío a 60°C.

[0158] El análisis del material secado usando el método de determinación del bajo nivel de 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 dio un resultado de 6 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0159] El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 dio un resultado de < 5 ppm de codeinona y 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Ejemplo preparativo 2

[0160] En el Ejemplo 2, 35,0 g de oxicodona HCl (33,3 g de base seca, aprox. 4.000 ppm de 14-hidroxicodeinona) se colocaron en una botella de reacción de Parr de 500 ml y se combinaron con 0,49 g de catalizador de Pd/C al 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L) y 159,9 g de isopropanol/agua al 62,3%. La mezcla se situó bajo una atmósfera inerte y a continuación se calentó con agitación hasta una temperatura de 45 - 50°C. Tras la disolución del material de partida, se dio salida a la atmósfera a la presión reinante en la botella y se aplicó presión de hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)). Tras 5,25 horas de agitación, se dio salida al hidrógeno y se dejó que la solución se enfriase hasta la temperatura ambiente. La mezcla se recalentó al día siguiente y se continuó la hidrogenación por espacio de 4,75 horas.

[0161] La mezcla se calentó hasta 75°C y a continuación se filtró por succión a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm al interior de un matraz cilíndrico de 1 l con camisa exterior (equipado con una cabeza de destilación, una atmósfera de nitrógeno, un agitador mecánico, un termopar de tipo K y un recirculador refrigerado programable). La botella de Parr se enjuagó con agua desionizada (11,7 g), que se adicionó al matraz de 1 l a través del filtro.

[0162] Se adicionó isopropanol (295,6 g) al matraz, y la mezcla se calentó hasta la ebullición (aproximadamente 81°C). Para eliminar el agua e incrementar la producción, el azeótropo de isopropanol/agua se destiló desde el matraz hasta haber sido recogidos 305,7 g. Se adicionó isopropanol nuevo (305,6 g), y la cabeza de destilación se retiró y se sustituyó por un condensador.

[0163] La mezcla se enfrió con agitación desde la ebullición hasta una temperatura de 0 - 10°C a lo largo de 8 horas (rampa lineal) y se mantuvo a la temperatura de 0-10°C por espacio de 20 horas. El sólido cristalizado a continuación se recogió mediante filtración por succión y se lavó con 107 g de isopropanol/agua 95:5 fríos. El material se secó como se ha descrito en el Ejemplo 1.

[0164] El análisis del material secado usando el método de determinación del bajo nivel de 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 dio un resultado de < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0165] El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 dio un resultado de < 5 ppm de codeinona y < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Ejemplo preparativo 3

[0166] En el Ejemplo 3, se combinaron en una botella agitadora de Parr de 500 ml, 27,83 g de base libre de oxicodona, humedecida con agua (24,57 g de base seca, 0,0779 mol, aprox. 3.000 ppm de 14-hidroxicodeinona), 39,8 g de agua desionizada, 81,9 g de isopropanol, 0,49 g de catalizador de Pd/C al 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L) y HCl concentrado (11,3 g, 0,117 mol, 1,50 equivalentes sobre la base de un ensayo de HCl al 37,7%).

[0167] La mezcla se puso bajo una atmósfera inerte y se calentó hasta 75°C con agitación. Se dio salida a la presión reinante en la botella, y el sistema se presurizó con hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)). La solución se mantuvo en estas condiciones por espacio de 21,7 horas. El análisis por HPLC puso de manifiesto que la relación del área del pico de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona con respecto a la de oxicodona se había visto reducida del 0,29% al 0,04% durante este periodo de tiempo.

[0168] Se dio salida a la presión de hidrógeno y el sistema se puso bajo una atmósfera inerte. A fin de impedir una deshidratación adicional de cualquier 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona residual, el pH de la solución se ajustó de 0,5 a 1,8 con 20,7 g de isopropanol saturado con NaOH (había también presente algo de hidróxido sódico sólido).

[0169] La solución se recalentó hasta 75°C y a continuación se filtró a presión, a través de un filtro de membrana de PTFE de 0,2 µm alojado en un portafiltro de acero inoxidable de 47 mm con termocontrol (*heat traced*), al interior de un reactor cilíndrico de 500 ml con camisa exterior (condensador, N₂, agitador mecánico, recirculador refrigerado programable). La botella de Parr se enjuagó con 8,6 g de agua desionizada, que se adicionó al matraz a través del filtro.

[0170] Se adicionó isopropanol (222,5 g) a la solución en el matraz, y la lechada resultante se calentó hasta aproximadamente 75°C para disolver de nuevo los sólidos. Tras haber sido alcanzada la temperatura deseada, la solución se mantuvo a dicha temperatura por espacio de dos horas (para simular los típicos tiempos de procesamiento). Tras este periodo de mantenimiento, no se detectó 14-hidroxicodeinona en una muestra de la mezcla de cristalización.

[0171] El circulador se ajustó para efectuar un enfriamiento de 80°C a 0°C a lo largo de 8 horas. Aproximadamente 24 horas tras haberse iniciado el programa de enfriamiento, los sólidos se recogieron mediante filtración por succión y se lavaron tres veces con isopropanol/agua 95:5 (232,8 g en total). El material se secó como se ha descrito en el Ejemplo 1.

[0172] El análisis del material secado usando el método de determinación del bajo nivel de 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 dio un resultado de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0173] El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 dio un resultado de < 5 ppm de codeinona y 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Ejemplo comparativo 4

[0174] Análisis de muestras para determinar el nivel de 14-hidroxicodeinona.

[0175] Los productos de los Ejemplos 1-3 se analizaron para determinar el nivel de 14-hidroxicodeinona por debajo del nivel de 100 partes por millón (ppm) por un método de HPLC en el que se usa una columna Waters Atlantis de 5 µm dC18, 3 x 250 mm mantenida a 50°C y elución isocrática usando tampón de carbonato amónico 17mM y metanol (60:40), pH 9,35. La cuantificación se logró midiendo la respuesta del área de pico con detección UV a 220 nm con el uso de un patrón externo. Este método utilizaba fase móvil con componentes volátiles que son compatibles con el análisis por cromatografía de líquidos/espectrometría de masas.

[0176] Los reactivos que se usaron fueron los que se indican a continuación:

1. Carbonato amónico, reactivo de calidad analítica (Aldrich);
2. Agua, calidad para HPLC;
3. Metanol, calidad para HPLC;
4. Ácido acético, calidad de reactivo (Ácido Acético Glacial de J. T. Baker);
5. Hidróxido amónico, calidad de reactivo;
6. Ácido fosfórico, aproximadamente al 85%, reactivo de la A.C.S. (A.C.S. = Asociación Química Americana);
7. Material de referencia de 14-hidroxicodeinona de Albany Molecular Research, Inc.

[0177] El equipo que se usó fue el siguiente:

A. Sistema de HPLC

1. Sistema de HPLC capaz de suministrar 0,4 ml/minuto de fase móvil (Waters Alliance);

2. Detector de luz UV/visible ajustado para supervisar el eluyente a 220 nm (Waters 2487 UV/Vis);
3. Automuestreador capaz de inyectar 6 µl;
4. Integrador o sistema adecuado de registro de datos (sistema cromatográfico Waters Millennium 32);
5. Columna Waters Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 µm;
6. Calentador de columna capaz de mantener una temperatura constante de 40°C;
7. Desgasificador de vacío en línea.

B. Equipo para la Preparación de la Fase Móvil

1. Medidor del pH, preferiblemente con compensación de temperatura automática (ATC);
2. Baño ultrasónico, modelo 5200, Branson;
3. Filtros de membrana de 0,45 µm para disolvente acuoso, Whatman o Millipore, acetato de celulosa o nilón.

Soluciones

Carbonato amónico 17mM - pH 9,35

[0178] Se pesaron y se pusieron en un vaso de precipitados de 1 l, 1,6 ± 0,1 g de carbonato amónico. Se añadieron al vaso de precipitados 1.000 ml de agua y se efectuó agitación con un agitador magnético hasta haber quedado disuelto el carbonato amónico. El pH se ajustó a 9,35 - 9,40 con hidróxido amónico.

B. Fase Móvil

[0179] 400 ml de metanol de calidad para HPLC se mezclaron con 600 ml de carbonato amónico 17mM, pH 9,35-9,40, preparado como se ha indicado anteriormente. La mezcla se filtró a través de filtros de membrana para disolventes y a continuación se desgasificó usando un desgasificador de vacío en línea en el sistema de HPLC.

C. Solución de ácido fosfórico al 0,85%

[0180] 10,0 ml de H₃PO₄ al 85% se pipetearon al interior de un matraz volumétrico de 1 litro y se diluyeron a volumen con agua y se mezclaron a fondo.

D. Soluciones Patrón de Referencia de Trabajo de 14-Hidroxicodeinona

[0181] Se preparó una solución patrón madre de 14-hidroxicodeinona pesando 25 ± 2 mg de material de referencia de 14-hidroxicodeinona y transfiriéndolos a un matraz volumétrico de 250 ml. Aproximadamente 100 ml de solución de H₃PO₄ al 85% se adicionaron al matraz y se sonicaron por espacio de aproximadamente 2 minutos o hasta haber quedado disueltos. La solución se diluyó a volumen con solución de H₃PO₄ al 85% y se mezcló a fondo. Esta fue la solución patrón madre de 14-hidroxicodeinona.

[0182] Se preparó para la determinación de la idoneidad del sistema una solución de trabajo de solución patrón con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona pipeteando 5,0 ml de la solución patrón madre de 14-hidroxicodeinona al interior de un matraz volumétrico de 100 ml, diluyendo la solución a volumen con agua y mezclando a fondo.

[0183] Se preparó para la determinación de la sensibilidad una solución de trabajo de solución patrón con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona pipeteando 5,0 ml de solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona al interior de un matraz volumétrico de 50 ml, diluyendo la solución a volumen con agua y mezclando a fondo.

[0184] Se preparó una solución patrón madre de hidrocodona pesando 25 ± 2 mg de material de referencia de hidrocodona y transfiriendo el contenido al interior de un matraz volumétrico de 250 ml. Aproximadamente 100 ml de solución de H₃PO₄ al 0,85% se adicionaron al matraz y se sonicaron por espacio de aproximadamente 2 minutos o hasta haber quedado disueltos. La solución se diluyó a volumen con solución de H₃PO₄ al 0,85% y se mezcló a fondo.

E. Solución Patrón de Referencia de Trabajo de Hidrocodona

[0185] Se preparó solución patrón madre de hidrocodona pesando 25 ± 2 mg de material de referencia de hidrocodona y transfiriendo el contenido al interior de un matraz volumétrico de 250 ml. Aproximadamente 100 ml de solución de H₃PO₄ al 0,85% se adicionaron al matraz y se sonicaron por espacio de aproximadamente 2 minutos o hasta haber quedado disueltos. La solución se diluyó a volumen con solución de H₃PO₄ al 0,85% y se mezcló a fondo.

F. Soluciones de muestra

[0186] Se preparó una solución de muestra pesando aproximadamente 250 mg de muestra de ingrediente farmacéutico activo de oxicodona y transfiriéndolos al interior de un vial de centelleo. Se pipetearon 5,0 ml de agua al interior del vial

para disolver la muestra. El vial se cerró herméticamente y se sonicó por espacio de aproximadamente 5 minutos o hasta haber quedado disuelta la muestra. A continuación se procedió a agitar y mezclar a fondo el contenido.

G. Solución de Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM)

[0187] A partir de las respectivas soluciones patrón madre se preparó una solución que contenía dos componentes, 14-hidroxicodeinona e hidrocodona.

[0188] Se preparó la Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM) pipeteando por separado 10,0 ml de cada solución patrón madre de hidrocodona anteriormente indicada y de 14-hidroxicodeinona anteriormente indicada al interior del mismo matraz volumétrico de 100 ml y la misma se diluyó a volumen con una cantidad suficiente de agua y se mezcló a fondo.

H. Condiciones de HPLC

[0189] Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

Columna:	Waters, Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 µm
Temperatura de la columna:	50°C
Longitud de onda del detector:	220 nm
Volumen de inyección:	6 µl
Cuantificación:	Área del pico de 14-hidroxicodeinona
Fase Móvil:	Carbonato amónico 17mM, pH 9,35 - 9,40 : metanol (60:40)
Caudal:	0,4 ml/minuto
Tiempo de pasada:	70 minutos para las muestras y 40 minutos para las soluciones patrón y de RTM

I. Ensayo con la Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM)

[0190] Antes de llevar a cabo el ensayo de idoneidad del sistema, se equilibró una nueva columna durante la noche (al menos por espacio de 12 horas) bombeando fase móvil a través de la misma a razón de 0,4 ml/min. Tras haber sido equilibrada la nueva columna, fueron inyectados al interior del sistema equilibrado 6 µl de solución de RTM para garantizar que los dos picos de los componentes eluidos no interfiriesen entre sí. Se muestra en la Figura 3 una separación típica de la solución de ensayo de idoneidad del sistema.

J. Ensayo de Idoneidad del Sistema

[0191] Se llevó a cabo un ensayo de idoneidad del sistema inyectando la solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona en el sistema y llevando a cabo el ensayo de idoneidad del sistema como se describe en la USP <621> con la realización de seis pasadas diferentes de inyecciones de 6 µl. Los resultados del ensayo de idoneidad del sistema satisfacen los siguientes criterios que se enumeran en la Tabla 1 a continuación.

TABLA 1

Ensayo N°	Ensayo de Idoneidad del Sistema	Especificación
1	RSD de áreas de pico para 14-hidroxicodeinona (1)	RSD ≤ 3,0%
2	RSD del tiempo de retención para 14-hidroxicodeinona (1)	RSD ≤ 2,0%
3	Eficiencia de la Columna (Platos Teóricos de 14-hidroxicodeinona) (1)	N ≥ 2000
4	Resolución entre 14-Hidroxicodeinona e Hidrocodona (2)	R ≥ 1,5
5	Relación de señal a ruido (3)	S/N ≥ 10
Nota: (1) se usó la solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona para los Ensayos Núms. 1 a 3. (2) se usó la RTM para el Ensayo N° 4. (3) se usó la solución patrón de trabajo con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona para el Ensayo N° 5.		

[0192] Antes de iniciar el experimento se inyectaron 6 µl de agua para garantizar que no hubiese picos interferentes coeluidos con el pico correspondiente a la 14-hidroxicodeinona. Entonces se llevó a cabo el procedimiento siguiente.

[0193] La solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona se inyectó seis veces en distintas pasadas, y el sistema se comprobó para verificar que satisficiera las especificaciones para el ensayo de idoneidad del sistema que se han enumerado para los Ensayos Núms. 1, 2 y 3 en la anterior Tabla 1.

[0194] La solución de RTM se inyectó y se pasó una vez por el sistema de HPLC para confirmar que el sistema satisficiera la especificación para el ensayo de idoneidad del sistema que se indica para el Ensayo N° 4 en la anterior Tabla 1.

[0195] La solución patrón de trabajo con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona se inyectó y se pasó una vez por el sistema de HPLC para confirmar que el sistema tuviese una relación de señal a ruido S/N superior o igual a 10, como se indica en la especificación para el Ensayo N° 5 en la anterior Tabla 1.

5 [0196] Tras haber superado el sistema todos los ensayos anteriormente indicados, se ejecutó el siguiente procedimiento de HPLC.

10 [0197] Se inyectaron la solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona y la solución patrón de trabajo con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona, cada una por separado. Ambas soluciones patrón de trabajo se usaron para cuantificar las muestras. Se enumeran en la siguiente Tabla 2 los parámetros de ajuste y de integración.

TABLA 2

Ajuste de la Integración	Parámetros
Área mínima	0
Altura mínima	0
Umbral	2
Anchura de pico	90,00
Inhibir integración: de los 0,01 a los 20 minutos	Elimina el frente de disolvente

15 [0198] Se muestran en la Figura 4 y en la Figura 5 respectivamente cromatogramas de HPLC típicos para la solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona y la solución de muestra de ingrediente farmacéutico activo de oxicodona. Se indican en la siguiente Tabla 3 los tiempos de retención de la 14-hidroxicodeinona y otras sustancias relacionadas.

TABLA 3

ID de pico	Tiempo de Retención Relativo Referido a la Oxicodona (RRT)
Oxicodona-N-Óxido (ONO)	0,16
Noroxicodona	0,31
Oximorfona	0,45
7,8-Dihidro-8,14-dihidroxicodeinona (DDC)	0,58
14-Hidroxicodeína	0,73
14-hidroxicodeinona	0,79
6-α-Oxicodol	0,96
Hidrocodona	0,95
Oxicodona	1,0
Tebaina	1,89

20 [0199] Se llevaron a cabo los cálculos siguientes usando los resultados obtenidos anteriormente indicados. Usando el software Millennium®, los parámetros se introdujeron como se indica a continuación:

En el juego de muestras, las concentraciones patrón para los dos patrones de trabajo (10 y 100 ppm) se calcularon de la manera siguiente:

$$\text{Conc. patr. 100 ppm} = \frac{W_{std} \text{ corregido para pureza}}{250} \times 0.05$$

$$\text{Conc. patr. 10 ppm} = \frac{W_{std} \text{ corregido para pureza}}{250} \times 0.005$$

25 donde W_{std} es el peso de patrón.

[0200] Se introdujo también lo siguiente:

30 Peso de la muestra = peso de la muestra en mg
 Dilución = 5 ml (dilución de la muestra)
 Indicación de la etiqueta = 0,0001 (para convertir los resultados en ppm).

35 [0201] La cantidad de 14-hidroxicodeinona (expresada de manera abreviada con las siglas OHC) en la muestra de oxicodona en ppm puede determinarse automáticamente a partir de una curva de calibración lineal usando los dos patrones (de 100 ppm y de 10 ppm) y la ecuación que se usa en el cálculo siguiente.

$$\text{ppm de 14OHC} = \frac{A_{\text{sam}} - Y_{\text{intercept}}}{\text{Pendiente}} \times \frac{D}{W_{\text{sam}}} \times 1000000$$

donde:

A_{sam} = área del pico de 14OHC

$Y_{\text{intercept}}$ = intersección con el eje Y de una línea de regresión lineal usando los dos patrones

Pendiente = pendiente de una línea de regresión lineal usando los dos patrones

D = 5,0 (factor de dilución de la muestra)

W_{sam} = peso de la muestra en mg

1000000 = factor de conversión para convertir el resultado en ppm

Ejemplo preparativo 5

[0202] 3,0 g de sal clorhídrica de oxicodona que contenía 154 ppm de 14-hidroxicodeinona se disolvieron en 20 ml de agua para obtener una solución clara en una botella de reacción de Parr de 250 ml. Se adicionaron a la solución 0,05 g de catalizador de Pd/C 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L), y 1 ml de ácido fórmico al 88%. La mezcla se situó bajo atmósfera inerte sin aportación de hidrógeno y entonces se calentó hasta una temperatura de 45°C - 50°C. Tras 2 horas de agitación, se tomó una muestra para verificar la desaparición de 14-hidroxicodeinona. La muestra no presentaba 14-hidroxicodeinona por el método de HPLC que se ha descrito en el anterior Ejemplo 4.

[0203] La solución a continuación se filtró por succión a través de una membrana de PTFE de 0,2 micras para eliminar el catalizador. De aproximadamente 18 ml de solución de filtrado se sacó una parte alícuota de 2 ml. A esta solución se le adicionaron 2,0 ml de alcohol isopropílico para así obtener una solución clara, siendo a continuación añadidos 4,0 ml de acetato de etilo. La solución se agitó, se enfrió y se mantuvo a una temperatura de 0-5°C por espacio de 20 horas para formar cristales de oxicodona clorhidrato. El sólido cristalino se aisló mediante filtración por succión. El sólido húmedo se secó en un horno a 50°C y a una presión de 10 mmHg. El sólido seco pesaba 0,12 g.

[0204] El análisis realizado usando el método de HPLC del anterior Ejemplo 4 indicó que en la composición de sal clorhidrato de oxicodona había presentes aproximadamente 11 ppm de 14-hidroxicodeinona. En otra parte alícuota de 2 ml de la solución de filtrado se adicionaron a la solución concentrada de oxicodona clorhidrato 16-18 ml de alcohol isopropílico, efectuándose a continuación una cristalización y un secado. El procedimiento produjo sal clorhidrato de oxicodona que contenía aproximadamente 6,8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Ejemplo 6

Análisis de la Muestra para Determinar la 14-Hidroxicodeinona y la Codeinona

[0205] Los productos de los Ejemplos 1-3 se analizaron por el siguiente método alternativo para determinar la cantidad presente de codeinona y 14-hidroxicodeinona. Este método usa una columna Waters Symmetry C₁₈ mantenida a 40°C con elución isocrática que utiliza una fase móvil de tampón de fosfato sódico, dodecilsulfato sódico (SDS), acetonitrilo (ACN) y metanol (MeOH).

[0206] Los reactivos que se usaron fueron los siguientes:

1. Agua, calidad para HPLC o equivalente;
2. Ácido fosfórico, al 85%, calidad de reactivo para HPLC o equivalente;
3. Fosfato sódico monobásico, monohidrato, calidad enzimática o equivalente;
4. Dodecilsulfato sódico (99%+), Ultrapuro, Fluka o equivalente;
5. Acetonitrilo, calidad para HPLC o equivalente;
6. Metanol, calidad para HPLC o equivalente;
7. Hidróxido sódico, calidad de reactivo de ACS o equivalente;
8. Oxicodona HCl con bajo contenido de ABUG para ser usada como parte de la matriz en la preparación patrón;
9. Material de referencia de codeinona de Rhodes Technologies o equivalente;
10. Material de referencia de 14-hidroxicodeinona de Albany Molecular Research o equivalente

[0207] El equipo que se usó fue el siguiente:

A. Sistema de HPLC

[0208] Para este análisis se usó un sistema de HPLC con un detector de doble longitud de onda que era capaz de funcionar bajo condiciones isocráticas a razón de un caudal de 0,7 ml por minuto con detección UV a 220 nm, y con una temperatura de columna de 40°C.

B. Sistema de Filtración de la Fase Móvil

[0209] Para este análisis se usó un aparato de filtración al vacío para HPLC con un filtro de membrana de nilón (de 0,45 µm).

Soluciones**I. Solución de Hidróxido Sódico al 50% (peso/volumen)**

[0210] Se pesaron 50 g de pellets de hidróxido sódico y los mismos se transfirieron al interior de un matraz volumétrico de 100 ml. 60 ml de agua se adicionaron entonces y se sonicaron hasta que los pellets hubieron quedado completamente disueltos. Los pellets se diluyeron a volumen con agua y se mezclaron bien. (Puede también usarse una solución de NaOH al 50% en peso/volumen disponible comercialmente).

II. Solución de Ácido Fosfórico (H_3PO_4 aproximadamente al 8,5%)

[0211] 10 ml de ácido fosfórico concentrado (al 85%) se transfirieron al interior de un matraz volumétrico de 100 ml que contenía aproximadamente 50 ml de agua. El volumen se diluyó con agua y a continuación se mezcló.

III. Solución de Ácido Fosfórico II (H_3PO_4 aproximadamente al 0,85%)

[0212] 10 ml de ácido fosfórico al 85% se pipetearon al interior de un matraz volumétrico de 1000 ml, se diluyeron a volumen con agua y se mezclaron bien. Este fue el diluyente para la preparación de la muestra y el patrón.

IV. Fase Móvil

[0213] Se pesaron $3,45 \pm 0,1$ g de monohidrato monobásico de fosfato sódico y los mismos se transfirieron al interior de un matraz de 1 l. Se añadieron 1000 ml de agua y a continuación se aplicó una agitación con un agitador magnético hasta la disolución. $5,41 \pm 0,1$ g de dodecilsulfato sódico se adicionaron y se mezclaron bien hasta la disolución. Esta solución se filtró usando filtración al vacío con un filtro de membrana de nilón de 0,45 µm. El pH de esta solución se ajustó con solución de NaOH al 50% a un pH final de $7,50 \pm 0,05$.

[0214] 722,5 ml de la solución anteriormente indicada se mezclaron entonces con 157,5 ml de acetonitrilo, y a continuación se añadieron a la solución y se mezclaron a fondo 120 ml de metanol. El pH final se ajustó a $7,80 \pm 0,01$ con solución de ácido fosfórico aproximadamente al 8,5%. La fase móvil se sonicó por espacio de aproximadamente 5 minutos para eliminar el aire disuelto.

I. Preparación de Solución Patrón Calculada con Respecto a Muestras Secadas**A. Solución Madre I de Codeinona/14-Hidroxicodeinona**

[0215] Se pesaron 25 ± 1 mg de materiales de referencia tanto de codeinona como de 14-hidroxicodeinona y los mismos se transfirieron al interior de un matraz volumétrico de 100 ml, se diluyeron a volumen y se disolvieron con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85%.

II. Patrón Concentrado II de 100 ppm

[0216] 1 ml de solución madre I se pipeteó al interior de un matraz volumétrico de 50 ml, se diluyó a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% y a continuación se mezcló.

III. Patrón de trabajo III de 10 ppm

[0217] Se pesaron 500 ± 5 mg de material de baja ABUG de Oxycodona y los mismos se transfirieron al interior de un matraz volumétrico de 10 ml. 1 ml de patrón madre II se pipeteó y diluyó a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% y se mezcló.

IV. Solución de oxycodona no adicionada

[0218] Se pesaron 500 ± 5 mg de material de baja ABUG de Oxycodona y los mismos se transfirieron al interior de un matraz volumétrico de 10 ml, se diluyeron a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% y se mezclaron. (Esta solución se usó para calcular el contenido residual tanto de codeinona como de 14-hidroxicodeinona en el patrón de trabajo).

E. Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM)

[0219] Se pipeteó al interior de un matraz volumétrico de 50 ml, 1,0 ml de la solución madre I de Codeinona/14-Hidroxicodeinona. Usando una micropipeta, se transfirieron y diluyeron a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85%, 100 µl de la solución de Oxycodona no adicionada. La concentración de Codeinona, 14-Hidroxicodeinona y Oxycodona era de aproximadamente 100 ppm.

F. Preparaciones de las Muestras**I. Solución de Muestra de Oxycodona HCl de 50 mg/ml**

[0220] Se pesaron 500 ± 5 mg de Oxycodona HCl por duplicado y los mismos se transfirieron al interior de matraces volumétricos independientes de 10 ml para cada uno de los Ejemplos 1, 2 y 3. La Oxycodona HCl se diluyó entonces a volumen con la solución II de ácido fosfórico de aproximadamente el 0,85% y se sometió a agitación vortical para así disolver la muestra. Fue transferida a un vial de HPLC para inyección una cantidad suficiente de esta muestra.

G. Condiciones de HPLC

[0221] Las condiciones de HPLC se ajustaron de la manera siguiente:

TABLA 4. Condiciones de HPLC

Parámetro	Condición
Columna de HPLC	Symmetry C ₁₈ , 3,0 x 150 mm, tamaño de partículas 3,5 µm
Fase Móvil	Fosfato 18mM/SDS 13mM pH = 7,50 : ACN : MeOH (72,25 : 15,75 : 12,0) pH = 7,80 ± 0,01
Caudal*	0,7 ml/min.
Temperatura Columna	40°C
Detección	220 nm
Volumen Inyección	5 µl
Tiempo de Pasada	50 minutos
* El parámetro puede ajustarse para alcanzar los tiempos de retención.	

H. Idoneidad del Sistema

[0222] Se materializó una inyección (5 µl) de una solución testigo (solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85%), seguida por una inyección de la RTM para determinar si había picos interferentes en la solución testigo. Se materializaron 6 inyecciones del patrón de trabajo III. A continuación las inyecciones para la idoneidad del sistema se sometieron a ensayo para verificar que las mismas cumplieran los criterios de idoneidad del sistema que se indican en la Tabla 2.

TABLA 5. Criterios de Idoneidad del Sistema

Parámetro	Criterios de Aceptación
Resolución entre Codeinona y 14-Hidroxicodeinona	NLT 8
Resolución entre 14-Hidroxicodeinona y Oxycodona	NLT 2
Factor de cola para Oxycodona	0,7-2,0
Tiempos de retención relativos para Codeinona referidos a la Oxycodona	aprox. 0,44
Tiempos de retención relativos para 14-Hidroxicodeinona referidos a la Oxycodona	aprox. 0,85
% de RSD de 6 inyecciones de idoneidad del sistema para Codeinona y 14-Hidroxicodeinona	NMT 20%

[0223] Los tiempos de retención que se esperaban fueron los siguientes:

Componentes	Tiempos de retención esperados
Codeinona	14 ± 2 min
14-Hidroxicodeinona	27 ± 4 min
Oxycodona	32 ± 6 min

I. Procedimiento de Inyección

[0224] Una vez que se hubo equilibrado la columna, las soluciones patrón y de muestra se inyectaron según la siguiente secuencia de la Tabla 6:

Tabla 6

Testigo (diluyente)	1 inyección
Solución de resolución	1 inyección
Patrón de Trabajo III	6 inyecciones para RSD, las 2 últimas inyecciones para calibración
Testigo (diluyente)	2 inyecciones
Solución de oxicodona no adicionada	2 inyecciones
Muestra 1, Prep. N° 1	2 inyecciones
Patrón de Trabajo III	2 inyecciones
Muestra 1, Prep. N° 2	2 inyecciones
Muestra 2, Prep. N° 1	2 inyecciones
Muestra 2, Prep. N° 2	2 inyecciones
Patrón de trabajo III	2 inyecciones
Muestra 3, Prep. N° 1	2 inyecciones
Muestra 3, Prep. N° 2	2 inyecciones
Patrón de trabajo III	2 inyecciones

[0225] Los picos de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona se identificaron usando los tiempos de retención relativos que se han expuesto anteriormente.

5 Cálculos

[0226] Se midieron y registraron las respuestas de picos de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona. El contenido de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona se calculó en ppm usando la ecuación siguiente:

$$ppm = \frac{Rs \times Wstd}{Rstd \times Ws} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{1,000,000}{1}$$

$$ppm = \frac{Rs \times Wstd \times 200}{Rstd \times Ws}$$

Donde:

- 20 ppm = Partes por millón de codeinona ó 14-hidroxicodeinona en oxicodona HCl
 Rs = Respuesta de Codeinona ó 14-Hidroxicodeinona en Solución de Muestra
 Rstd = Respuesta de Codeinona ó 14-Hidroxicodeinona en Solución Patrón menos la respuesta del patrón no adicionado
 Wstd = Peso del patrón, corregido para la pureza, mg
 25 Ws = Peso de la muestra, mg
 1000000 = Factor de conversión para ppm

$$\% \text{ de codeinona/14-hidroxicodeinona} = ppm / 10.000$$

30 [0227] Los resultados para el Ejemplo 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 fueron de < 5 ppm de codeinona y 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

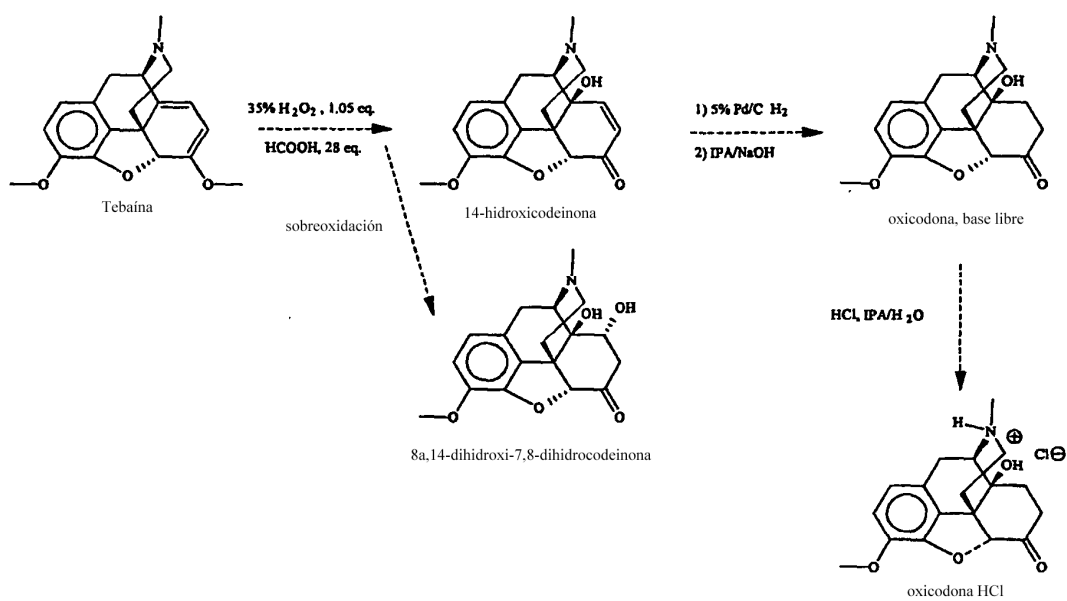
[0228] Los resultados para el Ejemplo 2 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 fueron de < 5 ppm de codeinona y < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

35 [0229] Los resultados para el Ejemplo 3 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 fueron de < 5 ppm de codeinona y 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

REIVINDICACIONES

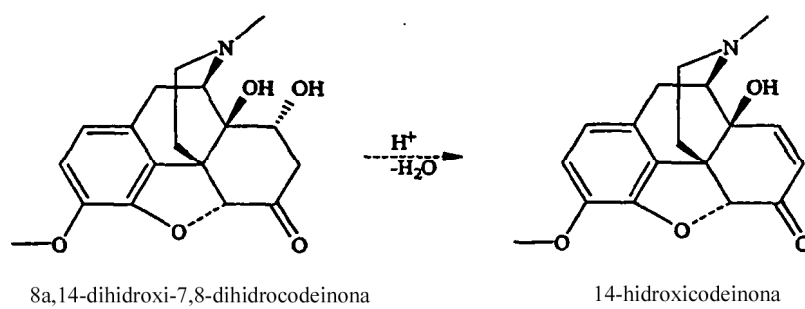
- 5 1. Forma de dosificación farmacéutica que comprende oxicodona clorhidrato y menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
2. Forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 1, que proporciona liberación sostenida de la oxicodona clorhidrato.
- 10 3. Forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 2, en la que la liberación sostenida de la oxicodona clorhidrato se logra mediante
 - (i) la incorporación de la oxicodona clorhidrato y 14-hidroxicodeinona en una matriz junto con un material de liberación sostenida; o
 - 15 (ii) un recubrimiento de liberación sostenida.
4. Forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que es una formulación oral.
- 20 5. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 4, que es una formulación oral de liberación sostenida, preferentemente una formulación oral de liberación sostenida en forma de un comprimido recubierto o una formulación de multipartículas.
- 25 6. Forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 4 ó 5, en la que la forma de dosificación comprende entre 10 mg y 320 mg de la oxicodona clorhidrato.
- 30 7. Forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 6, que es una forma de dosificación oral de liberación sostenida que comprende partículas, comprendiendo las partículas entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 320 mg de la oxicodona clorhidrato, estando recubiertas pelicularmente dichas partículas con un material que permite la liberación de la oxicodona clorhidrato a una velocidad sostenida en un medio acuoso.
- 35 8. Forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 6, en la forma seleccionada del grupo compuesto por comprimidos, trociscos, losanges, polvos, gránulos, cápsulas duras, cápsulas blandas, micropartículas, comprimidos bucales, soluciones y suspensiones.
- 40 9. Forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que tiene menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 45 10. Forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el límite inferior de 14-hidroxicodeinona es 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0,5 ppm ó 0,25 ppm.
- 50 11. Forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que se puede obtener mediante un proceso que comprende las etapas de
 - (i) hacer reaccionar una composición de base de oxicodona que comprende 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona con ácido clorhídrico, con lo cual la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se deshidrata a 14-hidroxicodeinona durante la formación de la sal, y en condiciones reductoras para convertir la 14-hidroxicodeinona en oxicodona, proporcionando así una composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, y
 - (ii) incorporar la composición de oxicodona clorhidrato resultante de la etapa (i) en una forma de dosificación farmacéutica.
- 55 12. Forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 11, en la que, en el proceso, la composición de base de oxicodona que comprende 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se hace reaccionar con ácido clorhídrico en una cantidad mayor que 1,0 equivalente molar en comparación con la base libre de oxicodona.
- 60 13. Forma de dosificación farmacéutica de la reivindicación 11 ó 12, en la que, en el proceso, la reducción es una hidrogenación llevada a cabo con un catalizador y un dador de hidrógeno.
- 65 14. Forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en la que la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona es 8 α ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, y en la que por lo menos una parte de la 14-hidroxicodeinona se obtiene a partir de 8 α ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.
15. Forma de dosificación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para ser usada en el tratamiento del dolor.

FIGURA 1



Esquema de reacción del procedimiento usado para producir oxycodona HCl a partir de tebaína.

FIGURA 2



Deshidratación de 8α, 14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona

FIGURA 3

Típico Cromatograma de HPLC de la Solución de RTM

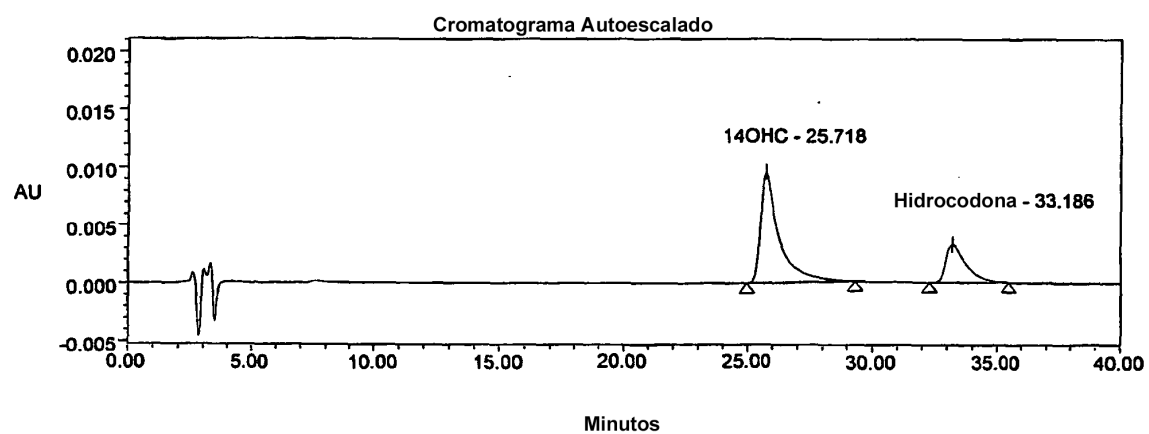


Figura 4

**Típico Cromatograma de HPLC de la Solución Patrón de Trabajo con
100 ppm de 14OHC**

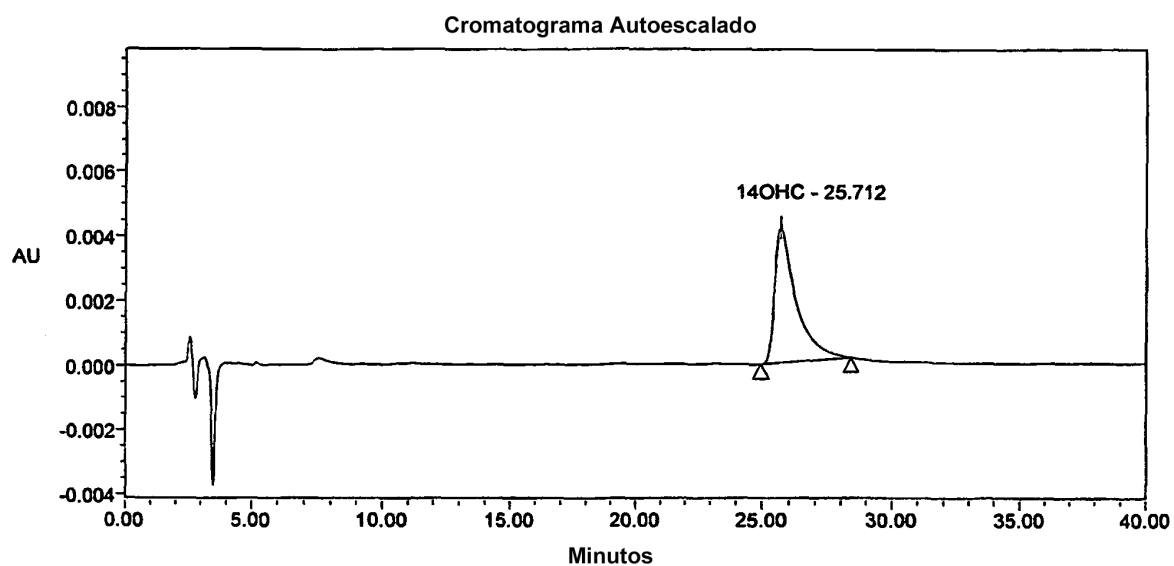


FIGURA 5

Típico cromatograma de HPLC de la solución de muestra que contiene Ingrediente Farmacéutico Activo de Oxycodona

