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

(11) **PI 0508758-9 B1**

BRPI0508758B1

(22) Data do Depósito: 30/03/2005

(45) Data de Concessão: 09/10/2018

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE CLORIDRATO DE OXICODONA APRESENTATANDO MENOS DO QUE100 PPM DE 14 - HIDROXICODEINONA, E SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO

(51) Int.Cl.: C07D 489/00; C07D 489/08

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2005 US 60/651,778, 13/08/2004 US 60/601,534, 18/10/2004 US 60/620,072, 30/03/2004 US 60/557,492, 31/01/2005 US 60/648,625

(73) Titular(es): EURO-CELTIQUE S.A.

(72) Inventor(es): ROBERT CHAPMAN; LONN S. RIDER; QI HONG; DONALD KYLE; ROBERT KUPPER

(85) Data do Início da Fase Nacional: 28/09/2006

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSIÇÃO DE CLORIDRATO DE OXICODONA APRESENTANDO MENOS DO QUE 100 PPM DE 14-HIDROXICODEINONA, E SEUS PROCESSOS DE PREPARAÇÃO".**

[001] Este pedido reivindica prioridade ao Pedido Provisório Norte-Americano Nº 60/651.778, depositado em 10 de fevereiro de 2005, Pedido Provisório Norte-Americano Nº 60/648.625, depositado em 31 de janeiro de 2005, Pedido Provisório Norte-Americano Nº 60/620.072, depositado em 18 de outubro de 2004, Pedido Provisório Norte-Americano Nº 60/601.534, depositado em 13 de agosto de 2004 e Pedido Provisório Norte-Americano Nº 60/557.492, depositado em 30 de março de 2004, todos aqui incorporados por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção se refere a um processo para redução da quantidade de 14-hidroxicodeinona em uma preparação de cloridrato de oxicodona.

HISTÓRICO DA INVENÇÃO

[003] A oxicodona é um analgésico opióide semi-sintético que exerce um efeito agonista em receptores opióides saturáveis específicos no SNC e em outros tecidos. Em humanos, a oxicodona pode produzir diversos efeitos, inclusive analgesia.

[004] A Purdue Pharma L.P atualmente comercializa a oxicodona de liberação controlada em formas farmacêuticas contendo 10, 20, 40 e 80 mg de cloridrato de oxicodona sob a denominação comercial OxyContin®.

[005] As Patentes Norte-Americanas Nºs 5.266.331; 5.508.042; 5.549.912; e 5.656.295 revelam formulações de oxicodona de liberação controlada.

[006] A tebaína, um composto derivado do ópio, embora não tenha uso clínico, é útil como material de partida em esquemas sintéti-

cos para a produção de oxicodona. Em outros esquemas, a codeína pode ser utilizada como o material de partida para a produção de oxicodona. A 14-hidroxicodeinona é o precursor imediato da oxicodona nesses esquemas.

[007] Métodos de produção da tebaína ou derivados do ópio substituídos por 14-hidroxi foram revelados, por exemplo, na Patente Norte-Americana Nº 3.894.026 e na Patente Norte-Americana Nº 4.045.440.

[008] A oxidação da codeína em codeinona, uma etapa inicial na síntese de derivados do ópio foi revelada na EP 0889045, na Patente Norte-Americana Nº 6.008.355 e na J. Am. Chem. Soc., 1051, 73, 4001 (Findlay).

[009] A reação da codeinona em 14-hidroxicodeinona foi revelada na Patente Norte-Americana Nº 6.008.355 e em Tetrahedron 55, 1999 (Coop and Rice).

[0010] A metilação da codeinona em tebaína foi descrita em Heterocycles, 1988, 49, 43-7 (Rice) e na EP0889045.

[0011] A Patente Norte-Americana Nº 6.177.567 descreve a hidrogenação da 14-hidroxicodeinona em oxicodona pela redução com difenilsilano e Pd(Ph3P)/ZnCl2 ou com hipofosfito de sódio com um catalisador de Pd/C em ácido acético aquoso.

[0012] Krabnig et al. em "Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone" Arch. Pharm. (1996), 329(6), (325-326) descreve a hidrogenação de uma solução de 14-hidroxicodeinona em ácido acético glacial com um catalisador de Pd-C a 30 psi sob as condições descritas.

[0013] Durante a oxidação da tebaína para proporcionar 14-hidroxicodeinona, diversos produtos superoxidados são formados, incluindo a 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona. Na produção de oxicodona de base livre a partir da 14-hidroxicodeinona, a 8,14-diidroxi-7,8-

diidrocodeinona é carreada através do processo. Durante a conversão da oxicodona de base livre em cloridrato de oxicodona, a impureza sofre desidratação catalisada por ácido e é convertida em 14-hidroxicodeinona. Assim, a 14-hidroxicodeinona está presente na composição final de cloridrato de oxicodona. O cloridrato de oxicodona API (princípio farmacêutico ativo) encontra-se disponível a partir de diversos fabricantes, por exemplo, Johnson Matthey e Mallinckrodt. O cloridrato de oxicodona API atualmente disponível no comércio e o cloridrato de oxicodona preparado por procedimentos conhecidos, têm um nível de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm.

[0014] Há uma necessidade contínua na técnica de prover uma composição de cloridrato de oxicodona que contenha quantidades reduzidas de 14-hidroxicodeinona em comparação às composições conhecidas na técnica.

[0015] Todas as referências aqui citadas são incorporadas, na íntegra, por referência para todos os fins.

OBJETIVOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0016] É um objetivo de determinadas configurações da presente invenção prover um processo para redução da 14-hidroxicodeinona em uma composição de cloridrato de oxicodona até uma quantidade inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0017] É um objetivo de determinadas configurações da presente invenção prover um processo para reagir uma composição base de oxicodona com ácido clorídrico sob condições para produzir uma composição de cloridrato de oxicodona tendo uma quantidade de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0018] É um outro objetivo de determinadas configurações da pre-

sente invenção, prover uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0019] É um outro objetivo de determinadas configurações da presente invenção, prover um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm reagindo uma composição base de oxicodona com ácido clorídrico sob condições adequadas para promover a desidratação de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em 14-hidroxicodeinona durante a formação do sal e sob condições de redução, de modo a converter a 14-hidroxicodeinona em oxicodona.

[0020] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, compreendendo a reação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm sob condições que reduzem a quantidade de 14-hidroxicodeinona até um nível inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0021] Em determinadas configurações, a invenção se refere a uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0022] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, compreendendo submeter uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm, à hidroge-

nação até que a quantidade de 14-hidroxicodeinona na composição seja reduzida até uma quantidade inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0023] Em determinadas configurações aqui reveladas, a composição de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, pode ser subseqüentemente hidrogenada até reduzir ainda mais a quantidade de 14-hidroxicodeinona, por exemplo, de aproximadamente 15 ppm para aproximadamente 10 ppm ou menos.

[0024] Em uma configuração, onde o material de partida é uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo 14-hidroxicodeinona em uma quantidade de 100 ppm ou mais, a composição final de cloridrato de oxicodona tem um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm. Em outra configuração, onde o material de partida é uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo 14-hidroxicodeinona em uma quantidade entre 15 ppm e 25 ppm, a composição final de cloridrato de oxicodona tem um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm. Em outra configuração, onde o material de partida é uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo 14-hidroxicodeinona em uma quantidade entre 10 ppm e 25 ppm, a composição final de cloridrato de oxicodona tem um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0025] Em determinadas configurações da presente invenção, o processo para a preparação da composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, compreende a hidrogenação do material de partida sob refluxo. Em determinadas configurações, o processo compreende ainda a recuperação da com-

posição de cloridrato de oxicodona resultante tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.

[0026] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, compreendendo a hidrogenação sob refluxo, uma composição de partida de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm em um solvente adequado por um tempo suficiente para produzir uma composição de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm; e recuperação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm por cristalização e extração do solvente (por exemplo, por filtração).

[0027] Em determinadas configurações, a composição de cloridrato de oxicodona da presente invenção tem um limite inferior de 0,25 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm ou 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0028] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a reação, em um solvente adequado, de uma composição base de oxicodona com ácido clorídrico em uma quantidade superior a 1,0 molar equivalente em comparação a uma composição base de oxicodona, sendo a etapa de reação realizada sob condições de redução, para formar uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm.

[0029] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, compreen-

dendo a hidrogenação de uma composição de 14-hidroxicodeinona para obter uma composição de oxicodona de base livre; conversão da composição de oxicodona de base livre em cloridrato de oxicodona; e hidrogenação do cloridrato de oxicodona para obter uma composição de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0030] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, compreendendo a hidrogenação da composição de 14-hidroxicodeinona para obter uma composição de oxicodona de base livre; conversão da composição de oxicodona de base livre em cloridrato de oxicodona; isolamento do cloridrato de oxicodona; e hidrogenação do cloridrato de oxicodona para obter uma composição de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0031] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona compreendendo a oxidação de uma composição de tebaína para formar a composição de 14-hidroxicodeinona, sendo a oxidação realizada em um pH adequado para minimizar ou eliminar a produção de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona na composição de 14-hidroxicodeinona; hidrogenação da composição de 14-hidroxicodeinona para formar uma composição base de oxicodona; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0032] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de 14-hidroxicodeinona, compreendendo a oxidação de uma composição de tebaína para formar a composição de 14-hidroxicodeinona, sendo a oxidação realizada em um pH adequado para minimizar ou eliminar a produção de 8,14-diidroxi-7,8-

diidrocodeinona na composição de 14-hidroxicodeinona;

[0033] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a reação de uma composição base de oxicodona com um ácido, tendo um pH mais elevado que o ácido clorídrico, para formar um sal de adição de ácido correspondente da oxicodona, e conversão do sal de adição de ácido da oxicodona em cloridrato de oxicodona.

[0034] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo o contato de uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona com uma substância que preferencialmente remove a 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em comparação à oxicodona base; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0035] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo submeter uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona, à separação cromatográfica para preferencialmente remover a 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em comparação à oxicodona base; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0036] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxi-

codona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a reação, em um solvente adequado, de uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona, com resina de poliestireno contendo boro; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0037] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a reação, em um solvente adequado, de uma composição base de oxicodona com resina de poliestireno contendo boro; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona.

[0038] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em um solvente para formar uma solução; e secagem por aspersão da solução para gerar a composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm.

[0039] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em um solvente para formar uma solução; e liofilização da solução para gerar a composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade

inferior a 25 ppm.

[0040] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona em um solvente para formar uma solução; e secagem por aspersão da solução para gerar cloridrato de oxicodona.

[0041] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona em um solvente para formar uma solução; e liofilização da solução para gerar cloridrato de oxicodona. O termo "a granel" significa uma quantidade de material de pelo menos 1 kg. Em determinadas configurações, a quantidade pode variar de aproximadamente 10 kg até aproximadamente 1000 kg ou de aproximadamente 10 kg até aproximadamente 500 kg. Em determinadas configurações, a quantidade varia de aproximadamente 20 kg até aproximadamente 100 kg; aproximadamente 20 kg ou aproximadamente 50 kg. Uma composição a granel de cloridrato de oxicodona pode ser embalada, por exemplo, em uma embalagem farmaceuticamente aceitável, por exemplo, caixas corrugadas (feitas de, por exemplo, plástico e/ou papel); em tambores (feitos de, por exemplo, um material metálico ou composto metálico); ou em sacos de tecido entrelaçado geralmente denominados recipientes intermediários flexíveis granel (FIBCs). Cada um desses tipos utiliza diversas configurações de revestimentos, geralmente feitos de polietileno ou polipropileno, que se adaptam à caixa corrugada, tambor ou nos recipientes FIBC para impedir a contaminação do produto transportado. Preferencialmente, esses tipos de embalagem utilizam recipientes configurados para ser sustentados e transportados em *pallets*.

[0042] O termo "ppm" conforme aqui utilizado significa "partes por milhão". Conforme utilizado para se referir à 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por milhão de 14-hidroxicodeinona em uma determinada amostra.

[0043] O termo 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona inclui tanto 8α,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona; ou 8ß,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona ou pode incluir uma mistura de ambos os compostos.

[0044] A preparação de cloridrato de oxicodona pode ser, por exemplo, um princípio farmacêutico ativo (API) de oxicodona, por exemplo, cloridrato de oxicodona U.S.P., combinado ou não com um ou mais princípios diferentes. Por exemplo, a preparação de oxicodona pode ser uma forma farmacêutica final ou uma preparação intermediária para uma forma farmacêutica final, que pode ser testada quanto à presença de 14-hidroxicodeinona e/ou codeinona, por exemplo, para fins de garantia da qualidade. Preferencialmente, a preparação de cloridrato de oxicodona é cloridrato de oxicodona API e contém pelo menos 95% de cloridrato de oxicodona, pelo menos 98% de cloridrato de oxicodona, pelo menos 99% de cloridrato de oxicodona ou pelo menos 99,9% de cloridrato de oxicodona.

[0045] O método de detecção da presença de 14-hidroxicodeinona em uma preparação de oxicodona pode ser realizado de acordo com o Pedido Provisório Norte-Americano Número de Série 60/557.502 (comumente designado), intitulado "Métodos para Detectar 14-Hidroxicodeinona" depositado em 29 de março de 2004 e de acordo com o Pedido Provisório Norte-Americano intitulado "Métodos para Detectar 14-Hidroxicodeinona" depositado em 31 de janeiro de 2005.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0046] A Figura 1 é um esquema de uma reação de tebaína em cloridrato de oxicodona, incluindo a oxidação da tebaína em 14-hidroxicodeinona e a impureza da 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona.

[0047] A Figura 2 é um esquema da desidratação da 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em 14-hidroxicodeinona.

[0048] A Figura 3 ilustra uma separação da solução de teste de adequação do sistema do Exemplo 4.

[0049] A Figura 4 ilustra um cromatograma de HPLC da Solução Padrão de Trabalho 14OHC 100 PPM do Exemplo 4.

[0050] A Figura 5 ilustra um típico cromatograma de HPLC da Solução de Amostra de Oxicodona API do Exemplo 4.

DESCRIÇÃO DETALHADA

[0051] Em determinadas configurações, a invenção se refere a um processo para redução da quantidade de 14-hidroxicodeinona em uma composição de cloridrato de oxicodona (por exemplo, cloridrato de oxicodona API) e à composição de cloridrato de oxicodona resultante tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm recuperada daquele processo. Em determinadas configurações, a presente invenção se refere a um processo para redução da quantidade de 14-hidroxicodeinona em uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a reação de uma composição de cloridrato de oxicodona com uma quantidade cataliticamente efetiva de um composto de metal de transição e um gás compreendendo hidrogênio, a uma temperatura e por um período suficiente para reduzir o teor de 14-hidroxicodeinona até um nível onde a composição de cloridrato de oxicodona resultante compreende 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm.

[0052] O processo da presente invenção também pode resultar na redução de outras cetonas alfa, beta, insaturadas nas composições de oxicodona, além da 14-hidroxicodeinona, por exemplo, codeinona.

[0053] De acordo com determinadas configurações da presente invenção, uma composição de cloridrato de oxicodona (por exemplo,

cloridrato de oxicodona API) e um solvente, são alimentados em um equipamento de reação. A composição é então hidrogenada sob condições adequadas por um período suficiente; o catalisador é retirado do solvente; e uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, é isolada e retirada, por exemplo, por cristalização e filtração.

[0054] A hidrogenação da 14-hidroxicodeinona nos processos da presente invenção pode ser realizada utilizando, por exemplo, hidrogenação catalítica pressurizada ou hidrogenação de transferência catalítica em um ácido adequado, por exemplo, ácido acético. Uma reação de hidrogenação em particular emprega gás hidrogênio ou $NaHPO_2$ com um catalisador de paládio-carbono. Em determinadas configurações, um doador de hidrogênio para uso na hidrogenação da 14-hidroxicodeinona pode ser selecionado a partir do hidrogênio, álcoois primários e secundários, aminas primárias e secundárias, ácidos carboxílicos e seus ésteres e sais de amina, hidrocarbonetos facilmente desidrogenados (por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos substituídos por alquila inferior, tais como etilbenzeno, dietilbenzeno, isopropilbenzeno, diisopropilbenzeno, o-etiltolueno, m-etiltolueno, p-etiltolueno, o-isopropiltolueno, m-isopropiltolueno, p-isopropiltolueno, etilnaftaleno, propilnaftaleno, isopropilnaftaleno e dietilnaftaleno; parafinas, tais como etano, propano, n-butano, isobutano, n-pentano, isopentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano, n-decano, e seus isômeros de cadeia ramificada; cicloparafinas, tais como ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclopentano, metilciclohexano e etilciclopentano; olefinas, tais como etileno, propileno, 1-buteno, 2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno e seus derivados de cadeia ramificada), agentes de redução limpos (por exemplo, hidretos de organotina suportados por polímero) e quaisquer combinações adequadas destes. Em determinadas configurações, a hidrogenação pode ser

realizada conforme relevado no Pedido Provisório Norte-Americano Nº 60/477.968, depositado em 12 de junho de 2003, intitulado "Hidrogenação de Opióides Sem Alimentação de Gás Hidrogênio".

[0055] Em determinadas configurações, a hidrogenação é realizada a uma pressão de aproximadamente 5 PSIG até aproximadamente 200 PSIG ou de aproximadamente 40 PSIG até aproximadamente 60 PSIG. Em determinadas configurações, a hidrogenação é realizada a uma temperatura de aproximadamente 20°C até aproximadamente 100°C ou de aproximadamente 40°C até aproximadamente 85°C.

[0056] Em determinadas configurações, a hidrogenação é realizada a um pH inferior a 5, inferior a 3 ou inferior a 1, por exemplo, aproximadamente 0,5.

[0057] Em determinadas configurações da presente invenção, a 14-hidroxicodeinona é convertida em oxicodona por hidrogenação utilizando difenilsilano e $Pd(Ph_3P)/ZnCl_2$ e hipofosfito de sódio com um catalisador de Pd/C em ácido orgânico aquoso; ou hidrogenação de transferência catalítica de Pd/C.

[0058] O tempo total de reação da reação de hidrogenação é suficiente para reduzir o teor da 14-hidroxicodeinona até um nível inferior a 25 ppm, inferior a aproximadamente 15 ppm, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproximadamente 5 ppm. O tempo real de reação pode variar dependendo da temperatura e eficiência do sistema de hidrogenação. Dependendo das condições de hidrogenação (por exemplo, temperatura e pressão), o tempo total de reação para atingir a redução desejada na 14-hidroxicodeinona pode ser, por exemplo, de aproximadamente 10 minutos até aproximadamente 36 horas. A hidrogenação da 14-hidroxicodeinona pode ser realizada na presença de um catalisador de metal nobre. Em determinadas configurações, catalisadores adequados podem ser selecionados a partir de cobalto de Raney, níquel de Raney, paládio em carbono, platina em

carbono, paládio em alumina, óxido de platina, rutênio em alumina, ródio em alumina ou ródio em carbono, entre outros. Um catalisador em particular para essa redução é paládio a 5% em carbono. A quantidade de catalisador de paládio em carbono pode ser de aproximadamente 0,05% p/p até aproximadamente 50% p/p, ou de aproximadamente 0,5% p/p até aproximadamente 5%, em relação à composição tratada.

[0059] A reação pode ser realizada em um solvente, por exemplo, água; um álcool (por exemplo, isopropanol, metanol ou etanol); tetrahidrofurano; um hidrocarboneto aromático (por exemplo, benzeno); um éter (por exemplo, dioxano); um éster de um ácido alcanóico inferior (por exemplo, acetato de metila ou acetato de etila); uma amida (por exemplo, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetomida, ou outras amidas de ácido graxo inferior substituídas por N-alquila); N-metilpirrolidona; formilmorfolina; β-metoxipropionitrila; um ácido carboxílico (por exemplo, ácido fórmico, acético, propiônico ou outro ácido alcanóico inferior) ou uma mistura adequada de quaisquer dois ou mais dos solventes acima mencionados. Uma combinação de cosolvente em particular é isopropanol/água.

[0060] Em determinadas configurações, o solvente é tipicamente misturado com a composição contendo 14-hidroxicodeinona (por exemplo, uma composição de oxicodona) antes da hidrogenação.

[0061] Em determinadas configurações, a invenção se refere à conversão de uma composição de oxicodona de base livre (com um componente de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona) em cloridrato de oxicodona. Durante as reações de formação de sal conhecidas na técnica, o componente de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona é convertido em 14-hidroxicodeinona por desidratação catalisada por ácido. Assim, a 14-hidroxicodeinona aumenta no produto final. Com a presente invenção, isso pode ser reduzido pelo excesso da quantidade de ácido clo-

rídrico na formação do sal para promover a reação de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em 14-hidroxicodeinona e provendo condições de redução suficientes para que a 14-hidroxicodeinona seja prontamente convertida em oxicodona. Nessa configuração, a quantidade de ácido clorídrico é uma quantidade superior a 1 molar equivalente em comparação com a oxicodona de base livre. Em determinadas configurações, a quantidade molar equivalente de ácido clorídrico pode ser superior a aproximadamente 1,2 molar equivalente ou superior a aproximadamente 1,4 molar equivalente. Em determinadas configurações, a quantidade de ácido clorídrico pode ser de aproximadamente 1,5 molar equivalente. As condições de redução suficientes para converter a 14-hidroxicodeinona em oxicodona podem ser providas, por exemplo, por um catalisador com um doador de hidrogênio.

[0062] Além disso, durante a formação do sal, a velocidade de desidratação da 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em 14-hidroxicodeinona é reduzida conforme o pH da solução aumenta. Portanto, em determinadas configurações, o pH da solução pode ser ajustado em um valor de aproximadamente 1,5 até aproximadamente 2,5, preferencialmente até aproximadamente 1,8, (por exemplo, de um pH inferior a 1) com um agente básico adequado, por exemplo, hidróxido de sódio. Isso reduz ainda mais a formação de 14-hidroxicodeinona a partir da 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona durante a cristalização. Preferencialmente, o pH é ajustado depois da etapa de hidrogenação e antes da remoção do catalisador e isolamento da oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.

[0063] Em determinadas configurações, pode ser necessário realizar o processo da presente invenção ou uma ou mais etapas relevantes no processo da presente invenção, mais que uma vez a fim de reduzir a quantidade de 14-hidroxicodeinona até um nível desejado, por exemplo, inferior a aproximadamente 10 ppm ou inferior a aproxima-

damente 5 ppm.

[0064] Em determinadas configurações da presente invenção, as composições de cloridrato de oxicodona podem ser preparadas por determinados processos alternativos. Esses processos alternativos resultam preferencialmente em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm. Um deles é um processo alternativo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, compreendendo a oxidação de uma composição de tebaína para formar a composição de 14-hidroxicodeinona, sendo a oxidação realizada em um pH adequado para minimizar ou eliminar a produção de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona na composição de 14-hidroxicodeinona; hidrogenação da composição de 14-hidroxicodeinona para formar uma composição base de oxicodona; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0065] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de 14-hidroxicodeinona compreendendo a oxidação de uma composição de tebaína para formar uma composição de 14-hidroxicodeinona, sendo a oxidação realizada em um pH adequado para minimizar ou eliminar a produção de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona na composição de 14-hidroxicodeinona.

[0066] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a reação de uma composição base de oxicodona com um ácido, tendo um pH mais elevado que o ácido clorídrico, para formar o sal de adição de ácido correspondente da oxicodona, e conversão do sal de adição de ácido da oxicodona em cloridrato de oxicodona. Nessa configuração, o ácido pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em

ácido tartárico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e misturas destes.

[0067] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo o contato de uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona com uma substância que preferencialmente remove a 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em comparação à oxicodona base; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Em configurações preferidas, a substância de contato pode ser um gel. Em outras configurações, o contato pode compreender a passagem de uma solução compreendendo a composição base de oxicodona através da substância ou pode compreender a formação de uma massa fluida com uma composição base de oxicodona e o gel.

[0068] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo submeter uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona, à separação cromatográfica para preferencialmente remover a 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em comparação à oxicodona base; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Em configurações preferidas, a separação cromatográfica é um leito móvel simulado.

[0069] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo o contato de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo

uma quantidade de 14-hidroxicodeinona com uma substância que preferencialmente remove a 14-hidroxicodeinona em comparação com o cloridrato de oxicodona; e recuperação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Em configurações preferidas, a substância de contato pode ser um gel. Em outras configurações, o contato pode compreender a passagem de uma solução compreendendo a composição de cloridrato de oxicodona através da substância ou pode compreender a formação de uma massa fluida com a composição de cloridrato de oxicodona e o gel.

[0070] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo submeter uma composição de cloridrato de oxicodona, tendo uma quantidade de 14-hidroxicodeinona, à separação cromatográfica para preferencialmente remover a 14-hidroxicodeinona em comparação com o cloridrato de oxicodona; e recuperação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Em configurações preferidas, a separação cromatográfica é um leito móvel simulado.

[0071] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a reação, em um solvente adequado, de uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona, com resina de poliestireno contendo boro; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona tendo menos que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Preferencialmente, a reação é realizada a uma temperatura abaixo de aproximadamente 20°C.

[0072] Outro processo alternativo é um processo para a prepara-

ção de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a reação, em um solvente adequado, de uma composição base de oxicodona com resina de poliestireno contendo boro; e conversão de uma composição base de oxicodona em uma composição de cloridrato de oxicodona. Preferencialmente, a reação é realizada a uma temperatura abaixo de aproximadamente 20ºC.

[0073] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em um solvente para formar uma solução; e secagem por aspersão da solução para gerar a composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm.

[0074] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona tendo uma quantidade de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona em um solvente para formar uma solução; e liofilização da solução para gerar a composição de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona em uma quantidade inferior a 25 ppm.

[0075] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona em um solvente para formar uma solução; e secagem por aspersão da solução para gerar cloridrato de oxicodona.

[0076] Outro processo alternativo é um processo para a preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a combinação de ácido clorídrico e uma composição base de oxicodona

em um solvente para formar uma solução; e liofilização da solução para gerar cloridrato de oxicodona.

OUTRAS CONFIGURAÇÕES

[0077] O cloridrato de oxicodona, tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, pode ser incorporado nas formas farmacêuticas, por exemplo, por misturas do cloridrato de oxicodona, tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, com excipientes convencionais, por exemplo, veículos orgânicos ou inorgânicos farmaceuticamente aceitáveis. Para formulações orais, as formas farmacêuticas podem prover a liberação controlada do princípio ativo. Os veículos adequados farmaceuticamente aceitáveis incluem, sem limitação, álcoois, goma arábica, óleos vegetais, álcoois benzílicos, polietilenoglicóis, gelato, carboidratos, tais como, lactose, amilose ou amido, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, óleo de perfume, monoglicerídeos e diglicerídeos de ácido graxo, ésteres de ácido graxo de pentaeritritol, hidroximetilcelulose, polivinilpirrolidona, etc. As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, por exemplo, lubrificantes, desintegrantes, preservativos, estabilizantes, agentes umectantes, emulsificantes, sais para influenciar tampões de pressão osmótica, corantes, aromatizantes e/ou substâncias aromáticas e similares. As composições destinadas ao uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica e essas composições podem conter um ou mais agentes selecionados a partir do grupo consistindo em excipientes inertes atóxicos farmaceuticamente aceitáveis que são adequados para a fabricação de comprimidos. Esses excipientes incluem, por exemplo, um diluente inerte, tal como lactose; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho; agentes ligantes, por exemplo, amido; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio. Os comprimidos podem ser não re-

vestidos ou podem ser revestidos utilizando técnicas conhecidas para fins estéticos ou para retardar a liberação dos princípios ativos. As formulações para uso oral também podem ser fornecidas como cápsulas de gelatina dura onde o princípio ativo é misturado com um diluente inerte. As formas farmacêuticas orais da presente invenção podem estar na forma de comprimidos (liberação controlada e/ou liberação imediata), tabletes, pastilhas, pós ou grânulos, cápsulas duras ou moles, micropartículas (por exemplo, microcápsulas, microesferas e similares), comprimidos orais, supositórios, soluções, suspensões, etc.

[0078] Em determinadas configurações, a presente invenção provê um método de tratamento da dor pela administração, a um paciente humano, das formas farmacêuticas aqui descritas.

[0079] Quando a forma farmacêutica for oral, a forma farmacêutica da presente invenção contém de aproximadamente 10 mg até aproximadamente 320 mg de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. As dosagens particularmente preferidas para administração duas vezes ao dia são de aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg ou aproximadamente 160 mg. As dosagens particularmente preferidas para administração uma vez ao dia são de aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 160 mg ou aproximadamente 320 mg. O cloridrato de oxicodona, tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, também pode ser formulado com excipientes adequados farmaceuticamente aceitáveis para prover a liberação controlada do cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-

hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. Essas formulações podem ser preparadas de acordo com as Patentes Norte-Americanas Nºs 5.266.331; 5.508.042; 5.549.912; e 5.656.295.

[0080] O cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm pode ser formulado como uma formulação oral de liberação controlada em qualquer comprimido adequado, comprimido revestido ou formulação multiparticulada conhecida dos técnicos no assunto. A forma farmacêutica de liberação controlada pode incluir um material de liberação controlada que é incorporado em uma matriz com a oxicodona ou seu sal.

[0081] A forma farmacêutica de liberação controlada pode opcionalmente compreender partículas contendo oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. Em determinadas configurações, as partículas possuem um diâmetro de aproximadamente 0,1 mm até aproximadamente 2,5 mm, preferencialmente de aproximadamente 0,5 mm até aproximadamente 2 mm. Preferencialmente, as partículas são revestidas com um material que permite a liberação do princípio ativo a uma velocidade controlada em um meio aquoso. O revestimento é selecionado de modo a atingir, em combinação com as outras propriedades informadas, as propriedades desejadas de liberação. As formulações de revestimento de liberação controlada da presente invenção devem ser preferencialmente capazes de produzir um filme forte e contínuo que seja liso e esteticamente adequado, capaz de suportar pigmentos e outros aditivos de revestimento atóxicos, inertes e isentos de verniz.

GRÂNULOS REVESTIDOS

[0082] Em determinadas configurações da presente invenção, um material hidrofóbico é utilizado para revestir os grânulos farmacêuticos inertes, por exemplo, grânulos *nu pariel* 18/20 e diversos grânulos sólidos de liberação controlada resultantes podem ser posteriormente

colocados em uma cápsula de gelatina em uma quantidade suficiente para prover uma dose eficaz de liberação controlada quando ingerida e em contato com um fluido, por exemplo, fluido gástrico ou meios de dissolução.

[0083] As formulações em grânulos de liberação controlada da presente invenção liberam lentamente o princípio ativo da presente invenção, por exemplo, quando ingeridos e expostos aos fluidos gástricos e então aos fluidos intestinais. O perfil de liberação controlada das formulações da invenção pode ser alterado, por exemplo, variando-se a quantidade de revestimento protetor com o material hidrofóbico, alterando-se a forma que um plastificante é adicionado ao material hidrofóbico, variando-se a quantidade de plastificante em relação ao material hidrofóbico, incluindo-se outros princípios ou excipientes, alterando-se o método de fabricação, etc. O perfil de dissolução do produto final também pode ser modificado, por exemplo, aumentando-se ou reduzindo-se a espessura do revestimento de retardo.

[0084] Esferas ou grânulos revestidos com o(s) agente(s) da presente invenção são preparados, por exemplo, dissolvendo-se o(s) agente(s) em água e então aspergindo a solução em um substrato, por exemplo, grânulos *nu pariel* 18/20, utilizando um inserto Wuster. Opcionalmente, outros princípios também são adicionados antes do revestimento dos grânulos para auxiliar a ligação do princípio ativo aos grânulos e/ou para coloração da solução, etc. Por exemplo, um produto que inclui hidroxipropilmetilcelulose, etc. com ou sem corante (por exemplo, Opadry®, comercialmente disponível pela Colorcon, Inc.) pode ser adicionado à solução e à solução misturada (por exemplo, por aproximadamente 1 hora) antes da sua aplicação aos grânulos. O substrato revestido resultante, neste exemplo, os grânulos, pode então receber um revestimento extra opcional de um agente de barreira para separar o(s) princípio(s) ativo(s) do revestimento hidrofóbico de libera-

ção controlada. Um exemplo de um agente de barreira adequado é aquele que compreende hidroxipropilmetilcelulose. No entanto, qualquer formador de filme conhecido na técnica pode ser usado. É preferido que o agente de barreira não afete a velocidade de dissolução do produto final.

[0085] Os grânulos podem então receber um revestimento adicional de uma dispersão aquosa do material hidrofóbico. A dispersão aquosa de material hidrofóbico preferencialmente inclui ainda uma quantidade efetiva de plastificante, por exemplo, trietil citrato. Dispersões aquosas pré-formuladas de etilcelulose, por exemplo, Aquacoat® ou Surelease®, podem ser utilizadas. Se a Surelease® for utilizada, não é necessário adicionar separadamente um plastificante. Alternativamente, dispersões aquosas pré-formuladas de polímeros acrílicos, por exemplo, Eudragit®, podem ser utilizadas.

[0086] As soluções de revestimento da presente invenção contêm preferencialmente, além do formador de filme, do plastificante e do sistema de solvente (por exemplo, água), um corante para prover boa aparência estética e diferenciação do produto. O corante pode ser alternativamente adicionado à solução do agente terapeuticamente ativo ou ainda à dispersão aquosa do material hidrofóbico. Por exemplo, o corante pode ser adicionado ao Aquacoat® utilizando-se dispersões de corante à base de álcool ou propilenoglicol, vernizes de alumínio triturado e opacificantes, por exemplo, dióxido de titânio, adicionando-se o corante com cisalhamento à solução polimérica solúvel em água e então usando baixo cisalhamento do Aquacoat® plastificado. Alternativamente, qualquer método adequado para prover coloração às formulações da presente invenção pode ser utilizado. Os princípios adequados para prover coloração à formulação, quando uma dispersão aquosa de um polímero acrílico é utilizada, incluem dióxido de titânio e pigmentos corantes, por exemplo, pigmentos de óxido de ferro. A incorpo-

ração de pigmentos pode, no entanto, aumentar o efeito de retardo do revestimento.

[0087] O material hidrofóbico plastificado pode ser aplicado ao substrato, que compreende o(s) agente(s), por aspersão utilizando qualquer equipamento de aspersão adequado conhecido na técnica. Em um método preferido, é utilizado um sistema de leito fluidizado Wurster no qual um jato de ar, injetado de baixo para cima, fluidiza o material do núcleo e realiza a secagem enquanto o revestimento de polímero acrílico é aspergido. Pode ser aplicada uma quantidade suficiente do material hidrofóbico para obter uma liberação controlada predeterminada do(s) agente(s) quando o substrato revestido é exposto a soluções aquosas, por exemplo, fluido gástrico. Após o revestimento com o material hidrofóbico, um outro revestimento protetor de um formador de filme, por exemplo, Opadry®, é opcionalmente aplicado aos grânulos. Se provido, esse revestimento protetor serve para substancialmente reduzir a aglomeração dos grânulos.

[0088] A liberação do(s) agente(s) a partir da formulação de liberação controlada da presente invenção pode ser ainda influenciada, ou seja, ajustada a uma velocidade desejada, pela adição de um ou mais agentes de modificação de liberação ou provendo uma ou mais passagens através do revestimento. A razão entre material hidrofóbico e material solúvel em água é determinada, entre outros fatores, pela velocidade de liberação necessária e as características de solubilidade dos materiais selecionados.

[0089] Os agentes de modificação de liberação que funcionam como formadores de poro podem ser orgânicos ou inorgânicos e incluem materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou lixiviados do revestimento em um ambiente de uso. Os formadores de poro podem compreender um ou mais materiais hidrofílicos, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose.

[0090] Os revestimentos de liberação controlada da presente invenção também podem incluir agentes de promoção da erosão, por exemplo, amido e gomas.

[0091] Os revestimentos de liberação controlada da presente invenção também podem incluir materiais úteis na fabricação de lamina microporosa no ambiente de uso, por exemplo, policarbonatos contendo poliésteres lineares de ácido carbônico nos quais os grupos carbonato ocorrem novamente na cadeia polimérica.

[0092] O agente de modificação de liberação também pode compreender um polímero semipermeável.

[0093] Em determinadas configurações preferidas, o agente de modificação de liberação é selecionado a partir de hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearatos metálicos e misturas de qualquer um destes.

[0094] Os revestimentos de liberação controlada da presente invenção também podem incluir um meio de saída compreendendo pelo menos uma passagem, orifício ou similar. A passagem pode ser formada por métodos como aqueles revelados nas Patentes Norte-Americanas N^{os} 3.845.770; 3.916.8989; 4.063.064; e 4.088.864.

FORMULAÇÕES EM MATRIZ

[0095] Em outras configurações da presente invenção, a formulação de liberação controlada é obtida por uma matriz tendo opcionalmente um revestimento de liberação controlada conforme aqui definido. Os materiais adequados para inclusão em um matriz de liberação controlada podem depender do método utilizado para formar a matriz.

[0096] Por exemplo, uma matriz além do cloridrato de oxicodona, tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, pode incluir:

[0097] Materiais hidrofílicos e/ou hidrofóbicos, por exemplo, gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas, materiais derivados de proteína; a lista não tem o objetivo de ser exclusiva e qualquer material

hidrofóbico ou hidrofílico farmaceuticamente aceitável capaz de conferir liberação controlada do(s) agente(s) e que funde (ou amolece até o ponto necessário para extrusão) podem ser utilizados de acordo com a presente invenção.

[0098] Hidrocarbonetos digestíveis de cadeia longa (C_8-C_{50}, especialmente C_{12}-C_{40}) substituídos ou não substituídos, por exemplo, ácidos graxos, álcoois graxos, ésteres de glicerila de ácidos graxos, óleos minerais e vegetais e ceras e álcool estearílico; e polialquilenoglicóis.

[0099] Desses polímeros, polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSPO – os éteres de celulose, especialmente hidroxialquilceluloses e carboxialquilceluloses, são preferidos. A forma farmacêutica oral pode conter entre 1% e 80% (em peso) de pelo menos um material hidrofóbico ou hidrofílico.

[00100] Quando o material hidrofóbico é um hidrocarboneto, o hidrocarboneto tem preferencialmente um ponto de fusão entre 25º e 90ºC. Dos materiais de hidrocarboneto de cadeia longa, os álcoois graxos (alifáticos) são preferidos. A forma farmacêutica oral pode conter até 60% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto digestível de cadeia longa.

[00101] Preferencialmente, a forma farmacêutica oral contém até 60% (em peso) de pelo menos um polialquilenoglicol.

[00102] O material hidrofóbico é preferencialmente selecionado a partir do grupo consistindo em alquilceluloses, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico e goma-laca, zeína, óleo de mamona hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado ou misturas destes. Em determinadas configurações preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico é um polímero acrílico farmaceuticamente aceitável, incluindo, sem limitação, copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, metacrilato de metila, copolímeros de metacrilato de metila, metacrilatos de etoxietila, metacrilato de cianoetila, copolímero de metacrilato

de aminoalquila, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metila), ácido poli(metacrílico)(anidrido), polimetacrilato, poliacrilamida, anidrido de ácido poli(metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidila. Em outras configurações, o material hidrofóbico é selecionado a partir de materiais tais como hidroxialquilceluloses, por exemplo, hidroxipropil-metilcelulose e misturas destes.

[00103] Os materiais hidrofóbicos preferidos são insolúveis em água com tendências hidrofílicas e/ou hidrofóbicas mais ou menos pronunciadas. Preferencialmente, os materiais hidrofóbicos úteis na invenção têm um ponto de fusão de aproximadamente 2530ºC até aproximadamente 200ºC, preferencialmente de aproximadamente 45ºC até aproximadamente 90ºC. Especificamente, o material hidrofóbico pode compreender ceras naturais ou sintéticas, álcoois graxos (por exemplo, laurílico, miristílico, estearílico, cetílico ou preferencialmente álcool cetoestearílico), ácidos graxos, incluindo, sem limitação, ésteres de ácido graxo, glicerídeos de ácido graxo (mono-, di- e triglicerídeos), gorduras hidrogenadas, hidrocarbonetos, ceras normais, ácido esteárico, álcool estearílico e materiais hidrofóbicos e hidrofílicos tendo espinhas dorsais (*backbones*) de hidrocarboneto. As ceras adequadas incluem, por exemplo, cera de abelha, glicocera, cera de mamona e cera de carnaúba. Para os fins da presente invenção, uma substância semelhante à cera é definida como qualquer material que seja normalmente sólido em temperatura ambiente e tenha um ponto de fusão de aproximadamente 25ºC até aproximadamente 100ºC.

[00104] Os materiais hidrofóbicos adequados que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção incluem hidrocarbonetos digestíveis de cadeia longa (C_8-C_{50}, especialmente C_{12}-C_{40}) substituídos ou não substituídos, por exemplo, ácidos graxos, álcoois graxos, ésteres de glicerila de ácidos graxos, óleos minerais e vegetais e ceras

naturais e sintéticas. Os hidrocarbonetos tendo um ponto de fusão entre 25ºC e 90ºC são preferidos. Dos materiais de hidrocarboneto de cadeia longa, os álcoois graxos (alifáticos) são preferidos em determinadas configurações. A forma farmacêutica oral pode conter até 60% (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto digestível de cadeia longa.

[00105] Preferencialmente, uma combinação de dois ou mais materiais hidrofóbicos são incluídos nas formulações de matriz. Se um material hidrofóbico adicional for incluído, este é preferencialmente selecionado a partir de ceras naturais e sintéticas, ácidos graxos, álcoois graxos e misturas destes. Exemplos incluem cera de abelha, cera de carnaúba, ácido esteárico e álcool estearílico. Essa lista não tem o objetivo de ser exclusiva.

[00106] Uma matriz adequada em particular compreende pelo menos uma hidroxialquilcelulose solúvel em água, pelo menos um álcool alifático C_{12}-C_{36}, preferencialmente C_{14}-C_{22}, e, opcionalmente, pelo menos um polialquilenoglicol. A hidroxialquilcelulose é preferencialmente uma hidroxi(C_1 a C_6)alquilcelulose, por exemplo, hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e, especialmente, hidroxietilcelulose. A quantidade da hidroxialquilcelulose na presente forma farmacêutica oral será determinada, entre outras coisas, pela velocidade precisa exigida de liberação do cloridrato de oxicodona. O álcool alifático pode ser, por exemplo, álcool laurílico, álcool miristílico ou álcool estearílico. Em configurações particularmente preferidas da presente forma farmacêutica oral, no entanto, o álcool alifático é álcool cetílico ou álcool cetoestearílico. A quantidade do álcool alifático na presente forma farmacêutica oral será determinada, conforme acima, pela velocidade precisa exigida de liberação da opioidoxicodona. Isto também dependerá do fato de o polialquilenoglicol estar presente ou ausente da forma farmacêutica oral. Na ausência do polialquilenoglicol, a forma far-

macêutica oral preferencialmente contém entre 20% e 50% (em peso) do álcool alifático. Quando pelo menos um polialquilenoglicol está presente na forma farmacêutica oral, então o peso combinado do álcool alifático e do polialquilenoglicol varia preferencialmente entre 20% e 50% (em peso) da dosagem total.

[00107] Em uma configuração, por exemplo, a razão entre a hidroxialquilcelulose ou a resina acrílica e o álcool alifático/polialquilenoglicol determina, para o valor (p/p) da hidroxialquilcelulose e o álcool alifático/polialquilenoglicol entre 1:2 e 1:4 é preferido [SIC], sendo uma razão entre 1:3 e 1:4 particularmente preferida.

[00108] O polialquilenoglicol pode ser, por exemplo, polipropilenoglicol ou, preferencialmente, polietilenoglicol. O peso molecular médio do polialquilenoglicol está preferencialmente entre 1.000 e 15.000, especialmente entre 1.500 e 12.000.

[00109] Outra matriz de liberação controlada adequada compreenderia uma alquilcelulose (especialmente etilcelulose), um álcool alifático C_{12} a C_{36} e, opcionalmente, um polialquilenoglicol.

[00110] Em outra configuração preferida, a matriz inclui uma combinação farmaceuticamente aceitável de pelo menos dois materiais hidrofóbicos.

[00111] Além dos princípios acima, a matriz de liberação controlada também pode conter quantidades adequadas de outros materiais, por exemplo diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e glidantes que são convencionais na técnica farmacêutica.

MATRIZ - PARTICULADOS

[00112] Para facilitar a preparação de uma forma farmacêutica oral sólida de liberação controlada de acordo com a presente invenção, qualquer método de preparação de uma formulação em matriz conhecida dos técnicos no assunto pode ser utilizada. Por exemplo, a incor-

poração na matriz pode ser realizada, por exemplo, por (a) formação de grânulos compreendendo pelo menos uma hidroxialquilcelulose solúvel em água, e o cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm; (b) mistura dos grânulos contendo hidroxialquilcelulose com pelo menos um álcool alifático C_{12}-C_{36}; e (c) opcionalmente, compressão e formação dos grânulos. Preferencialmente, os grânulos são formados por granulação úmida dos grânulos de hidroxialquilcelulose com água.

[00113] Ainda, em outras configurações alternativas, um agente de formação de esferas, com o princípio ativo, pode ser formado como esfera para formar esferas. Celulose microcristalina é um agente preferido de formação de esferas. Uma celulose microcristalina adequada é, por exemplo, o material comercializado como Avicel PH 101 (Trade Mark, FMC Corporation). Nessas configurações, além do princípio ativo e do agente de formação de esferas, as esferas também podem conter um ligante. Os ligantes adequados, por exemplo, polímeros de baixa viscosidade solúveis em água, serão bem conhecidos dos técnicos na área farmacêutica. No entanto, a hidroxialquilcelulose inferior solúvel em água, por exemplo, hidroxipropilcelulose, é preferida. Além disso (ou alternativamente), as esferas podem conter um polímero insolúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, por exemplo, um copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila, ou etilcelulose. Nessas configurações, o revestimento de liberação controlada geralmente incluirá um material hidrofóbico, por exemplo, (a) uma cera, tanto isoladamente como em mistura com um álcool graxo; ou (b) goma-laca ou zeína.

MATRIZ DE EXTRUSÃO POR FUSÃO

[00114] As matrizes de liberação controlada também podem ser preparadas por técnicas de granulação por fusão ou extrusão por fusão. De modo geral, as técnicas de granulação por fusão envolvem a

fusão de um material hidrofóbico normalmente sólido, por exemplo, uma cera, e a incorporação de uma droga em pó. Para obter a forma farmacêutica de liberação controlada, pode ser necessário incorporar uma substância hidrofóbica adicional, por exemplo, etilcelulose ou um polímero acrílico insolúvel em água, no material hidrofóbico ceráceo fundido. Exemplos de formulações de liberação controlada preparadas através de técnicas de granulação por fusão são encontrados na Patente Norte-Americana Nº 4.861.598.

[00115] O material hidrofóbico adicional pode compreender uma ou mais substâncias termoplásticas ceráceas insolúveis em água possivelmente misturadas com uma ou mais substâncias termoplásticas ceráceas menos hidrofóbicas que a referida uma ou mais substâncias ceráceas insolúveis em água. Para atingir liberação constante, as substâncias ceráceas individuais na formulação devem ser substancialmente não degradáveis e insolúveis em fluidos gastrointestinais durante as fases de liberação inicial. Substâncias ceráceas úteis insolúveis em água podem ser aquelas com uma solubilidade em água inferior a aproximadamente 1:5.000 (p/p).

[00116] Além dos princípios acima, a matriz de liberação controlada também pode conter quantidades adequadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e glidantes que são convencionais na técnica farmacêutica. As quantidades desses materiais adicionais serão suficientes para prover o efeito desejado à formulação desejada.

[00117] Além dos princípios acima, a matriz de liberação controlada que incorpora multiparticulados extrudados por fusão também pode conter quantidades adequadas de outros materiais, por exemplo, diluentes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e glidantes que são convencionais na técnica farmacêutica em quantidades, se desejado, de até aproximadamente 50% em peso

do particulado.

[00118] Exemplos específicos de veículos e excipientes farmaceuticamente aceitáveis que podem ser utilizados para formular formas farmacêuticas orais são descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

MULTIPARTICULADOS EXTRUDADOS POR FUSÃO

[00119] A preparação de uma matriz adequada extrudada por fusão de acordo com a presente invenção pode, por exemplo, incluir as etapas de mistura do cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm com pelo menos um material hidrofóbico e preferencialmente o material hidrofóbico adicional para obter uma mistura homogênea. A mistura homogênea é então aquecida até uma temperatura suficiente para pelo menos amolecer a mistura o suficiente para extrudá-la. A mistura homogênea resultante é então extrudada para formar filamentos. O extrudado é preferencialmente resfriado e cortado em multiparticulados por um meio conhecido na técnica. Os filamentos são resfriados e cortados em multiparticulados. Os multiparticulados são então divididos em doses unitárias. O extrudado tem preferencialmente um diâmetro de aproximadamente 0,1 até aproximadamente 5 mm e provê liberação controlada do agente terapeuticamente ativo por um período de aproximadamente 8 até aproximadamente 24 horas.

[00120] Um processo opcional para a preparação das extrusões por fusão da presente invenção inclui a medição direta de um material hidrofóbico em uma extrusora, onde o cloridrato de oxicodona tem um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, e um ligante opcional; aquecimento da mistura homogênea; extrusão da mistura homogênea para formar filamentos; resfriamento dos filamentos contendo a mistura homogênea; corte dos filamentos em partículas tendo um tamanho de aproximadamente 0,1 mm até aproximadamente 12 mm; e divisão

das referidas partículas em doses unitárias. Nesse aspecto da invenção, é realizado um procedimento de fabricação relativamente contínuo.

[00121] O diâmetro do orifício ou porta de saída da extrusora também pode ser ajustado de modo a variar a espessura dos filamentos extrudados. Além disso, a porta de saída da extrusora não precisa ser redonda; pode ser oblonga, retangular, etc. Os filamentos que saem podem ser reduzidos a partículas utilizado um cortador de fio quente, guilhotina, etc.

[00122] O sistema de multiparticulado extrudado por fusão pode estar, por exemplo, na forma de grânulos, esferas ou grãos dependendo do orifício de saída da extrusora. Para os propósitos da presente invenção, os termos "multiparticulado(s) extrudado(s) por fusão" e " sistema(s) de multiparticulado extrudado por fusão" e "partículas extrudadas por fusão" deve se referir a diversas unidades, preferencialmente dentro de uma faixa de tamanho e/ou formato similar e contendo um ou mais princípios ativos e um ou mais excipientes, preferencialmente incluindo um material hidrofóbico conforme aqui descrito. Nesse aspecto, os multiparticulados extrudados por fusão estará em uma faixa de aproximadamente 0,1 até aproximadamente 12 mm de comprimento e um diâmetro de aproximadamente 0,1 até aproximadamente 5 mm. Além disso, deve ser entendido que os multiparticulados extrudados por fusão podem ter qualquer formato geométrico dentro desta faixa de tamanho. Alternativamente, o extrudado pode ser simplesmente cortado em comprimentos desejados e dividido em doses unitárias do agente terapeuticamente ativo sem necessitar da etapa de formação de esferas.

[00123] Em uma configuração preferida, formas farmacêuticas orais são preparadas para incluir uma quantidade efetiva de multiparticulados extrudados por fusão dentro de uma cápsula. Por exemplo, diver-

sos multiparticulados extrudados por fusão podem ser colocados em uma cápsula de gelatina em uma quantidade suficiente para prover uma dose eficaz de liberação controlada quando ingerida e em contato com o fluido gástrico.

[00124] Em outra configuração preferida, uma quantidade adequada do multiparticulado extrudado é prensada em equipamentos convencionais, utilizando técnicas padrão, para formar um comprimido oral. Técnicas e composições para a produção de comprimidos (prensados e moldados), cápsulas (de gelatina dura e mole) e pílulas também são descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

[00125] Ainda, em outra configuração preferida, o extrudado pode ser formado em comprimidos conforme revelado na Patente Norte-Americana Nº 4.957.681 (Klimesch, et. al.), descrita mais detalhadamente acima.

[00126] Opcionalmente, os sistemas de multiparticulado extrudado por fusão ou comprimidos de liberação controlada podem ser revestidos, ou a cápsula de gelatina que contém os multiparticulados pode ainda receber um revestimento de liberação controlada, por exemplo, os revestimentos de liberação controlada descritos acima. Esses revestimentos incluem preferencialmente uma quantidade suficiente de material hidrofóbico para obter um nível de ganho de peso de aproximadamente 2 até aproximadamente 30%, embora o revestimento protetor possa ser maior dependendo da velocidade de liberação desejada, entre outras coisas.

[00127] As formas farmacêuticas unitárias extrudadas por fusão da presente invenção podem ainda incluir combinações de partículas extrudadas por fusão antes de serem encapsuladas. Além disso, as formas farmacêuticas unitárias também podem incluir uma quantidade de um agente de liberação imediata para pronta liberação. O agente de

liberação imediata pode ser incorporado, por exemplo, como grãos separados dentro de uma cápsula de gelatina ou pode ser revestido na superfície dos multiparticulados após a preparação das formas farmacêuticas (por exemplo, revestimento de liberação controlada ou baseado na matriz). As formas farmacêuticas unitárias da presente invenção também podem conter uma combinação de grânulos de liberação controlada e multiparticulados de matriz para atingir um efeito desejado.

[00128] As formulações de liberação controlada da presente invenção preferencialmente retardam a liberação do(s) agente(s), por exemplo, quando ingeridos e expostos a fluidos gástricos e então aos fluidos intestinais. O perfil de liberação controlada das formulações extrudadas por fusão da invenção pode ser alterado, por exemplo, variando-se a quantidade de retardante, ou seja, o material hidrofóbico, variando-se a quantidade de plastificante em relação ao material hidrofóbico, incluindo-se princípios ou excipientes adicionais, alterando-se o método de fabricação, etc.

[00129] Em outras configurações da invenção, o material extrudado por fusão é preparado sem a inclusão do cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, que pode ser adicionado posteriormente ao extrudado. Essas formulações terão tipicamente os agentes misturados com o material de matriz extrudado, e então a mistura é transformada em comprimidos de modo a prover uma formulação de liberação lenta.

REVESTIMENTOS

[00130] As formas farmacêuticas da presente invenção podem ser opcionalmente revestidas com um ou mais materiais adequados para a regulação da liberação ou para a proteção da formulação. Em uma configuração, os revestimentos são providos para permitir a liberação dependente ou independente do pH. Um revestimento dependente do

pH serve para liberar o princípio ativo em áreas desejadas do trato gastrointestinal (GI), por exemplo, o estômago ou o intestino delgado, de modo que seja provido um perfil de absorção capaz de prover pelo menos aproximadamente oito horas e preferencialmente aproximadamente doze horas até aproximadamente vinte e quatro horas de analgesia a um paciente. Quando um revestimento independente do pH for desejado, o revestimento é projetado para atingir a liberação ideal independente das alterações de pH no fluido ambiental, por exemplo, o trato GI. É também possível formular composições que liberam uma porção da dose em uma área desejada do trato GI, por exemplo, no estômago, e que liberam o restante da dose em outra área do trato GI, por exemplo, no intestino delgado.

[00131] As formulações de acordo com a invenção que utilizam revestimentos dependentes do pH para obter formulações também podem conferir um efeito de ação repetida onde a droga não protegida é revestida sobre o revestimento entérico e liberada no estômago, ao passo que o restante, sendo protegido pelo revestimento entérico, é liberado posteriormente no trato gastrointestinal. Os revestimentos dependentes do pH que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção incluem goma-laca, acetato ftalato de celulose (CAP), acetato ftalato de polivinila (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulose e copolímeros de ácido metacrílico e éster, zeína e similares.

[00132] Em determinadas configurações preferidas, o substrato (por exemplo, grânulo de núcleo de comprimido, partícula de matriz), contendo o cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm deste, é revestido com um material hidrofóbico selecionado a partir de (i) uma alquilcelulose; (ii) um polímero acrílico; ou (iii) misturas destes. O revestimento pode ser aplicado na forma de uma solução ou dispersão orgânica ou aquosa. O revestimento pode ser aplicado para obter um ganho de peso de aproximadamente 2 até

aproximadamente 25% do substrato a fim de obter um perfil desejado de liberação controlada. Os revestimentos derivados de dispersões aquosas são detalhadamente descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-Americanas N^{os} 5.273.760 e 5.286.493.

[00133] Outros exemplos de formulações de liberação controlada e revestimentos que podem ser utilizadas de acordo com a presente invenção incluem aqueles descritos nas Patentes Norte-Americanas N^{os} 5.324.351; 5.356.467 e 5.472.712.

POLÍMEROS DE ALQUILCELULOSE

[00134] Os materiais e polímeros celulósicos, incluindo as alquilceluloses, provêem materiais hidrofóbicos bastante adequados para revestimento dos grânulos de acordo com a invenção. Simplesmente por meio de exemplo, um polímero preferido de alquilcelulose é etilcelulose, embora os técnicos no assunto apreciarão que outros polímeros de celulose e/ou alquilcelulose podem ser facilmente empregados, isoladamente ou em qualquer combinação, como todo ou como parte de um revestimento hidrofóbico de acordo com a invenção.

POLÍMEROS ACRÍLICOS

[00135] Em outras configurações preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico compreendendo o revestimento de liberação controlada é um polímero acrílico farmaceuticamente aceitável, incluindo, sem limitação, copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metila, metacrilatos de etoxietila, metacrilato de cianoetila, ácido poli(acrílico), ácido poli(metacrílico), copolímero de ácido metacrílico e alquilamida, poli(metacrilato de metila), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metila), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquila, anidrido de ácido poli(metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidila.

[00136] Em determinadas configurações preferidas, o polímero acrílico compreende um ou mais copolímeros de metacrilato de amônio.

Os copolímeros de metacrilato de amônio são bem conhecidos na técnica e são descritos na NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico e ácido metacrílico com um baixo teor de grupos quaternário de amônio.

[00137] Para obter um perfil de dissolução desejável, pode ser necessário incorporar dois ou mais copolímeros de metacrilato de amônio tendo diferentes propriedades físicas, por exemplo, diferentes razões molares entre os grupos quaternário de amônio e os ésteres (met)acrílicos neutros.

[00138] Determinados polímeros do tipo de éster de ácido metacrílico são úteis na preparação de revestimentos dependentes do pH que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. Por exemplo, há uma família de copolímeros sintetizados a partir do metacrilato de dietilaminoetila e outros ésteres metacrílicos neutros, também conhecidos como copolímeros de ácido metacrílico ou metacrilatos poliméricos, comercialmente disponíveis como Eudragit® da Röhm Tech, Inc. Há diversos tipos diferentes de Eudragit®. Por exemplo, Eudragit® E é um exemplo de um copolímero de ácido metacrílico que se dilata e se dissolve em meios ácidos. Eudragit® L é um copolímero de ácido metacrílico que não se dilata em aproximadamente pH < 5,7 e é solúvel em aproximadamente pH > 6. Eudragit® S não se dilata em aproximadamente pH < 6,5 e é solúvel em aproximadamente pH > 7. Eudragit® RL e Eudragit® RS são dilatáveis em água e a quantidade de água absorvida por esses polímeros depende do pH. No entanto, as formas farmacêuticas revestidas com Eudragit® RL e RS são independentes do pH.

[00139] Em determinadas configurações preferidas, o revestimento acrílico compreende uma mistura de dois vernizes de resina acrílica comercialmente disponíveis pela Rohm Pharma sob as denominações comerciais Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D, respectivamente.

Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D são copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos com um baixo teor de grupos quaternário de amônio, sendo a razão molar entre os grupos amônio e os demais ésteres (met)acrílicos neutros de 1:20 no Eudragit® RL30D e de 1:40 no Eudragit® RS30D. O peso molecular médio é de aproximadamente 150.000. Os códigos de designação RL (alta permeabilidade) e RS (baixa permeabilidade) referem-se às propriedades de permeabilidade desses agentes. As misturas de Eudragit® RL/RS são insolúveis em água e em fluidos digestivos. No entanto, revestimentos formados a partir destes são dilatáveis e permeáveis em soluções aquosas e fluidos digestivos.

[00140] As dispersões de Eudragit® RL/RS da presente invenção podem ser misturadas juntas em qualquer proporção desejada para finalmente obter-se uma formulação de liberação controlada tendo um perfil de dissolução desejável. As formulações de liberação controlada desejáveis podem ser obtidas, por exemplo, a partir de um revestimento retardante derivado de 100% de Eudragit® RL, 50% de Eudragit® RL e 50% de Eudragit® RS, e 10% de Eudragit® RL e 90% de Eudragit® RS. Evidentemente, um técnico no assunto reconhecerá que outros polímeros acrílicos também podem ser utilizados, por exemplo, Eudragit® L.

PLASTIFICANTES

[00141] Em configurações da presente invenção onde o revestimento compreende uma dispersão aquosa de um material hidrofóbico, a inclusão de uma quantidade efetiva de um plastificante na dispersão aquosa de material hidrofóbico melhorará ainda mais as propriedades físicas do revestimento de liberação controlada. Por exemplo, uma vez que a etilcelulose tem uma temperatura de transição vítrea relativamente alta e não forma filmes flexíveis sob condições normais de revestimento, é preferível incorporar um plastificante em um revestimen-

to de etilcelulose contendo revestimento de liberação controlada antes de utilizá-lo como um material de revestimento. De modo geral, uma quantidade de plastificante incluída em uma solução de revestimento é baseada na concentração do formador de filme, por exemplo, mais freqüentemente de aproximadamente 1 até aproximadamente 50% em peso do formador de filme. A concentração do plastificante, no entanto, somente pode ser determinada adequadamente após cuidadosa experimentação com a solução de revestimento e o método do pedido em particular.

[00142] Exemplos de plastificantes adequados para etilcelulose incluem plastificantes insolúveis em água, por exemplo, dibutil sebacato, dietil ftalato, trietil citrato, tributil citrato e triacetina, embora seja possível utilizar outros plastificantes insolúveis em água (por exemplo, monoglicerídeos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de mamona, etc.). O trietil citrato é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etilcelulose da presente invenção.

[00143] Exemplos de plastificantes adequados para os polímeros acrílicos da presente invenção incluem, sem limitação, ésteres de ácido cítrico, por exemplo, trietil citrato NF XVI, tributil citrato, dibutil ftalato e, possivelmente, 1,2–propilenoglicol. Outros plastificantes que demonstraram ser adequados para aumentar a elasticidade dos filmes formados a partir de filmes acrílicos, por exemplo, soluções de verniz Eudragit® RL/RS, incluem polietilenoglicóis, propilenoglicol, dietil ftalato, óleo de mamona e triacetina. O trietil citrato é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etilcelulose da presente invenção.

[00144] Foi ainda descoberto que a adição de uma pequena quantidade de talco reduz a tendência da dispersão aquosa de grudar durante o processamento e atua como um agente de polimento.

FORMA FARMACÊUTICA OSMÓTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLA-

DA

[00145] As formas farmacêuticas de liberação controlada de acordo com a presente invenção também podem ser preparadas como formulações farmacêuticas osmóticas. As formas farmacêuticas osmóticas preferencialmente incluem um núcleo de bicamada compreendendo uma camada de medicamento (contendo o cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm) e uma camada de aplicação ou catalisação, onde o núcleo de bicamada é cercado por uma parede semipermeável e tendo opcionalmente pelo menos uma passagem aí disposta.

[00146] A expressão "passagem" conforme utilizada para a finalidade da presente invenção, inclui furo, orifício, buraco, poro, elemento poroso através do qual o cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm pode ser bombeado, difundido ou migrar através de uma fibra, tubo capilar, revestimento poroso, inserção porosa, membro microporoso ou composição porosa. A passagem também pode incluir um composto que se deteriora ou é lixiviado da parede no ambiente do fluido de uso para produzir pelo menos uma passagem. Compostos representantes para formar uma passagem incluem ácido poli(glicólico) deteriorável ou ácido poli(láctico) na parede; um filamento gelatinoso; um álcool poli(vinílico) removível em água; compostos lixiviáveis, por exemplo, polissacarídeos de formação de poros removíveis em fluido, ácidos, sais ou óxidos. Uma passagem pode ser formada por lixiviação de um composto da parede, por exemplo, sorbitol, sacarose, lactose, maltose ou frutose, para formar uma passagem de poro dimensional de liberação controlada. A forma farmacêutica pode ser fabricada com uma ou mais passagens em relação espaçada em uma ou mais superfícies da forma farmacêutica. Uma passagem e um equipamento para a formação de uma passagem são relevados nas Patentes Norte-Americanas Nºs 3.845.770;

3.916.899; 4.063.064 e 4.088.864. Passagens compreendendo dimensões de liberação controlada dimensionadas, formadas e adaptadas como um poro de liberação formado por lixiviação aquosa para prover um poro de liberação com velocidade de liberação controlada são reveladas nas Patentes Norte-Americanas N^{os} 4.200.098 e 4.285.987.

[00147] Em determinadas configurações, a camada de medicamento também pode compreender pelo menos um hidrogel polimérico. O hidrogel polimérico pode ter um peso molecular médio entre aproximadamente 500 e aproximadamente 6.000.000. Exemplos de hidrogéis poliméricos incluem, sem limitação, um polímero de maltodextrina compreendendo a fórmula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, onde n varia de 3 a 7.500, e o polímero de maltodextrina tem uma razão de número-peso molecular médio de 500 a 1.250.000; um óxido de poli(alquileno) representado por, por exemplo, um óxido de poli(etileno) e um óxido de poli(propileno) tendo uma razão de peso-peso molecular médio de 50.000 a 750.000, e mais especificamente representado por um óxido de poli(etileno) com pelo menos uma das seguintes razões de pesos-pesos moleculares médios: 100.000, 200.000, 300.000 ou 400.000; uma carboxialquilcelulose de metal alcalino, onde o metal alcalino é sódio ou potássio, a alquila é metila, etila, propila ou butila com razão de peso-peso molecular médio de 10.000 a 175.000; e um copolímero de etileno-ácido acrílico, incluindo ácido metacrílico e etacrílico com razão de número-peso molecular médio de 10.000 a 500.000.

[00148] Em determinadas configurações da presente invenção, a camada de aplicação ou catalisação compreende um osmopolímero. Exemplos de um osmopolímero incluem, sem limitação, um membro selecionado a partir do grupo consistindo em um óxido de polialquileno e uma carboxialquilcelulose. O óxido de polialquileno tem uma razão de peso-peso molecular médio de 1.000.000 a 10.000.000. O óxido de polialquileno pode ser um membro selecionado a partir do grupo con-

sistindo em óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno tendo um peso molecular médio de 1.000.000, óxido de polietileno tendo um peso molecular médio de 5.000.000, óxido de polietileno tendo um peso molecular médio de 7.000.000, óxido de polimetileno de ligação cruzada tendo um peso molecular médio de 1.000.000 e óxido de polipropileno tendo um peso molecular médio de 1.200.000. O típico osmopolímero de carboxialquilcelulose compreende um membro selecionado a partir do grupo consistindo em carboxialquilcelulose de metal alcalino, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de potássio, carboxietilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de lítio, carboxietilcelulose de sódio, carboxialquilhidroxialquilcelulose, carboximetilhidroxietilcelulose, carboxietilhidroxietilcelulose e carboximetilhidroxipropilcelulose. Os osmopolímeros utilizados para a camada de deslocamento apresentam um gradiente de pressão osmótica através da parede semipermeável. Os osmopolímeros absorvem o fluido na forma farmacêutica, assim dilatando e expandindo como um hidrogel osmótico (também conhecido como osmogel), onde catalisam o cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm deste a partir da forma farmacêutica osmótica.

[00149] A camada de liberação também pode incluir um ou mais compostos osmoticamente eficientes também conhecidos como agentes osmóticos e como solutos osmoticamente eficientes. Eles absorvem um fluido ambiental, por exemplo, a partir do trato gastrointestinal, na forma farmacêutica e contribuem para a cinética de distribuição da camada de deslocamento. Exemplos de compostos osmoticamente ativos incluem um membro selecionado a partir do grupo consistindo em sais osmóticos e carboidratos osmóticos. Exemplos de agentes osmóticos específicos incluem, sem limitação, cloreto de sódio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, fosfato de lítio, cloreto de lítio, fosfa-

to de sódio, sulfato de potássio, sulfato de sódio, fosfato de potássio, glicose, frutose e maltose.

[00150] A camada de liberação pode opcionalmente incluir uma hidroxipropilalquilcelulose tendo uma razão de número-peso molecular médio de 9.000 a 450.000. A hidroxipropilalquilcelulose é representada por um membro selecionado a partir do grupo consistindo em hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropiletilcelulose, hidroxipropilisopropilcelulose, hidroxipropilbutilcelulose e hidroxipropilpentilcelulose.

[00151] A camada de liberação pode opcionalmente compreender um corante ou tintura atóxica. Exemplos de corantes ou tinturas incluem, sem limitação, Corante *Food and Drug Administration* (FD&C), por exemplo, tintura azul FD&C Nº 1, tintura vermelha FD&C Nº 4, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo, dióxido de titânio, negro-de-fumo e índigo.

[00152] A camada de liberação também pode opcionalmente compreender um antioxidante para inibir a oxidação dos princípios. Alguns exemplos de antioxidantes incluem, sem limitação, um membro selecionado a partir do grupo consistindo em ácido ascórbico, palmitato de ascorbila, hidroxianisol butilado, uma mistura de 2 e 3 -butil-4-hidroxianisol terciário, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sódio, ácido diidroguarético, sorbato de potássio, bissulfato de sódio, metabissulfato de sódio, ácido sórbico, ascorbato de potássio, vitamina E, 4-cloro-2,6-butilfenol diterciário, alfatocoferol e propilgalato.

[00153] Em determinadas configurações alternativas, a forma farmacêutica compreende um núcleo homogêneo compreendendo cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, um polímero farmaceuticamente aceitável (por exemplo, óxido de polietileno), opcionalmente um desintegrante (por exemplo, polivinilpirrolidona), opcionalmente um intensificador de absorção (por exemplo, um ácido graxo, um surfactante, um agente quelante, um sal biliar,

etc.). O núcleo homogêneo é cercado por uma parede semipermeável tendo uma passagem (conforme acima definido) para a liberação do cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.

[00154] Em determinadas configurações, a parede semipermeável compreende um membro selecionado a partir do grupo consistindo em um polímero de éster de celulose, um polímero de éter de celulose e um polímero de éster de celulose-éter. Polímeros de parede representantes compreendem um membro selecionado a partir do grupo consistindo em acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, alquenilatos de mono-, di- e tricelulose, e alquinilatos de mono-, di- e tricelulose. A poli(celulose) utilizada para a presente invenção compreende uma razão de número-peso molecular médio de 20.000 a 7.500.000.

[00155] Polímeros semipermeáveis adicionais para os fins da presente invenção compreendem acetato de acetaldeído dimetilcelulose, acetato de celulose etilcarbamato, acetato de celulose metilcarbamato, diacetato de celulose, propilcarbamato, acetato de celulose dietilaminoacetato; poliamida semipermeável; poliuretano semipermeável; poliestireno sulfonado semipermeável; polímero semipermeável de ligação cruzada formado pela co-precipitação de um poliânion e um policátion conforme revelado nas Patentes Norte-Americanas Nºs 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 e 3.546.876; polímeros semipermeáveis conforme revelado por Loeb e Sourirajan na Patente Norte-Americana Nº 3.133.132; poliestirenos semipermeáveis de ligação cruzada; poli(estireno sulfonato de sódio) semipermeável de ligação cruzada; cloreto de poli(vinilbenziltrimetil amônio) semipermeável de ligação cruzada; e polímeros semipermeáveis possuindo uma permeabilidade de fluido de $2,5x10^{-8}$ a $2,5x10^{-2}$ ($cm^2/h \cdot atm$) expressa por atmos-

fera de diferença de pressão hidrostática ou osmótica através da parede semipermeável. Outros polímeros úteis na presente invenção são conhecidos na técnica nas Patentes Norte-Americanas N^{os} 3.845.770; 3.916.899 e 4.160.020; e no Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. and W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

[00156] Em determinadas configurações, a parede semipermeável é atóxica, inerte e mantém sua integridade física e química durante a vida útil de liberação da droga. Em determinadas configurações, a forma farmacêutica compreende um ligante. Um exemplo de ligante inclui, sem limitação, um polímero de vinila terapeuticamente aceitável tendo uma razão de viscosidade-peso molecular médio de 5.000 a 350.000, representada por um membro selecionado a partir do grupo consistindo em poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinil pirrolidona), também conhecida como poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona e copolímeros de poli-n-vinil-pirrolidona com um membro selecionado a partir do grupo consistindo em acetato de vinila, álcool vinílico, cloreto de vinila, fluoreto de vinila, butirato de vinila, laureato de vinila e estearato de vinila. Outros ligantes incluem, por exemplo, acácia, amido, gelatina e hidroxipropilalquilcelulose com peso molecular médio de 9.200 a 250.000.

[00157] Em determinadas configurações, a forma farmacêutica compreende um lubrificante que pode ser utilizado durante a fabricação da forma farmacêutica para impedir a adesão à parede do molde ou às faces de corte. Exemplos de lubrificantes incluem, sem limitação, estearato de magnésio, estearato de sódio, ácido esteárico, estearato de cálcio, oleato de magnésio, ácido oléico, oleato de potássio, ácido caprílico, estearil fumarato de sódio e palmitato de magnésio.

[00158] Em determinadas configurações preferidas, a presente invenção inclui uma composição terapêutica compreendendo uma quantidade de cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-

hidroxicodeinona inferior a 25 ppm equivalente a 10 a 40 mg de cloridrato de oxicodona, 25 a 500 mg de óxido de poli(alquileno) tendo um peso molecular médio de 150.000 a 500.000, 1 a 50 mg de polivinilpirrolidona tendo um peso molecular médio de 40.000 e de 0 até aproximadamente 7,5 mg de um lubrificante.

SUPOSITÓRIOS

[00159] As formulações de liberação controlada da presente invenção podem ser formuladas como um supositórios farmacêuticos para administração retal compreendendo uma base de supositório adequada e cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. A preparação das formulações de supositório de liberação controlada é descrita, por exemplo, na Patente Norte-Americana Nº 5.215.758.

[00160] Antes da absorção, a droga deve estar em solução. No caso dos supositórios, a solução deve ser precedida da dissolução da base de supositório ou a fusão da base e subseqüente partição da droga a partir da base de supositório no fluido retal. A absorção da droga no organismo pode ser alterada pela base de supositório. Assim, a base de supositório em particular a ser utilizada com uma droga em particular deve ser escolhida levando em consideração as propriedades físicas da droga. Por exemplo, as drogas solúveis em lipídio não se dividirão facilmente no fluido retal, porém as drogas que são somente discretamente solúveis na base lipídica se dividirão facilmente no fluido retal.

[00161] Entre os diferentes fatores que afetam o tempo de dissolução (ou a velocidade de liberação) das drogas estão a área de superfície da substância medicamentosa apresentada ao meio solvente de dissolução, o pH da solução, a solubilidade da substância no meio solvente específico e as forças de estimulação da concentração de saturação dos materiais dissolvidos no meio solvente. De modo geral, os

fatores que afetam a absorção de drogas a partir de supositórios administrados por via retal incluem o veículo do supositório, o pH do sítio de absorção, o pKa da droga, o grau de ionização e a solubilidade lipídica.

[00162] A base de supositório escolhida deve ser compatível com o princípio ativo da presente invenção. Além disso, a base de supositório é preferencialmente atóxica e não irritante às mucosas, se funde ou se dissolve nos fluidos retais e é estável durante a armazenagem.

[00163] Em determinadas configurações preferidas da presente invenção tanto para as drogas solúveis em água como para aquelas insolúveis em água, a base de supositório compreende uma cera de ácido graxo selecionada a partir do grupo consistindo em mono-, di- e triglicerídeos de ácidos graxos naturais saturados de cadeia com comprimento de C_{12} a C_{18}.

[00164] Na preparação de supositórios da presente invenção, outros excipientes podem ser utilizados. Por exemplo, uma cera pode ser utilizada para obter-se o formato adequado para administração por via retal. Esse sistema também pode ser utilizado sem cera, porém com a adição de diluente preenchido em uma cápsula de gelatina para administração tanto retal como oral.

[00165] Exemplos de mono-, di- e triglicerídeos adequados, comercialmente disponíveis, incluem ácidos graxos naturais saturados de cadeia com 12 a 18 átomos de carbono comercializado sob a denominação Novata TM (tipos AB, AB, B,BC, BD, BBC, E, BCF, C, D e 299), fabricados pela Henkel, e Witepsol TM (tipos H5, H12, H15, H175, H185, H19, H32, H35, H39, H42, W25, W31, W35, W45, S55, S58, E75, E76 e E85), fabricados pela Dynamit Nobel.

[00166] Outras bases de supositório farmaceuticamente aceitáveis podem ser substituídas integralmente ou parcialmente pelos mono-, di- e triglicerídeos acima mencionados. A quantidade de base no suposi-

tório é determinada pelo tamanho (ou seja, peso real) da forma farmacêutica, pela quantidade de base (por exemplo, alginato) e pela droga utilizada. De modo geral, a quantidade de base de supositório varia de aproximadamente 20% até aproximadamente 90% em peso do peso total do supositório. Preferencialmente, a quantidade de base no supositório varia de aproximadamente 65% até aproximadamente 80% em peso do peso total do supositório.

CONFIGURAÇÕES ADICIONAIS

[00167] O cloridrato de oxicodona tendo um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm pode ser utilizado como um substituto ao cloridrato de oxicodona em qualquer produto comercial existente, por exemplo, Tylox®, Roxilox®, Roxicet®, Percocet®, Oxycet®, Percodan®, Roxycodone®, OxyContin® e OxyIR®. Essas formulações são mostradas no PDR 58th Edition (2004) e no FDA Orange Book.

[00168] Os exemplos a seguir ilustram vários aspectos da presente invenção. Não devem ser considerados como limitativos das reivindicações.

EXEMPLO 1

[00169] No Exemplo 1, 37,7 g de cloridrato de oxicodona (35,4 g em base anidra, ca. 500 ppm de 14-hidroxicodeinona) foram colocados em um recipiente de reação de Parr de 500 mL e combinados com 0,55 g de catalisador de Pd/C a 5%, umectado com 50% de água (Johnson Matthey tipo 87L) e 182,2 g de isopropanol/água a 61,9% (p/p). A mistura foi colocada em uma atmosfera inerte e aquecida sob agitação a 45–50°C. Mediante a dissolução de todo o material de partida, a pressão no recipiente foi aliviada até a pressão atmosférica e pressão de hidrogênio foi aplicada (45 PSIG) por 4 horas. Ao final da hidrogenação, o hidrogênio foi extraído e a solução foi deixada esfriar até a temperatura ambiente.

[00170] No dia seguinte, a mistura foi aquecida a 75°C para dissol-

ver os sólidos cristalizados e então filtrada por sucção em uma membrana de PTFE de 0,2 µm sendo transferida para um balão cilíndrico revestido de 1 L (dotado de um condensador, atmosfera de nitrogênio, um agitador mecânico, um termoelemento tipo K e um recirculador refrigerado programável). O recipiente de Parr foi enxaguado com água deionizada (11,7 g), que foi adicionada ao balão de 1 L através do filtro. Isopropanol (334,7 g) foi adicionado ao balão e a mistura foi novamente aquecida sob agitação até 75ºC e mantida até dissolver quaisquer sólidos cristalizados. A solução foi resfriada sob agitação até 0–10ºC por 8 horas (aumento linear) e mantida a 0–10ºC por 20 horas. O sólido cristalizado foi então coletado utilizando filtração por sucção e lavado com 107 g de isopropanol/água frio 95:5 (p/p).

[00171] Para remover o isopropanol do produto, o material umectado com solvente foi transferido para uma placa de secagem e colocado em um dessecador à vácuo com um recipiente aberto de água deionizada. O sólido foi mantido desta maneira, sob vácuo, de um dia para o outro. O material foi então seco sob vácuo a 60ºC.

[00172] A análise do material seco utilizando o método de 14-hidroxicodeinona baixa do Exemplo 4 abaixo resultou em 6 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[00173] A análise do material seco utilizando o método do Exemplo 6 abaixo resultou em < 5 ppm de codeinona e 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

EXEMPLO 2

[00174] No Exemplo 2, 35,0 g de cloridrato de oxicodona (33,3 g em base anidra, ca. 4000 ppm de 14-hidroxicodeinona) foram colocados em um recipiente de reação de Parr de 500 mL e combinados com 0,49 g de catalisador de Pd/C a 5%, umectado com 50% de água (Johnson Matthey tipo 87L) e 159,9 g de isopropanol/água a 62,3%. A mistura foi colocada sob uma atmosfera inerte e então aquecida sob

agitação até 45–50ºC. Mediante a dissolução do material de partida, a pressão no recipiente foi aliviada até a pressão atmosférica e pressão de hidrogênio foi aplicada (45 PSIG). Após 5,25 horas de agitação, o hidrogênio foi extraído e a solução foi deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi novamente aquecida até o dia seguinte e a hidrogenação foi mantida por 4,75 horas.

[00175] A mistura foi aquecida até 75ºC e então filtrada por sucção em uma membrana de PTFE de 0,2 µm em um balão cilíndrico revestido de 1 L (dotado de uma cabeça de destilação, atmosfera de nitrogênio, um agitador mecânico, um termoelemento tipo K e um recirculador refrigerado programável). O recipiente de Parr foi enxaguado com água deionizada (11,7 g), que foi adicionada ao balão de 1 L através do filtro.

[00176] Isopropanol (295,6 g) foi adicionado ao balão e a mistura foi aquecida até a ebulição (ca. 81°C). Para remover a água e aumentar o rendimento, azeótropo de isopropanol/água foi destilado a partir do balão até serem coletadas 305,7 g. Isopropanol novo (305,6 g) foi adicionado e a cabeça de destilação foi retirada e substituída por um condensador.

[00177] A mistura foi resfriada sob agitação desde a ebulição até 0–10ºC por 8 horas (aumento linear) e mantida a 0–10ºC por 20 horas. O sólido cristalizado foi então coletado por filtração por sucção e lavado com 107 g de isopropanol/água frio 95:5. O material foi seco conforme descrito no Exemplo 1.

[00178] A análise do material seco utilizando o método de baixa 14-hidroxicodeinona do Exemplo 4 abaixo resultou em < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[00179] A análise do material seco utilizando o método do Exemplo 6 abaixo resultou em < 5 ppm de codeinona e < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

EXEMPLO 3

[00180] No Exemplo 3, 27,83 g de oxicodona de base livre, umectada com água (24,57 g em base anidra, 0,0779 mol, ca. 3000 ppm de hidroxicodeinona), 39,8 g de água deionizada, 81,9 g de isopropanol, 0,49 g de catalisador de Pd/C a 5%, umectado com 50% de água (Johnson Matthey tipo 87L), e HCl concentrado (11,3 g, 0,117 mol, 1,50 equivalentes baseado no ensaio de HCl a 37,7%) foram combinados em um recipiente de agitador Parr de 500 ml.

[00181] A mistura foi colocada sob uma atmosfera inerte e aquecida até 75°C sob agitação. A pressão no recipiente foi aliviada e o sistema foi pressurizado com hidrogênio (45 PSIG). A solução foi mantida sob essas condições por 21,7 horas. A análise por HPLC revelou que a razão entre a área do pico de 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona e o pico de oxicodona foi reduzida de 0,29% para 0,04% durante esse tempo.

[00182] A pressão de hidrogênio foi aliviada e o sistema foi colocado sob uma atmosfera inerte. Para evitar a desidratação de qualquer 8,14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona residual, o pH da solução foi ajustado de 0,5 para 1,8 com 20,7 g de isopropanol saturado com NaOH (algum hidróxido de sódio sólido também estava presente).

[00183] A solução foi novamente aquecida até 75°C e então filtrada com pressão através de um filtro de membrana de PTFE de 0,2 mm alojado no reservatório do filtro 47 mm SS traçado por calor, passando para um reator cilíndrico revestido de 500 ml (condensador, N_2, agitador mecânico, recirculador refrigerado programável). O recipiente Parr foi enxaguado com 8,6 g de água deionizada que foi adicionado ao balão através do filtro.

[00184] Isopropanol (222,5 g) foi adicionado à solução no balão e a massa fluida resultante foi aquecida até aproximadamente 75°C para redissolver os sólidos. Depois de atingir a temperatura desejada, a so-

lução foi mantida por duas horas (para simular os tempos típicos de processamento). Nenhuma 14-hidroxicodeinona foi detectada em uma amostra da mistura de cristalização após esse tempo.

[00185] O circulador foi ajustado para resfriar de 80°C a 0°C por 8 horas. Aproximadamente 24 horas após o início do programa de resfriamento, os sólidos foram coletados utilizando filtração por sucção e lavados três vezes com isopropanol/água 95:5 (total de 232,8 g). O material foi seco conforme descrito no Exemplo 1.

[00186] A análise do material seco utilizando o método de baixa 14-hidroxicodeinona do Exemplo 4 abaixo resultou em 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[00187] A análise do material seco utilizando o método do Exemplo 6 abaixo resultou em < 5 ppm de codeinona e 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

EXEMPLO 4

[00188] Análise da amostra para determinar o nível de 14-hidroxicodeinona.

[00189] Os produtos dos Exemplos 1 a 3 foram analisados para determinar o nível de 14-hidroxicodeinona sob o nível de 100 partes por milhão (PPM) por um método HPLC utilizando uma coluna Waters Atlantis 5 µm dC18, 3 X 250 mm mantida a 50ºC e eluição isocrática utilizando tampão de carbonato de amônio 17 mM (pH 9,35) e metanol (60:40). A quantificação foi atingida medindo-se a resposta da área de pico com detecção UV a 220 nm utilizando padrão externo. Esse método utilizou fase móvel com componentes voláteis que são compatíveis com a análise LC/MS.

[00190] Os reagentes utilizados foram:

[00191] 1. Carbonato de amônio, grau reagente analítico (Aldrich);

[00192] 2. Água, grau HPLC;

[00193] 3. Metanol, grau HPLC;

[00194] 4. Ácido acético, grau reagente (J. T Baker Ácido Acético Glacial);

[00195] 5. Hidróxido de amônio, grau reagente;

[00196] 6. Ácido fosfórico, aproximadamente 85%, reagente A.C.S.;

[00197] 7. Material de referência de 14-hidroxicodeinona da Albany Molecular Research, Inc.

[00198] Os equipamentos utilizados foram:

[00199] A. Sistema de HPLC

[00200] 1. Sistema de HPLC capaz de liberar 0,4 mL/minuto de fase móvel (Waters Alliance);

[00201] 2. Conjunto de detector UV/Visível para monitorar o eluente a 220 nm (Waters 2487 UV/Vis);

[00202] 3. Auto-amostrador com capacidade de injeção de 6 µL;

[00203] 4. Integrador ou sistema adequado de registro de dados (sistema cromatográfico Waters Millennium 32);

[00204] 5. Coluna Waters, Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 µm;

[00205] 6. Aquecedor de coluna capaz de manter uma temperatura constante de 50ºC;

[00206] 7. Desgaseificador à vácuo em linha.

[00207] B. Equipamento para Preparação da Fase Móvel

[00208] 1. pHmetro, preferencialmente com compensação automática da temperatura (ATC);

[00209] 2. Banho ultra-sônico, Modelo 5200, Branson;

[00210] 3. Filtros de membrana de 0,45 µm para solvente aquoso, Whatman ou Millipore, Acetato de celulose ou Nylon.

Soluções

Carbonato de amônio 17 mM, pH 9,35

[00211] 1,6 ± 0,1 g de carbonato de amônio foi pesado e colocado em um béquer de 1 L. 1000 mL de água foram adicionados ao béquer e agitados com um agitador magnético até o carbonato de amônio ser

dissolvido. O pH foi ajustado entre 9,35 e 9,40 com hidróxido de amônio.

[00212] B. Fase móvel

[00213] 400 mL de metanol grau HPLC foram misturados com 600 mL de carbonato de amônio 17 mM, pH 9,35-9,40 preparados acima. A mistura foi filtrada através de filtros de membrana de solvente e então desgaseificada utilizando um desgaseificador à vácuo em linha no sistema de HPLC.

[00214] C. Solução de ácido fosfórico a 0,85%

[00215] 10,0 mL de H_3PO_4 a 85% foram pipetados em um balão volumétrico de 1 litro, diluídos até o volume com água e vigorosamente misturados.

[00216] D. Soluções Padrão de Referência de Trabalho de 14-hidroxicodeinona

[00217] Uma solução padrão estoque de 14-hidroxicodeinona foi preparada pesando-se 25 ± 2 mg de material de referência de 14-hidroxicodeinona e transferindo para um balão volumétrico de 250 mL. Aproximadamente 100 mL de solução de H_3PO_4 a 0,85% foram adicionados ao balão e submetidos a ultra-sonografia por aproximadamente 2 minutos ou até a dissolução. A solução foi diluída até o volume com solução de H_3PO_4 a 0,85% e vigorosamente misturada. Esta foi a solução padrão estoque de 14-hidroxicodeinona.

[00218] Uma solução padrão de trabalho de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona para adequação do sistema foi preparada pipetando-se 5,0 mL da solução padrão estoque de 14-hidroxicodeinona em um balão volumétrico de 100 mL, diluindo a solução até o volume com água e misturando vigorosamente.

[00219] A solução padrão de trabalho de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona para sensibilidade foi preparada pipetando-se 5,0 mL de solução padrão de trabalho de 14-hidroxicodeinona 100 ppm em

um balão volumétrico de 50 mL, diluindo a solução até o volume com água e misturando vigorosamente.

[00220] Uma solução padrão estoque de hidrocodona foi preparada pesando-se 25 ± 2 mg de material de referência de hidrocodona e transferindo-se o conteúdo para um balão volumétrico de 250 mL. Aproximadamente 100 mL de solução de H_3PO_4 a 0,85% foram adicionados ao balão e submetidos a ultra-sonografia por aproximadamente 2 minutos ou até a dissolução. A solução foi diluída até o volume com solução de H_3PO_4 a 0,85% e misturada vigorosamente.

[00221] E. Solução Padrão de Referência de Trabalho de Hidrocodona

[00222] A solução padrão estoque de hidrocodona foi preparada pesando-se 25 ± 2 mg de material de referência de hidrocodona e transferindo-se o conteúdo para um balão volumétrico de 250 mL. Aproximadamente 100 mL de solução de H_3PO_4 a 0,85% foram adicionados ao balão e submetidos a ultra-sonografia por aproximadamente 2 minutos ou até a dissolução. A solução foi diluída até o volume com solução de H_3PO_4 a 0,85% e misturada vigorosamente.

[00223] F. Soluções de amostra

[00224] A solução de amostra foi preparada pesando-se aproximadamente 250 mg de amostra API de oxicodona em um frasco de cintilação. 5,0 mL de água foram pipetados no frasco para dissolver a amostra. O frasco foi hermeticamente fechado e submetido a ultra-sonografia por aproximadamente 5 minutos ou até que a amostra fosse dissolvida. O conteúdo foi então agitado e misturado vigorosamente.

[00225] G. Solução de Mistura de Teste de Resolução (RTM)

[00226] Uma solução contendo dois componentes, 14-hidroxicodeinona e hidrocodona, foi preparada a partir das respectivas soluções padrão estoque.

[00227] A Mistura de Teste de Resolução (RTM) foi preparada pipetando-se separadamente 10,0 mL de cada solução padrão estoque de hidrocodona acima e 14-hidroxicodeinona acima no mesmo balão volumétrico de 100 mL e diluída até o volume com uma quantidade suficiente de água e misturada vigorosamente.

[00228] H. Condições de HPLC

[00229] As condições de HPLC foram as seguintes:

[00230] Coluna: Waters, Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 µm.

[00231] Temperatura da coluna: 50ºC

[00232] Comprimento de onda do detector: 220 nm

[00233] Volume de injeção: 6 µl

[00234] Quantificação: Área de pico da 14-hidroxicodeinona

[00235] Fase móvel: (60:40) carbonato de amônio 17 mM, pH 9,35–9,40 : Metanol

[00236] Taxa de fluxo: 0,4 mL/minuto

[00237] Tempo de execução: 70 minutos para as amostras e 40 minutos para as soluções padrão e de RTM

[00238] I. Teste da Mistura de Teste de Resolução (RTM)

[00239] Antes de realizar o teste de adequação do sistema, uma nova coluna foi equilibrada de um dia para o outro (pelo menos 12 horas) bombeando-se a fase móvel através dela a 0,4 mL/min. Depois que a nova coluna foi equilibrada, 6 µL de solução de RTM foram injetados no sistema equilibrado para garantir que os dois picos de componente eluído não interferissem entre si. Uma típica separação da solução de teste de adequação do sistema é mostrada na Figura 3.

[00240] J. Teste de adequação do sistema

[00241] O teste de adequação do sistema foi realizado injetando-se a solução padrão de trabalho de 14-hidroxicodeinona 100 ppm no sistema e realizando-se o teste de adequação do sistema conforme descrito na USP <621> realizando-se seis diferentes ciclos de injeções de

6 µL. Os resultados do teste de adequação do sistema atendem aos seguintes critérios apresentados na Tabela 1 abaixo.

TABELA 1

Teste Nº	Teste de adequação do sistema	Especificação
1	RSD das áreas de pico da 14-hidroxicodeinona (1)	RSD ≤ 3,0%
2	RSD do tempo de retenção da 14-hidroxicodeinona (1)	RSD ≤ 2,0%
3	Eficiência da Coluna (Pratos Teóricos da 14-hidroxicodeinona) (1)	N ≥ 2000
4	Resolução entre 14-hidroxicodeinona e hidrocodona (2)	R ≥ 1,5
5	Razão entre sinal e ruído (3)	S/N ≥ 10

[00242] Nota: (1) Foi utilizada a solução padrão de trabalho de 14-hidroxicodeinona 100 ppm para os Testes Nºs 1 a 3.

[00243] (2) Foi utilizada RTM para o Teste Nº 4.

[00244] (3) Foi utilizada a solução padrão de trabalho de 14-hidroxicodeinona 10 ppm para o Teste Nº 5.

[00245] Antes de iniciar o experimento, 6 µL de água foram injetados para garantir que não houve picos de interferência co-eluindo com o pico da 14-hidroxicodeinona. O procedimento a seguir foi então conduzido.

[00246] A solução padrão de trabalho de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona foi injetada seis vezes em diferentes ciclos e foi verificado se o sistema atendia às especificações de teste de adequação do sistema conforme mostrado nos Testes Nºs 1, 2 e 3 na Tabela 1 acima.

[00247] A solução de RTM foi injetada e submetida a um ciclo no sistema de HPLC para confirmar se o sistema atende à especificação de teste de adequação do sistema conforme mostrado no Teste Nº 4 na Tabela 1 acima.

[00248] A solução padrão de trabalho de 10 ppm de 14-

hidroxicodeinona foi injetada e submetida a um ciclo no sistema de HPLC para confirmar se o sistema apresentava uma razão entre sinal e ruído S/N superior ou igual a 10, conforme mostrado na especificação do Teste Nº 5 na Tabela 1 acima.

[00249] Depois que o sistema foi aprovado em todos os testes acima, o seguinte procedimento de HPLC foi realizado.

[00250] A solução padrão de trabalho de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona e a solução padrão de trabalho de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona foram, cada uma, injetada separadamente. Ambas as soluções padrão de trabalho foram utilizadas para quantificar as amostras. Os parâmetros de definição e de integração são mostrados na Tabela 2 abaixo.

TABELA 2

Definição de Integração	Parâmetros
Área mínima	0
Altura mínima	0
Limiar	2
Largura do pico	90,00
Integração de inibição: 0,01 a 20 minutos	Elimina o solvente

[00251] Os típicos cromatogramas de HPLC da solução padrão de trabalho de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona e da solução de amostra de oxicodona API são mostrados na Figura 4 e na Figura 5 respectivamente. Os tempos de retenção da 14-hidroxicodeinona e de outras substâncias relacionadas são apresentados na Tabela 3 abaixo.

TABELA 3

Identificação do pico	Tempo de retenção relativo vs. Oxicodona (RRT)
Oxicodona-N-Óxido (ONO)	0,16
Noroxicodona	0,31
Oximorfona	0,45
7,8-Diidro-8, 14-Diidroxicodeinona (DDC)	0,58
14-hidroxicodeína	0,73
14-hidroxicodeinona	0,79
6-α-Oxicodol	0,96
Hidrocodona	0,95
Oxicodona	1,0
Tebaína	1,89

[00252] Os cálculos a seguir foram realizados utilizando os resultados obtidos acima.

[00253] Utilizando o software Millennium®, os seguintes parâmetros foram fornecidos:

[00254] No conjunto de amostra, as concentrações padrão para ambos os padrões de trabalho (10 e 100 ppm) foram calculadas como segue:

$$100\ PPM\quad conc\ .pad\ .=\frac{W_{pad}\ corrigido\quad para\quad pureza}{250}\ x\ 0{,}05$$

$$10\ PPM\quad conc\ .pad\ .=\ \frac{W_{pad}\ corrigido\quad para\quad pureza}{250}\ x0{,}005$$

[00255] onde W_{pad} é o peso do padrão.

[00256] Foi também fornecido o seguinte:

[00257] Peso da amostra = peso da amostra em mg

[00258] Diluição = 5 ml (diluição da amostra)

[00259] Indicado no rótulo = 0,0001 (para converter os resultados em PPM).

[00260] A quantidade (em ppm) de 14-hidroxicodeinona (abreviada como OHC) na amostra de oxicodona pode ser determinada automati-

camente a partir de uma curva de calibração linear utilizando os dois padrões (100 PPM e 10 PPM) e a equação utilizada no cálculo abaixo.

$$PPM\ de 14OHC = \frac{A_{am} - Y_{intercept}}{Inclinação} X \frac{D}{W_{am}} x\ 1000000$$

[00261] onde:

[00262] A_{am} = área de pico de 14OHC

[00263] $Y_{intercept}$ = interceptação de Y a partir de uma linha de regressão linear utilizando os dois padrões

[00264] Inclinação = inclinação a partir de uma linha de regressão linear utilizando os dois padrões

[00265] D = 5,0 (fator de diluição da amostra)

[00266] W_{am} = peso da amostra em mg

[00267] 1000000 = Fator convencionado para converter o resultado em PPM

EXEMPLO 5

[00268] 3,0 g de sal de cloridrato de oxicodona contendo 154 ppm de 14-hidroxicodeinona foram dissolvidos em 20 mL de água para proporcionar uma solução límpida em um frasco de reação de Parr de 250 mL. À solução, adicionou-se 0,05 g de catalisador de Pd/C a 5%, umectado com 50% de água (Johnson Matthey tipo 87L) e 1 mL de ácido fórmico 88%. A mistura foi colocada sob atmosfera inerte sem fornecimento de hidrogênio e então aquecida até 45ºC–50ºC. Após 2 horas de agitação, a amostra foi retirada para verificar o desaparecimento da 14-hidroxicodeinona. A amostra não apresentou 14-hidroxicodeinona pelo método HPLC descrito no Exemplo 4 acima.

[00269] A solução foi então filtrada por sucção em uma membrana de PTFE de 0,2 mícron para remover o catalisador. Uma alíquota de 2 mL foi retirada de aproximadamente 18 mL de solução de filtrado. À essa solução, adicionou-se 2,0 mL de álcool isopropílico para obter-se uma solução límpida, seguido de 4,0 mL de acetato de etila. A solução

foi agitada, resfriada e mantida entre 0 e 5ºC por 20 horas para proporcionar cristais de cloridrato de oxicodona. O sólido cristalino foi isolado por filtração por sucção. O sólido úmido foi seco em um forno a 50ºC e 10 mmHg de pressão. O sólido seco pesou 0,12 g.

[00270] A análise utilizando o método HPLC no Exemplo 4 acima indicou que aproximadamente 11 ppm de 14-hidroxicodeinona estavam presentes na composição de sal de cloridrato de oxicodona. Em outra alíquota de 2 mL da solução de filtrado, adicionaram-se 16 a 18 mL de álcool isopropílico à solução concentrada de cloridrato de oxicodona seguida por cristalização e secagem. O procedimento proporcionou sal de cloridrato de oxicodona contendo aproximadamente 6,8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

EXEMPLO 6

Análise da amostra para determinar 14-hidroxicodeinona e codeinona.

[00271] Os produtos dos Exemplos 1 a 3 foram analisados pelo seguinte método alternativo para determinar a quantidade de codeinona e de 14-hidroxicodeinona presente. Este método utiliza uma coluna Waters Symmetry C_{18} mantida a 40ºC com eluição isocrática utilizando uma fase móvel de tampão de fosfato de sódio, dodecil sulfato de sódio (SDS), acetonitrila (ACN) e metanol (MeOH).

[00272] Os reagentes utilizados foram os seguintes:

[00273] 1. Água, grau HPLC ou equivalente;

[00274] 2. Ácido fosfórico, 85%, grau HPLC reagente ou equivalente;

[00275] 3. Fosfato de sódio monobásico, monohidratado, grau enzimático ou equivalente;

[00276] 4. Dodecil sulfato de sódio (99%+), ultrapuro, Fluka ou equivalente;

[00277] 5. Acetonitrila, grau HPLC ou equivalente;

[00278] 6. Metanol, grau HPLC ou equivalente;

[00279] 7. Hidróxido de sódio, grau ACS reagente ou equivalente;

[00280] 8. Cloridrato de oxicodona com baixo ABUK a ser utilizado como parte da matriz na preparação padrão;

[00281] 9. Material de referência de Codeinona da Rhodes Technologies ou equivalente;

[00282] 10. Material de referência de 14-hidroxicodeinona da Albany Molecular Research ou equivalente.

[00283] Os equipamentos utilizados foram:

A. SISTEMA DE HPLC

[00284] Para essa análise, um sistema de HPLC com um detector duplo de comprimento de onda foi utilizado, capaz de operar sob condições isocráticas em uma taxa de fluxo de 0,7 mL por minuto com detecção UV a 220 nm e temperatura da coluna de 40°C.

B. Sistema de Filtração de Fase Móvel

[00285] Para essa análise, foi utilizado um equipamento de filtração à vácuo para HPLC com um filtro de membrana de nylon (0,45 μm).

Soluções

i. Solução de hidróxido de sódio a 50% (p/v)

[00286] 50 g de grãos de hidróxido de sódio foram pesados e transferidos para um balão volumétrico de 100 mL. 60 mL de água foram então adicionados e submetidos à ultra-sonografia até que os grãos fossem completamente dissolvidos. Os grãos foram diluídos até o volume com água e bem misturados. (Uma solução de NaOH a 50% p/v comercialmente disponível também pode ser utilizada).

ii. Solução I de ácido fosfórico (H_3PO_4 a ~8,5%)

[00287] 10 ml de ácido fosfórico concentrado (85%) foram transferidos para um balão volumétrico de 100 mL contendo aproximadamente 50 ml de água. O volume foi diluído com água e então misturado.

iii. Solução II de ácido fosfórico (H_3PO_4 a ~0,85%)

[00288] 10 mL de ácido fosfórico a 85% foram pipetados para um

balão volumétrico de 1000 mL, diluídos até o volume com água e bem misturados. Este foi o diluente da amostra e da preparação padrão.

iv. Fase móvel

[00289] 3,45 g ± 0,1 g de fosfato de sódio monobásico monohidratado foram pesados em um balão de 1 L. 1000 mL de água foram adicionados e então agitados com um agitador magnético até a dissolução. 5,41 g ± 0,1 g de dodecil sulfato de sódio foram adicionados e bem misturados até a dissolução. Essa solução foi filtrada utilizando filtração à vácuo com um filtro de membrana de nylon de 0,45 µm. O pH dessa solução foi ajustado com solução de NaOH a 50% até um pH final de 7,50 ± 0,05.

[00290] 722,5 ml da solução acima foram então misturados com 157,5 mL de acetonitrila, e então 120 mL de metanol foram adicionados às soluções e bem misturados. O pH final foi ajustado a 7,80 ± 0,01 com solução de ácido fosfórico a ~8,5%. A fase móvel foi submetida a ultra-sonografia por aproximadamente 5 minutos até remover o ar dissolvido.

Preparação da Solução Padrão Calculada em Relação às Amostras Secas

A. Solução Estoque I de Codeinona/14-Hidroxicodeinona

[00291] 25 ± 1 mg de ambos os materiais de referência de codeinona e 14-hidroxicodeinona foram pesados e transferidos para um balão volumétrico de 100 mL, diluídos até o volume e dissolvidos com solução II de ácido fosfórico a ~0,85%.

ii. Padrão de Estoque II de 100 ppm

[00292] 1 ml de solução estoque I foi pipetado para um balão volumétrico de 50 mL, diluído até o volume com solução II de ácido fosfórico a ~0,85% e então misturados.

iii. Padrão de Trabalho III de 10 ppm

[00293] 500 ± 5 mg de material de oxicodona com baixo ABUK fo-

ram pesados em um balão volumétrico de 10 ml. 1 ml de padrão estoque II foi pipetado e diluído até o volume com solução II de ácido fosfórico a ~0,85% e misturado.

iv. Solução de Oxicodona Não Adicionada

[00294] 500 ± 5 mg de material de Oxicodona com baixo ABUK foram pesados em um balão volumétrico de 10 ml, diluídos até o volume com solução II de ácido fosfórico a ~0,85% e misturados. (Essa solução foi utilizada para calcular o teor residual de codeinona e de 14-hidroxicodeinona no padrão de trabalho).

E. Mistura de Teste de Resolução (RTM)

[00295] 1,0 ml da solução estoque I de codeinona/14-hidroxicodeinona foi pipetado para um balão volumétrico de 50 mL. Utilizando uma micropipeta, 100 µl da solução não adicionada de oxicodona foram transferidos e diluídos até o volume com solução II de ácido fosfórico a ~0,85%. A concentração de codeinona, 14-hidroxicodeinona e oxicodona foi de aproximadamente 100 ppm.

F. Preparação das Amostras

i. 50 mg/mL de solução de amostra de cloridrato de oxicodona

[00296] 500 ± 5 mg de cloridrato de oxicodona foram pesados, em duplicata, em balões volumétricos separados de 10 mL para cada um dos Exemplos 1, 2 e 3. O cloridrato de oxicodona foi então diluído até o volume com a solução II de ácido fosfórico a ~0,85% e agitado até dissolver a amostra. Uma quantidade suficiente dessa amostra foi transferida para um recipiente de HPLC para injeção.

G. Condições de HPLC

[00297] As condições de HPLC foram definidas como segue:

TABELA 4. Condições de HPLC

Parâmetro	Condição
Coluna de HPLC	Symmetry C_{18}, 3,0 x 150 mm, tamanho de partícula de 3,5 µm
Fase móvel	18 mM fosfato/13 mM SDS pH = 7,50: ACN: MeOH (72,25:15,75:12,0) pH=7,80 ± 0,01
Taxa de fluxo*	0,7 mL/min
Temperatura da coluna	40℃
Detecção	220 nm
Volume de injeção	5 µL
Tempo de execução	50 minutos

* O parâmetro pode ser ajustado para atingir os tempos de retenção.

H. Adequação do Sistema

[00298] Foi realizada uma injeção (5 µL) de uma solução em branco (solução II de ácido fosfórico a ~0,85%), seguida de uma injeção da RTM para determinar se houve quaisquer picos de interferência na solução em branco. Seis injeções do padrão de trabalho III foram realizadas. As injeções de adequação do sistema foram então testadas para verificar se atendiam aos critérios de adequação do sistema conforme mostrado na Tabela 2.

TABELA 5. Critérios de Adequação do Sistema

Parâmetro	Critérios de Aceitação
Resolução entre codeinona e 14-hidroxicodeinona	Não menos que 8
Resolução entre 14-hidroxicodeinona e oxicodona	Não menos que 2
Fator de ajuste para oxicodona	0,7-2,0
Tempos de retenção relativos para a codeinona com base na oxicodona	Aprox. 0,44
Tempos de retenção relativos para 14-hidroxicodeinona com base na oxicodona	Aprox. 0,85
%RSD de 6 injeções de adequação do sistema para codeinona e 14-hidroxicodeinona	Não mais que 20%

[00299] Os tempos de retenção esperados foram os seguintes:

Componentes	Tempos de Retenção Esperados
Codeinona	14 ± 2 min
14-hidroxicodeinona	27 ± 4 min
Oxicodona	32 ± 6 min

I. Procedimento de Injeção

[00300] Uma vez equilibrada a coluna, as soluções de amostra e padrão foram injetadas de acordo com a seguinte seqüência da Tabela 3:

Tabela 6

Branco (diluente)	1 injeção
Solução de resolução	1 injeção
Padrão de trabalho III	6 injeções para RSD, últimas 2 injeções para calibração
Branco (diluente)	2 injeções
Solução de oxicodona não adicionada	2 injeções
Amostra 1, Prep. Nº 1	2 injeções
Padrão de trabalho III	2 injeções
Amostra 1, Prep. Nº 2	2 injeções
Amostra 2, Prep. Nº 1	2 injeções
Amostra 2, Prep. Nº 2	2 injeções
Padrão de trabalho III	2 injeções
Amostra 3, Prep. Nº 1	2 injeções
Amostra 3, Prep. Nº 2	2 injeções
Padrão de trabalho III	2 injeções

[00301] Os picos de codeinona e de 14-hidroxicodeinona foram identificados utilizando os tempos de retenção relativos conforme discutido acima.

Cálculos

[00302] As respostas dos picos de codeinona e 14-hidroxicodeinona foram medidas e registradas. O teor de codeinona e 14-

hidroxicodeinona foi calculado em ppm utilizando a seguinte equação:

$$\text{Ppm} = \frac{Rs \times Wpad}{Rpad \times Ws} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{1.000.000}{1}$$

$$\text{ppm} = \frac{Rs \times Wpad \times 200}{Rpad \times Ws}$$

[00303] Onde:

ppm = Partes por milhão de codeinona ou 14-hidroxicodeinona no cloridrato de oxicodona

Rs = Resposta da codeinona ou da 14-hidroxicodeinona na solução de amostra.

Rpad = Resposta da codeinona ou da 14-hidroxicodeinona na solução padrão menos a resposta do padrão não adicionado

Wpad = Peso do padrão, corrigido para pureza, mg

Ws = Peso da amostra, mg

1000000 = Fator de conversão para ppm

% Codeinona/14-hidroxicodeinona = ppm / 10.000

[00304] Os resultados do exemplo 1 utilizando o procedimento do Exemplo 6 proporcionaram < 5 ppm de codeinona e 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[00305] Os resultados do exemplo 2 utilizando o procedimento do Exemplo 6 proporcionaram < 5 ppm de codeinona e < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[00306] Os resultados do exemplo 3 utilizando o procedimento do Exemplo 6 proporcionaram < 5 ppm de codeinona e 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[00307] Diversas outras variações da presente invenção ficarão evidentes aos técnicos no assunto e devem estar dentro do escopo das reivindicações anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para preparação de uma composição de cloridrato de oxicodona apresentando menos do que 100 ppm de 14-hidroxicodeinona, como determinado pelo método HPLC do Exemplo 6, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

(a) prover uma composição à base de oxicodona, a referida composição à base de oxicodona compreendendo uma quantidade de 8α,14-di-hidróxi-7,8-dihidrocodeinona,

(b) reagir a referida composição à base de oxicodona com ácido clorídrico, em uma quantidade superior a 1 equivalente molar em comparação com a quantidade de oxicodona, pelo que a 8α,14-di-hidróxi-7,8-dihidrocodeinona é convertida em 14-hidroxicodeinona; e

(c) hidrogenar a composição de cloridrato de oxicodona formada na etapa (b) utilizando hidrogênio gasoso e um catalisador, que é paládio em carbono, pelo que a 14-hidroxicodeinona é convertida em oxicodona, reduzindo assim a quantidade de 14-hidroxicodeinona formada na etapa (b) para produzir a composição de cloridrato de oxicodona apresentando menos do que 100 ppm de 14-hidroxicodeinona.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a composição de cloridrato de oxicodona formada na etapa (b) é isolada antes da etapa (c).

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que compreende a seguinte etapa adicional antes da etapa (a):

hidrogenar uma composição de 14-hidroxicodeinona contendo 8α, 14-di-hidróxi-7,8-dihidrocodeinona para obter a composição à base de oxicodona.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que compreende a seguinte etapa adicional:

oxidar a tebaína para produzir a composição de 14-hidroxicodeinona contendo 8α, 14-di-hidróxi-7,8-dihidrocodeinona.

5. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição de cloridrato de oxicodona formada na etapa (c) apresenta menos do que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

6. Processo, de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição de cloridrato de oxicodona formada na etapa (c) apresenta menos do que 15 ppm de 14-hidroxicodeinona.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição de cloridrato de oxicodona formada na etapa (c) apresenta menos do que 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

8. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a composição de cloridrato de oxicodona formada na etapa (b) apresenta menos do que 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

9. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a composição de cloridrato de oxicodona formada na etapa (c) apresenta um limite inferior de 14-hidroxicodeinona de 0,25 ppm.

10. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um etapa de aumentar o pH da composição de cloridrato de oxicodona com um agente básico após a hidrogenação, na etapa (c), sendo que o dito agente básico é hidróxido de sódio, sendo que a hidrogenação, na etapa (c), é realizada a um pH inferior a 1, e sendo que o pH da composição de cloridrato de oxicodona é ajustado de um pH inferior a 1,0 para um pH de 1,5 a 2,5 com o agente básico após a hidrogenação.

11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende ainda um etapa de recuperação da composição de cloridrato de oxicodona apresentando menos do que 100 ppm de 14-hidroxicodeinona.

12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o etapa de recuperação compreende a cristalização da composição de cloridrato de oxicodona apresentando menos do que 100 ppm de 14-hidroxicodeinona.

13. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que, na etapa (b), o ácido clorídrico está presente em uma quantidade superior a 1,2 equivalente molar em comparação com a quantidade de oxicodona.

14. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que, na etapa (b), o ácido clorídrico está presente em uma quantidade superior a 1,4 equivalente molar em comparação com a quantidade de oxicodona.

15. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizado pelo fato de que, na etapa (b), o ácido clorídrico está presente em uma quantidade superior a 1,5 equivalente molar em comparação com a quantidade de oxicodona.

16. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de que a composição de cloridrato de oxicodona, formada na etapa (b), apresenta pelo menos 100 ppm de 14-hidroxicodeinona.

17. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que a hidrogenação, na etapa (c), produz uma composição de cloridrato de oxicodona apresentando entre 15 ppm e 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, e a composição de cloridrato de oxicodona apresentando entre 15 ppm e 25 ppm 14-hidroxicecinona é ainda hidrogenada para produzir uma composição

de cloridrato de oxicodona apresentando menos do que 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

18. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, caracterizado pelo fato de que a hidrogenação produz uma composição de cloridrato de oxicodona apresentando um nível de 14-hidroxicodecnina entre 10 ppm e 25 ppm, e a composição de cloridrato de oxicodona apresentando entre 10 ppm e 25 ppm de 14-hidroxicodeinona é hidrogenada adicionalmente para produzir uma composição de cloridrato de oxicodona apresentando menos do que 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

19. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizada pelo fato de que a hidrogenação, na etapa (c), é realizada em um solvente que é uma combinação de isopropanol e água.

20. Composição de cloridrato de oxicodona, caracterizada pelo fato de que apresenta menos do que 100 ppm de 14-hidroxicodeinona, quando obtida pelo processo, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19.

21. Composição de cloridrato de oxicodona, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que apresenta menos do que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

22. Composição de cloridrato de oxicodona, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que apresenta menos do que 15 ppm de 14-hidroxicodeinona.

23. Composição de cloridrato de oxicodona, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que apresenta menos do que 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

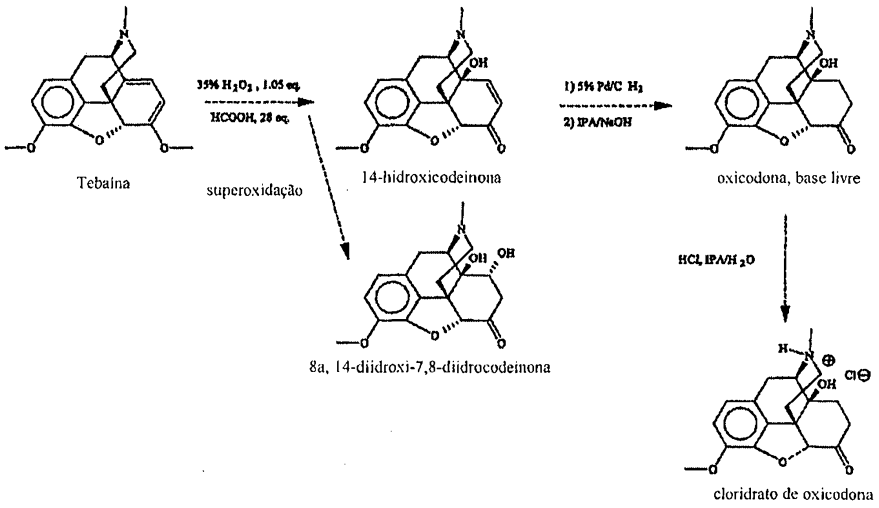
24. Composição de cloridrato de oxicodona, de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que apresenta menos do que 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

25. Composição de cloridrato de oxicodona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, caracterizada pelo fato de que apresenta um limite inferior de 14-hidroxicodeinona de 5 ppm.

26. Composição de cloridrato de oxicodona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 24, caracterizada pelo fato de que apresenta um limite inferior de 14-hidroxicodeinona de 0,25 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm ou 2 ppm.

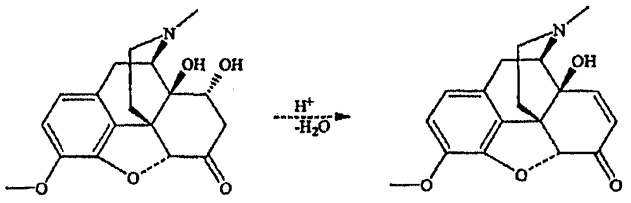
27. Composição de cloridrato de oxicodona, de acordo com qualquer uma das reivindicações 20 a 26, caracterizada pelo fato de que pelo menos uma porção da 14-hidroxicodeinona é derivada da 8α,14-di-hidróxi-7,8-di-hidrocododinona.

FIGURA 1



Esquema de reação do processo utilizado para produzir o cloridrato de oxicodona a partir da tebaína.

FIGURA 2



8a, 14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona

14-hidroxicodeinona

Desidratação da 8α, 14-diidroxi-7,8-diidrocodeinona

FIGURA 3

Cromatograma Típico de HPLC da Solução de RTM

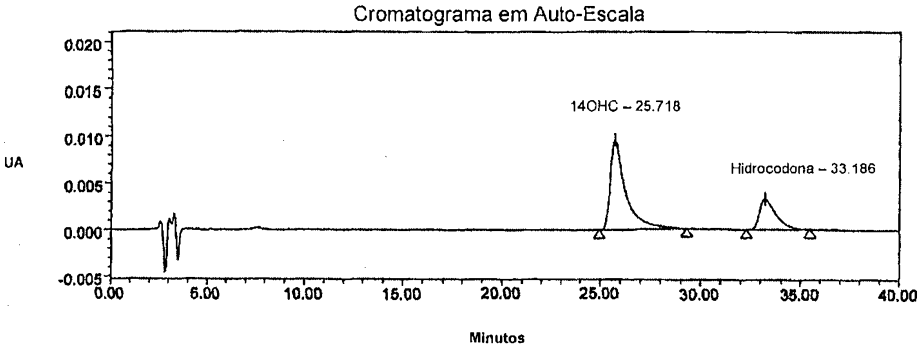


FIGURA 4

Cromatograma Típico de HPLC da Solução Padrão de Trabalho 14OHC 100 PPM

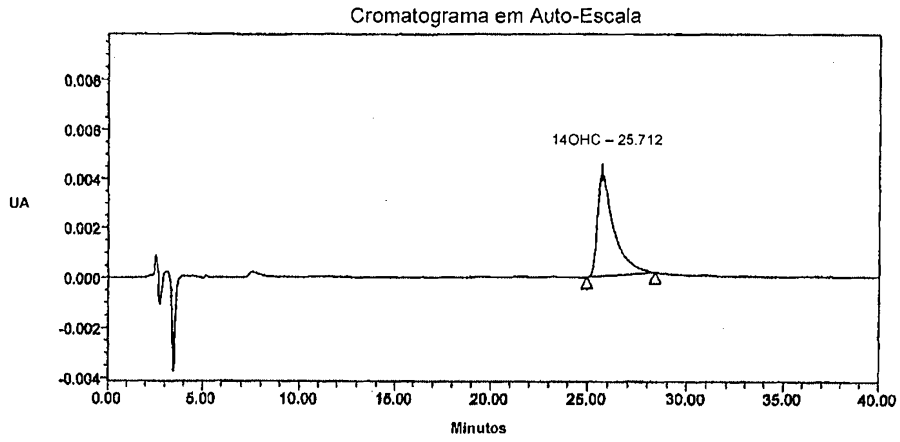


FIGURA 5

Cromatograma Típico de HPLC da Solução de Amostra contendo Oxicodona API

