

**(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: <b>2005.03.30</b>	(73) Titular(es): <b>EURO-CELTIQUE S.A.</b> <b>2, AVENUE CHARLES DE GAULLE 1653</b> <b>LUXEMBOURG</b> <b>LU</b>
(30) Prioridade(s): <b>2004.03.30 US 557492 P</b> <b>2004.08.13 US 601534 P</b> <b>2004.10.18 US 620072 P</b> <b>2005.01.31 US 648625 P</b> <b>2005.02.10 US 651778 P</b>	(72) Inventor(es): <b>ROBERT CHAPMAN</b> <b>US</b> <b>LONN S. RIDER</b> <b>US</b> <b>QI HONG</b> <b>US</b> <b>ROBERT KUPPER</b> <b>US</b> <b>DONALD KYLE</b> <b>US</b>
(43) Data de publicação do pedido: <b>2011.04.06</b>	
(45) Data e BPI da concessão: <b>2015.01.28</b> <b>095/2015</b>	(74) Mandatário: <b>JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO</b> <b>R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA</b> <b>PT</b>

(54) Epígrafe: **FORMA FARMACÊUTICA CONTENDO CLORIDRATO DE OXICODONA COM MENOS DO QUE 25 PPM DE 14- HIDROXICODEINONA**

(57) Resumo:

NALGUMAS MODALIDADES, A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO UMA FORMA FARMACÊUTICA CONTENDO UMA COMPOSIÇÃO DE CLORIDRATO DE OXICODONA COM MENOS DO QUE 25 PPM DE 14- HIDROXICODEINONA.

## **DESCRIÇÃO**

### **FORMA FARMACÊUTICA CONTENDO CLORIDRATO DE OXICODONA COM MENOS DO QUE 25 ppm DE 14- HIDROXICODEINONA**

#### **DOMÍNIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica contendo cloridrato de oxicodona e menos do que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

#### **ANTECEDENTES DA INVENÇÃO**

A oxicodona é um analgésico opióide semi-sintético que exerce um efeito agonista em receptores de opióides, saturáveis, específicos no SNC e noutros tecidos. No homem, a oxicodona pode produzir qualquer um de uma variedade de efeitos, incluindo analgesia.

A Purdue Pharma L. P vende actualmente oxicodona de libertação sustentada em formas farmacêuticas que contêm 10, 20, 40 e 80 mg de cloridrato de oxicodona sob o nome comercial de OxyContin®.

As patentes norte-americanas Nos. 5 266 331; 5 508 042; 5 549 912; e 5 656 295 descrevem formulações de oxicodona de libertação sustentada. A patente WO 2004/016618 descreve polimorfos de cloridrato de oxicodona.

A paramorfina, um composto derivado do ópio, apesar de não ter uso medicinal por si só, é útil como um material inicial em esquemas de síntese para a produção de

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

Os processos de produção de paramorfina ou derivados de ópio substituídos em 14-hidroxi foram relatados, por exemplo, na patente norte-americana n.º 3 894 026 e na patente norte-americana No. 4 045 440.

A oxidação de codeína para codeinona, uma etapa inicial na síntese dos derivados de ópio foi relatada na EP 0889045, na patente norte-americana n.º. 6 008 355 e no J. Am. Chem. Soc. , 1051, 73, 4001 (Findlay).

A reacção de codeinona com 14-hidroxicodeinona foi relatada na patente norte-americana n.º 6 008 355 e em Tetrahedron 55, 1999 (Coop e Rice).

A metilação da codeinona para paramorfina foi relatada em Heterocycles, 1988, 49, 43-7 (Rice) e na patente EP0889045.

A patente norte-americana n.º 6 177 567 descreve a hidrogenação de 14-hidroxicodeinona para oxicodona por redução com difenilsilano e  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})/\text{ZnCl}_2$  ou com hipofosfito de sódio em conjunto com um catalisador de Pd/C em ácido acético aquoso.

Krassnig et al. em "Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone" Arch. Pharm. (1996), 329 (6), (325-326) descrevem a hidrogenação de uma solução de 14-hidroxicodeinona em ácido acético glacial com um

catalisador de Pd-C, a 30 psi (206,84 kPa) nas condições descritas.

Durante a oxidação da paramorfina para originar 14-hidroxicodeinona, formam-se vários produtos sobre-oxidados incluindo 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona. Na produção da base livre de oxicodona a partir da 14-hidroxicodeinona, obtém-se 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona durante o processo. Durante a conversão da base livre de oxicodona em cloridrato de oxicodona, a impureza sofre uma desidratação catalisada por ácido e converte-se em 14-hidroxicodeinona. Assim, a 14-hidroxicodeinona está presente na composição final de cloridrato de oxicodona. O cloridrato de oxicodona IFA (ingrediente farmacêutico activo) está disponível numa variedade de fabricantes tal como Johnson Matthey e Mallinkrodt. O cloridrato de oxicodona IFA actualmente disponível no mercado e o cloridrato de oxicodona preparado por processos conhecidos tem um nível de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm.

Há uma necessidade constante, na técnica, de providenciar uma composição de cloridrato de oxicodona que contenha quantidades reduzidas de 14-hidroxicodeinona quando comparadas com as composições conhecidas na técnica.

## **OBJECTOS E SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica contendo cloridrato de oxicodona e menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, conforma determinado pelo método de CLAR do exemplo 6 e um excipiente acetável sob o ponto de vista farmacêutico.

A descrição da presente invenção providencia um processo para reduzir a 14-hidroxicodeína, numa composição de cloridrato de oxicodona para uma quantidade inferior a 25 ppm, inferior a cerca de 15 ppm, inferior a cerca de 10 ppm ou inferior a cerca de 5 ppm.

A presente invenção providencia um processo para fazer reagir uma composição à base de oxicodona com ácido clorídrico, em condições para produzir uma composição de cloridrato de oxicodona com uma quantidade de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm.

Constitui ainda um outro objecto da presente invenção providenciar uma composição de cloridrato de oxicodona comportando um nível de 14-hidroxicodeína inferior a . . 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm.

A presente invenção ainda providencia um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14 hidroxicodeína inferior a 25 ppm, fazendo reagir uma composição à base de oxicodona com ácido clorídrico, em condições adequadas para promover a desidratação de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína para 14-hidroxicodeína durante a formação de sal e em condições redutoras de modo a converter a 14-hidroxicodeína em oxicodona.

A presente invenção ainda tem por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, compreendendo a reacção de uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína superior a

100 ppm, em condições que reduzem a quantidade de 14-hidroxicodeína para um nível inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, compreendendo a submissão de uma composição de cloridrato de oxicodona, com um nível de 14-hidroxicodeína superior a 100 ppm, a uma hidrogenação, num grau em que a quantidade de 14-hidroxicodeína na composição é reduzida para uma quantidade inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm.

A composição de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm pode ser posteriormente hidrogenada para diminuir ainda mais a quantidade de 14-hidroxicodeína, por exemplo, de cerca de 15 ppm para cerca de 10 ppm ou menos.

Numa modalidade, em que o material inicial é uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo 14-hidroxicodeína numa quantidade de 100 ppm ou superior, a composição final de cloridrato de oxicodona tem um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm. Noutra modalidade, em que o material inicial é uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo 14-hidroxicodeína numa quantidade entre 15 ppm e 25 ppm, a composição final de cloridrato de oxicodona tem um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm. Noutra modalidade, em que o material inicial é uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo 14-hidroxicodeína numa quantidade entre 10 ppm e 25 ppm, a composição final de cloridrato de

oxicodona tem um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a cerca de 5 ppm.

O processo para a preparação da composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm pode compreender a hidrogenação do material inicial, à temperatura de refluxo. O processo inclui ainda a recuperação da composição de cloridrato de oxicodona resultante, com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.

A presente invenção ainda tem por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14 hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, compreendendo a hidrogenação, à temperatura de refluxo, de uma composição inicial de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm num dissolvente apropriado, durante um tempo suficiente para produzir uma composição de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm; e a recuperação da composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, por cristalização e eliminação do dissolvente (por exemplo, por filtração).

Em certas modalidades, 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-hidroxi-codeinona.

A presente invenção ainda tem por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona numa quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a reacção, num dissolvente adequado,

de uma composição à base de oxicodona, com ácido clorídrico, numa quantidade superior a 1,0 equivalente molar, em comparação com a composição à base de oxicodona, sendo a etapa de reacção realizada em condições de redução, para formar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína numa quantidade inferior a 25 ppm.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína compreendendo a hidrogenação de uma composição de 14-hidroxicodeína para se obter uma composição com uma base isenta de oxicodona; a conversão de uma composição de base isenta de oxicodona em cloridrato de oxicodona; e a hidrogenação do cloridrato de oxicodona para se obter uma composição de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína, compreendendo a hidrogenação de uma composição de 14-hidroxicodeína para se obter uma composição com uma base isenta de oxicodona; a conversão da composição com uma base isenta de oxicodona num cloridrato de oxicodona; o isolamento do cloridrato de oxicodona e a hidrogenação do cloridrato de oxicodona para se obter uma composição de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína, compreendendo a oxidação de uma composição de paramorfina para formar uma composição de 14-hidroxicodeína, sendo a oxidação



realizada, a um pH apropriado para minimizar ou eliminar a produção de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona na composição de 14-hidroxicodeinona; a hidrogenação da composição de 14-hidroxicodeinona para formar uma composição à base de oxicodona; e a conversão da composição à base de oxicodona numa composição de cloridrato de oxicodona com menos do que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona compreendendo a reacção de uma composição à base de oxicodona com um ácido com um pH mais elevado do que o ácido clorídrico, para formar o correspondente sal de adição de ácido de oxicodona e a conversão do sal de adição de ácido de oxicodona em cloridrato de oxicodona.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, compreendendo o contacto de uma composição à base de oxicodona com uma quantidade de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona com uma substância que preferencialmente remove a 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona quando comparado com a base de oxicodona; e a conversão da composição à base de oxicodona numa composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

A presente invenção tem ainda por objecto um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona numa quantidade inferior a 25 ppm compreendendo a submissão de uma composição à base de oxicodona com uma quantidade de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona a uma separação cromatográfica para

preferencialmente remover a 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona quando comparado com a base de oxicodona; e a conversão da composição à base de oxicodona numa composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

O termo "ppm", tal como se utiliza aqui, significa "partes por milhão". Tal como usado para referir a 14-hidroxicodeinona, "ppm" significa partes por milhão de 14-hidroxicodeinona numa determinada amostra.

O termo 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona inclui tanto 8 $\alpha$ ,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona; ou 8 $\beta$ ,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona ou pode incluir uma mistura de ambos os compostos.

A preparação de cloridrato de oxicodona pode ser, por exemplo, um ingrediente farmacêutico activo (IFA) de oxicodona, tal como cloridrato de oxicodona USP, em combinação ou não com um ou mais de outros ingredientes. Por exemplo, a preparação de oxicodona pode ser uma forma de dosagem farmacêutica final ou uma preparação intermédia para uma forma farmacêutica final, que pode ser ensaiada para analisar a presença de 14-hidroxicodeinona e/ou de codeinona, por exemplo, para fins de garantia de qualidade. De preferência, a preparação de cloridrato de oxicodona é cloridrato de oxicodona IFA 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.

O processo para detectar a presença de 14-hidroxi-codeinona numa preparação de oxicodona pode ser realizado em conformidade com a série de pedidos provisionais norte-

americanos com o nº 60/557 502, intitulado "Methods For Detecting 14-Hydroxycodeinone" apresentados em 30 de Março de 2004 (pedido de prioridade para WO 2005/098414) e em conformidade com o pedido provisional norte-americano intitulado "Methods For Detecting 14-Hydroxycodeinone" registado em 31 de Janeiro de 2005 (pedido de prioridade para WO 2005/098414).

## **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

A figura 1 é um esquema de uma reacção de paramorfina com cloridrato de oxicodona, incluindo a oxidação da paramorfina com 14-hidroxicodeinona e a impureza de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona.

A figura 2 é um esquema da desidratação de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona para 14-hidroxicodeinona.

A figura 3 mostra uma separação de uma solução de ensaio adequada ao sistema do exemplo 4.

A figura 4 mostra um cromatograma de CLAR para a solução padrão de trabalho 14OHC de 100 PPM do exemplo 4.

A figura 5 representa um cromatograma típico de CLAR para uma solução de uma amostra IFA de oxicodona do exemplo 4.

## **DESCRIÇÃO DETALHADA**

### MODALIDADES

A presente invenção tem as seguintes modalidades:

(1) uma forma farmacêutica compreendendo cloridrato de oxicodona e menos do que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, conforme determinado pelo método de CLAR do exemplo 6 e

um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico;

(2) a forma farmacêutica de (1), que providencia a libertação sustentada do cloridrato de oxicodona;

(3) a forma farmacêutica de (2), em que se consegue a libertação sustentada do cloridrato de oxicodona por

(i) incorporação do cloridrato de oxicodona e 14-hidroxicodeinona numa matriz, em conjunto com um material de libertação sustentada; ou

(ii) um revestimento de libertação sustentada;

(4) a forma farmacêutica de qualquer um de (1) a (3), que é uma formulação oral;

(5) a forma farmacêutica de acordo com (4), que é uma formulação oral de libertação sustentada, preferencialmente uma formulação oral de libertação sustentada, sob a forma de um comprimido revestido ou uma formulação em múltiplas partículas;

(6) a forma farmacêutica de (4) ou (5), em que a forma farmacêutica compreende de 10 mg a 320 mg do cloridrato de oxicodona;

(7) a forma farmacêutica de qualquer um de (1) a (6), que tem menos do que 15 ppm, menos do que 10 ppm ou menos do que 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

A forma farmacêutica de qualquer um de (1) a (7) pode obter-se, numa modalidade, por um processo que compreende as etapas de

(i) reacção de uma composição à base de oxicodona compreendendo 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona com ácido clorídrico, em que se desidrata 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona para 14-hidroxicodeinona durante a formação do sal e em condições de redução de modo a

converter a 14-hidroxicodeína em oxicodona, providenciando assim uma composição de cloridrato de oxicodona com 14-hidroxicodeína num nível inferior a 25 ppm e

(ii) a incorporação da composição de cloridrato de oxicodona resultante da etapa (i) numa forma farmacêutica.

No referido processo, a composição à base de oxicodona contendo 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína reage preferencialmente com ácido clorídrico, numa quantidade superior a 1,0 equivalentes molares, em comparação com a base isenta de oxicodona.

Ainda preferida no referido processo é que a redução seja uma hidrogenação realizada com um catalisador e um dador de hidrogénio.

Nalgumas modalidades, a 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína, no referido processo é a 8 $\alpha$ ,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína e pelo menos uma porção da 14-hidroxicodeína deriva da 8 $\alpha$ ,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína.

PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DE CLORIDRATO DE OXICODONA COM MENOS DO QUE 25 ppm DE 14-HIDROXICODEÍNA

A presente invenção tem por objecto os seguintes processos:

Um processo para reduzir a quantidade de 14-hidroxi-codeína numa composição de cloridrato de oxicodona (por exemplo, cloridrato de oxicodona IFA) e também a composição de cloridrato de oxicodona resultante,

recuperado desse processo, com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. Um processo para reduzir a quantidade de 14-hidroxicodeinona numa composição de cloridrato de oxicodona, que compreende a reacção de uma composição de cloridrato de oxicodona com uma quantidade eficaz, sob o ponto de vista catalítico, de um composto de metal de transição e um gás compreendendo hidrogénio, a uma determinada temperatura e durante um período de tempo suficiente para reduzir o teor de 14-hidroxicodeinona até a um nível em que a composição de cloridrato de oxicodona resultante é composta por 14-hidroxicodeinona numa quantidade inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm; inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm.

O processo da presente invenção também pode resultar na redução de outras cetonas insaturadas alfa, beta em composições de oxicodona, para além da 14-hidroxicodeinona tal como, por exemplo, a codeinona.

De acordo com certas modalidades da presente invenção, carrega-se uma composição de cloridrato de oxicodona (por exemplo, cloridrato de oxicodona IFA) e um dissolvente, num aparelho de reacção. A composição é então hidrogenada em condições adequadas, durante um período de tempo suficiente; o catalisador é eliminado do dissolvente; e isola-se e remove-se a composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, por exemplo, por cristalização e filtração.

A hidrogenação da 14-hidroxicodeinona nos processos da presente invenção pode ser feita usando, por exemplo, a hidrogenação catalítica sob pressão ou hidrogenação catalítica de transferência, num ácido adequado, por

exemplo, ácido acético. Uma reacção de hidrogenação particular utiliza hidrogénio gasoso ou  $\text{NaHPO}_2$ , em conjunto com um catalisador de paládio em carvão. Em certas modalidades, pode-se seleccionar um dador de hidrogénio, para uso na hidrogenação da 14-hidroxicodeinona, entre hidrogénio, álcoois primários e secundários, aminas primárias e secundárias, ácidos carboxílicos e os seus ésteres e sais de amina, hidrocarbonetos facilmente desidrogenados (por exemplo, hidrocarbonetos aromáticos substituídos por alquilo inferior, tais como etilbenzeno, dietilbenzeno, isopropilbenzeno di-isopropilbenzeno, 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 os seus isómeros de cadeia ramificada; cicloparafinas tais como ciclobutano, ciclo-pentano, ciclo-hexano, metilciclopentano, metilciclo-hexano e etilciclopentano; olefinas tais como etileno, propileno, 1-butenos, 2-butenos, 1-penteno, 2-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno e os seus derivados de cadeia ramificada, agentes redutores de decapagem (por exemplo, hidretos orgânicos de estanho em suporte de polímero) e qualquer combinação adequada dos mesmos. Em certas modalidades, a hidrogenação pode ser realizada conforme descrito no pedido provisório de patente norte-americana nº 60/477 968, registado em 12 de Junho de 2003, intitulado "Hydrogenation of Opioids Without Hydrogen Gas Feed".

Em certas modalidades, a hidrogenação é realizada a uma pressão de 5 PSIG (34,47 kPa) a 200 PSIG (1378,95 kPa) ou de 40 PSIG (275,79 kPa) a 60 PSIG (413,69 kPa). Em

certas modalidades, a hidrogenação é realizada a uma temperatura entre 20 °C e 100 °C ou entre 40 °C e 85 °C.

Em certas modalidades, a hidrogenação é realizada a um pH inferior a 5, inferior a 3 ou inferior a 1, por exemplo, a 0,5.

Em certas modalidades da presente invenção, a 14-hidroxicodeinona é convertida em oxicodona, por hidrogenação, utilizando difenilsilano e  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})/\text{ZnCl}_2$  e hipofosfito de sódio, em conjunto com um catalisador de Pd/C, em solução aquosa de ácido orgânico; ou hidrogenação por transferência catalítica com Pd/C.

O tempo total de reacção, da reacção de hidrogenação, terá uma duração suficiente para reduzir o teor de 14-hidroxicodeinona para um nível que é inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm ou inferior a 5 ppm. O tempo real de reacção pode variar consoante a temperatura e a eficiência do sistema de hidrogenação. Consoante as condições de hidrogenação (por exemplo, temperatura e pressão), o tempo total de reacção para conseguir a desejada redução na 14-hidroxicodeinona pode ser, por exemplo, de 10 minutos a 36 horas. A hidrogenação da 14-hidroxicodeinona pode ser efectuada na presença de um catalisador de metal nobre. Os catalisadores apropriados podem ser seleccionados entre cobalto de Raney, níquel de Raney, paládio em carvão, platina em carvão, paládio em alumina, óxido de platina, ruténio em alumina, ródio em alumina ou ródio em carvão. Um catalisador específico para esta redução é o paládio em carvão a 5 %. A quantidade de catalisador de paládio em carvão pode ser de 0,05 % p/p a 50 % p/p ou de 0,5 % p/p a 5 %, em relação à composição tratada.



A reacção pode ser realizada num dissolvente tal como água; um álcool (tal como, por exemplo, isopropanol, metanol ou etanol); tetra-hidrofurano; um hidrocarboneto aromático (tal como benzeno); um éter (tal como dioxano); um éster de um ácido alcanóico inferior (tal como acetato de metilo ou acetato de etilo); uma amida (tal como, por exemplo, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida ou outras amidas de ácidos gordos inferiores substituídos com N-alquilo); N-metilpirrolidona; formil-morfolina;  $\beta$ -metoxipropionitrilo; um ácido carboxílico (tal como ácido fórmico, acético, propiónico ou outro ácido alcanóico inferior) ou uma mistura apropriada de dois ou mais de qualquer um dos dissolventes mencionados antes. Uma combinação particular de co-dissolventes é a de isopropanol/água.

Normalmente mistura-se o dissolvente com a composição contendo 14-hidroxicodeinona (por exemplo, uma composição de oxicodona) antes da hidrogenação.

Em certas modalidades, a presente invenção tem por objecto a conversão de uma composição de base livre de oxicodona (com um componente de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona) em cloridrato de oxicodona. Durante as reacções de formação de sal, conhecidas na técnica, o componente 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona é convertido em 14-hidroxicodeinona, por desidratação catalisada por um ácido. Assim, a 14-hidroxicodeinona está aumentada no produto final. Em virtude da presente invenção, esta pode ser reduzida, sobrecarregando a quantidade de ácido clorídrico na formação do sal, para promover a reacção de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona em 14-hidroxicodeinona e proporcionando condições de redução suficientes para reduzir facilmente a 14-hidroxi-

codeinona para oxicodona. Nessas modalidades, a quantidade de ácido clorídrico é uma quantidade superior a 1 equivalente molar, em comparação com a base livre de oxicodona. Em certas modalidades, a quantidade de equivalente molar de ácido clorídrico pode ser superior a 1,2 equivalentes molares ou superior a 1,4 equivalentes molares. Em certas modalidades, a quantidade de ácido clorídrico pode ser de cerca de 1,5 equivalentes molares. Podem providenciar-se condições de redução suficientes para transformar a 14-hidroxicodeinona em oxicodona, por exemplo, por meio de um catalisador com um dador de hidrogénio.

Além disso, durante a formação do sal, a taxa de desidratação de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona para 14-hidroxicodeinona é reduzida à medida que o pH da solução aumenta. Assim, em certas modalidades, o pH da solução pode ser ajustado para um pH de 1,5 a 2,5, de preferência para 1,8 (por exemplo, a partir de um pH inferior a 1) com um agente básico adequado, por exemplo, hidróxido de sódio. Isso minimiza ainda mais a formação de 14-hidroxicodeinona a partir de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona durante a cristalização. Preferencialmente, o ajustamento do pH é feito após a etapa de hidrogenação e antes da eliminação do catalisador e do isolamento da oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.

Pode ser necessário realizar mais do que uma vez o processo da presente invenção ou uma ou mais etapas importantes no processo da presente invenção, a fim de reduzir a quantidade de 14-hidroxicodeinona para um nível desejado, por exemplo, menos do que 10 ppm ou menos do que 5 ppm.

As composições de cloridrato de oxicodona podem ser preparadas por alguns processos alternativos. Esses processos alternativos resultam, preferencialmente, numa composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína numa quantidade inferior a 25 ppm. Um desses processos alternativos é um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína compreendendo a oxidação de uma composição de paramorfina para formar uma composição de 14-hidroxicodeína, sendo a oxidação realizada a um pH adequado para minimizar ou eliminar a produção de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína na composição de 14-hidroxi-codeína; a hidrogenação da composição de 14-hidroxi-codeína para formar uma composição à base de oxicodona; e a conversão da composição à base de oxicodona numa composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína.

Outro processo alternativo é um processo de preparação de 14-hidroxicodeína compreendendo a oxidação de uma composição de paramorfina para formar uma composição de 14-hidroxicodeína, sendo a oxidação realizada a um pH adequado para minimizar ou eliminar a produção de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína na composição de 14-hidroxi-codeína.

Outro processo alternativo é um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona que compreende a reacção de uma composição à base de oxicodona com um ácido com um pH mais elevado do que o do ácido clorídrico, para formar um sal de adição de ácido de oxicodona correspondente e a conversão do sal de adição de ácido de oxicodona no cloridrato de oxicodona. Nesse processo, o ácido pode ser seleccionado no grupo constituído por ácido

tartárico, ácido oxálico, ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico e as suas misturas.

Outro processo alternativo é um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína numa quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo o contacto de uma composição à base de oxicodona com uma quantidade de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína com uma substância que preferencialmente remove a 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína, quando comparada com a base de oxicodona; e a conversão da composição à base de oxicodona a uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína. Preferencialmente, a substância de contacto pode ser um gel. O contacto pode incluir a passagem de uma solução que incluía a composição à base de oxicodona através da substância ou pode incluir a formação de uma pasta com a composição à base de oxicodona e o gel.

Outro processo alternativo é um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína numa quantidade inferior a 25 ppm, compreendendo a submissão de uma composição à base de oxicodona com uma quantidade de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína a uma separação cromatográfica para, preferencialmente, remover a 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeína, quando comparada com a base de oxicodona; e convertendo a composição à base de oxicodona a uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeína. De preferência, a separação cromatográfica é um leito móvel simulado.

Outro processo alternativo é um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de

14-hidroxicodeinona numa quantidade inferior a 25 ppm compreendendo o contacto de uma composição de cloridrato de oxicodona com uma quantidade de 14-hidroxicodeinona com uma substância que preferencialmente remove a 14-hidroxicodeinona quando comparada com o cloridrato de oxicodona; e recuperando uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. A substância de contacto pode ser um gel. O contacto pode incluir a passagem de uma solução que inclua a composição de cloridrato de oxicodona através da substância ou pode incluir a formação de uma pasta com a composição de cloridrato de oxicodona e o gel.

Outro processo alternativo é um processo para preparar uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona numa quantidade inferior a 25 ppm compreendendo a submissão de uma composição de cloridrato de oxicodona com uma quantidade de 14-hidroxicodeinona a uma separação cromatográfica que preferencialmente remove a 14-hidroxicodeinona quando comparada com o cloridrato de oxicodona; e recuperando uma composição de cloridrato de oxicodona com menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. De preferência, a separação cromatográfica é um leito móvel simulado.

#### OUTRAS MODALIDADES

O cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm pode ser incorporado em formas farmacêuticas, por exemplo, por mistura de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, com excipientes convencionais, ou seja, substâncias veiculares, orgânicas ou inorgânicas, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Para formulações orais, as

formas farmacêuticas podem proporcionar uma libertação sustentada do princípio activo. Os veículos apropriados, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, incluem álcoois, goma-arábica, óleos vegetais, álcoois benzílicos, polietilenoglicóis, gel, hidratos de carbono, tais como lactose, amilose ou amido, estearato de magnésio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, óleo de perfume, monoglicéridos e diglicéridos de ácidos gordos, ésteres de ácidos gordos de pentaeritritol, hidroximetilcelulose, polivinilpirrolidona. As preparações farmacêuticas podem ser esterilizadas e, se desejado, misturadas com agentes auxiliares, por exemplo, lubrificantes, desintegrantes, conservantes, estabilizantes, agentes de molhagem, emulsionantes sais para influenciar tampões da pressão osmótica, corantes, aromatizantes e/ou substâncias aromáticas. As composições pretendidas para utilização oral podem ser preparadas de acordo com qualquer processo conhecido na técnica e essas composições podem conter um ou mais agentes seleccionados no grupo consistindo em excipientes inertes, não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que são apropriados para o fabrico de comprimidos. Esses excipientes incluem, por exemplo, um diluente inerte, tal como lactose; agentes de granulação e de desintegração tais como amido de milho; agentes de ligação tal como amido; e agentes lubrificantes, tal como estearato de magnésio. Os comprimidos podem não estar revestidos ou podem estar revestidos por meio de técnicas conhecidas para melhorar o aspecto ou para a libertação retardada dos princípios activos. As formulações para uso oral também podem ser apresentadas na forma de cápsulas de gelatina dura em que se mistura o princípio activo com um diluente inerte. As formas farmacêuticas orais da presente invenção podem estar sob a forma de comprimidos (de libertação sustentada e/ou de libertação imediata),

pastilhas, pastilhas expectorantes, pós ou granulados, cápsulas duras ou moles, micropartículas (por exemplo, microcápsulas, microesferas), comprimidos bucais, supositórios, soluções, suspensões.

Nalgumas modalidades, utiliza-se a forma farmacêutica da presente invenção para o tratamento da dor. Isto pode conseguir-se por meio da administração, a um doente humano, das formas farmacêuticas descritas neste documento.

Quando a forma farmacêutica é oral, a forma farmacêutica contém de 10 mg a 320 mg de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a. 25 ppm. Formas farmacêuticas particularmente preferidas para doses dadas duas vezes por dia são de 5 mg, 10 mg, . 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg ou 160 mg. Doses particularmente preferidas para administração de uma dose diária de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, . 80 mg, 100 mg, 120 mg, 160 mg ou de 320 mg. O cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a. 25 ppm pode também ser formulado com excipientes aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, adequados para originar um cloridrato de oxicodona de libertação sustentada com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior 25 ppm. Tais formulações podem ser preparadas de acordo com as patentes norte-americanas nº. 5 266 331; 5 508 042; 5 549 912; e. . 5 656 295.

O cloridrato de oxicodona, com um nível de 14-hidroxi-codeinona inferior a 25 ppm, pode ser formulado como uma formulação oral de libertação sustentada, em qualquer formulação adequada em comprimidos, comprimidos revestidos ou formulação em partículas múltiplas, conhecida por especialistas na matéria. A forma farmacêutica de

libertação sustentada pode incluir um material de libertação sustentada, que é incorporado numa matriz, em conjunto com a oxicodona ou um seu sal.

A forma farmacêutica de libertação sustentada pode eventualmente compreender partículas contendo oxicodona com um nível de 14-hidroxicodona inferior a 25 ppm. Em certas modalidades, as partículas têm um diâmetro de 0,1 mm até 2,5 mm, de preferência de 0,5 mm a 2 mm. De preferência, as partículas são revestidas com uma película de um material que permite a libertação da substância activa, a um ritmo sustentado, em meio aquoso. O revestimento de película é escolhido de forma a atingir, em combinação com as outras propriedades estabelecidas, as propriedades de libertação desejadas. As formulações com revestimento de libertação sustentada, da presente invenção, devem ser capazes, preferencialmente, de produzir uma película forte e contínua, suave e elegante, capaz de suportar pigmentos e outros aditivos de revestimento, não tóxicos, inerte e sem aderência.

#### PÉROLAS REVESTIDAS

Em certas modalidades da presente invenção, utiliza-se um material hidrofóbico para revestir pérolas inertes, sob o ponto de vista farmacêutico, tal como pérolas parietal nu 18/20 e uma pluralidade de pérolas sólidas de libertação sustentada resultantes, que podem então ser colocadas numa cápsula de gelatina, numa quantidade suficiente para originar uma dose efectiva de libertação sustentada, quando ingerida e em contacto com um fluido ambiental, por exemplo, fluido gástrico ou meios de dissolução.



As formulações de pérolas de libertação sustentada, da presente invenção, libertam lentamente a substância activa da presente invenção, por exemplo, quando ingeridas e expostas a fluidos gástricos e, em seguida aos fluidos intestinais. O perfil de libertação sustentada das formulações da presente invenção pode ser alterado, por exemplo, fazendo variar a quantidade de sobre-revestimento com o material hidrofóbico, alterando a maneira pela qual se adiciona um plastificante ao material hidrofóbico, variando a quantidade de plastificante em relação ao material hidrofóbico, pela inclusão de ingredientes ou excipientes adicionais, alterando o processo de fabrico. O perfil de dissolução do produto final também pode ser modificado, por exemplo, aumentando ou diminuindo a espessura do revestimento retardador.

Preparam-se esferóides ou pérolas revestidas com o(s) agente(s) da presente invenção, por exemplo, por meio da dissolução do(s) agente(s) em água e, em seguida, pulverizando a solução sobre um substrato, por exemplo, pérolas nu pariel 18/20, usando um dispositivo de inserção de Wuster. Opcionalmente, também se adicionam ingredientes adicionais, antes da aplicação sobre as pérolas a fim de ajudar a ligação do princípio activo às pérolas e/ou para corar a solução. Por exemplo, pode-se adicionar à solução um produto que inclui hidroxipropilmetilcelulose com ou sem corante (por exemplo, Opadry®, disponível comercialmente na Colorcon, Inc. ) e mexe-se a solução (por exemplo, durante cerca de 1 hora) antes da sua aplicação às pérolas. O substrato revestido resultante, nas pérolas deste exemplo, pode ser eventualmente sobre-revestido com um agente de barreira, para separar os princípios activos do revestimento hidrofóbico de libertação sustentada. Um exemplo de um agente de barreira adequado é aquele que

compreende hidroxipropilmetilcelulose. No entanto, pode-se utilizar qualquer agente formador de película conhecido na técnica. É preferível que o agente de barreira não afete a taxa de dissolução do produto final.

As pérolas podem então ser sobre-revestidas com uma dispersão aquosa do material hidrofóbico. A dispersão aquosa de material hidrofóbico inclui, de preferência, ainda uma quantidade eficaz de plastificante, por exemplo, citrato de trietilo. Podem também ser utilizadas dispersões aquosas pré-formuladas de etilcelulose, tal como Aquacoat® ou Sureleas®. Se se utilizar Surelease®, não é necessário adicionar, separadamente, um plastificante. Alternativamente, podem utilizar-se dispersões aquosas de polímeros acrílicos, pré-formuladas, tais como Eudragit®.

As soluções de revestimento, da presente invenção, contêm, para além do agente formador da película, plastificante e um sistema dissolvente (isto é, água), um corante para proporcionar elegância e distinção ao produto. A cor pode ser adicionada à solução do agente activo sob o ponto de vista terapêutico, em vez de ou para além da dispersão aquosa de material hidrofóbico. Por exemplo, pode adicionars-se Aquacoat® através do uso de dispersões coradas à base de álcool ou de propileno-glicol, pigmentos carmesim de alumínio moído e opacificantes tal como dióxido de titânio, por meio da adição de cores com corte à solução de polímero solúvel em água e usando depois um baixo corte para o Aquacoat® plastificado. Alternativamente, pode-se utilizar qualquer processo adequado para conferir cor às formulações da presente invenção. Os ingredientes adequados para conferir cor à formulação, quando se utiliza uma dispersão aquosa de um polímero acrílico, incluem dióxido de titânio e pigmentos de cor, tais como pigmentos de óxido

de ferro. A incorporação de pigmentos pode, no entanto, aumentar o efeito de retardamento do revestimento.

O material hidrofóbico plastificado pode ser aplicado sobre o substrato compreendendo o(s) agente(s), por pulverização, utilizando qualquer equipamento de pulverização adequado conhecido na técnica. Num processo preferido, utiliza-se um sistema de leito fluidizado de Wurster no qual um jacto de ar, injectado por baixo, fluidifica o material do núcleo e os efectua a secagem, enquanto o revestimento de polímero acrílico é pulverizado. Pode-se aplicar uma quantidade suficiente de material hidrofóbico para obter uma libertação sustentada pré-determinada do(s) agente(s), quando o substrato revestido é exposto a soluções aquosas, por exemplo, a suco gástrico. Após o revestimento com o material hidrofóbico, eventualmente aplica-se às pérolas um outro sobre-revestimento de um agente formador de película, tal como Opadry®. Este sobre-revestimento é providenciado, se for caso disso, a fim de reduzir substancialmente a aglomeração das pérolas.

A libertação do(s) agente(s), a partir da formulação de libertação sustentada da presente invenção, pode ser ainda influenciada, isto é, ajustada a uma taxa desejada, por meio da adição de um ou mais agentes de modificação da libertação ou providenciando uma ou mais passagens através do revestimento. A relação entre o material hidrofóbico e o material solúvel em água é determinada por, entre outros factores, a taxa de libertação necessária e as características de solubilidade dos materiais seleccionados.

Os agentes modificadores da libertação que funcionam como formadores de poros podem ser orgânicos ou inorgânicos e incluem materiais que podem ser dissolvidos, extraídos ou lixiviados a partir do revestimento, num ambiente de utilização. Os formadores de poros podem incluir um ou mais materiais hidrofílicos, tais como hidroxipropilmetilcelulose.

Os revestimentos de libertação sustentada, da presente invenção, podem incluir também agentes promotores de erosão, tal como o amido e gomas.

Os revestimentos de libertação sustentada, da presente invenção, também podem incluir materiais úteis para fazer lâminas microporosas no ambiente de utilização, tais como policarbonatos compostos por poliésteres lineares de ácido carbónico em que os grupos carbonato ocorrem várias vezes na cadeia polimérica.

O agente de modificação da libertação também pode incluir um polímero semi-permeável.

Nalgumas modalidades, o agente de modificação da libertação selecciona-se a partir de hidroxipropilmetilcelulose, lactose, estearatos de metal e misturas de qualquer um destes materiais.

Os revestimentos de libertação sustentada, da presente invenção, podem incluir também um meio de saída compreendendo pelo menos uma passagem ou um orifício. A passagem pode ser formada através de processos tal como os descritos nas patentes norte-americanas nº. 3 845 770; 3 916 8989; 4 063 064; e 4 088 864.

## FORMULAÇÕES DA MATRIZ

Noutras modalidades da presente invenção, a formulação de libertação sustentada também pode ser conseguida através de uma matriz, eventualmente com um revestimento de libertação sustentada, tal como aqui definido. Os materiais adequados para inclusão numa matriz de libertação sustentada podem depender do processo utilizado para formar a matriz.

Por exemplo, uma matriz, para além do cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, pode incluir: materiais hidrofílicos e/ou hidrofóbicos, tais como gomas, éteres de celulose, resinas acrílicas, materiais derivados de proteínas; a lista não pretende ser exclusiva e qualquer outro material hidrofóbico ou material hidrofílico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, que é capaz de conferir a libertação sustentada do(s) agente(s) e que os funde (ou amolece na medida necessária para serem extrudidos), pode ser utilizado na presente invenção.

Podem utilizar-se hidrocarbonetos de cadeia longa ( $C_8$ - $C_{50}$ , especialmente  $C_{12}$ - $C_{40}$ ), substituídos ou insubstituídos, tais como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerol de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras e álcool estearílico; e polialquilenoglicóis digeríveis.

Destes polímeros, preferem-se os polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSP0 - os éteres de celulose, especialmente hidroxialquilceluloses e carboxialquilceluloses. A forma farmacêutica oral pode conter entre 1 %

e 80 % (em peso) de pelo menos um material hidrofóbico ou hidrofílico.

Quando o material hidrofóbico é um hidrocarboneto, o hidrocarboneto, de preferência, tem um ponto de fusão entre 25 ° e 90 °C. Dos hidrocarbonetos de cadeia longa, preferem-se os álcoois gordos (alifáticos). A forma farmacêutica oral pode conter até 60 % (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto de cadeia longa digerível.

De preferência, a forma farmacêutica oral contém até 60 % (em peso) de pelo menos um polialquilenoglicol.

O material hidrofóbico selecciona-se, de preferência, no grupo que consiste em alquilceluloses, polímeros e copolímeros de ácido acrílico e metacrílico, verniz, zeína, óleo de rícino hidrogenado, óleo vegetal hidrogenado ou as suas misturas. Em certas modalidades da presente invenção, o material hidrofóbico é um polímero acrílico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo copolímeros de ácido acrílico e de ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(anidrido de ácido metacrílico), polimetacrilato, poliacrilamida, poli-(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo. Noutras modalidades, o material hidrofóbico selecciona-se a partir de materiais tais como hidroxialquilceluloses tal como hidroxipropilmetilcelulose e misturas dos materiais anteriores.

Os materiais hidrofóbicos preferidos são insolúveis em água com mais ou menos tendências hidrofílicas e/ou hidrofóbicas acentuadas. De preferência, os materiais hidrofóbicos úteis têm um ponto de fusão de 25 °C a 200 °C, de preferência de 45 °C a 90 °C. Especificamente, o material hidrofóbico pode compreender ceras naturais ou sintéticas, álcoois gordos (tais como o álcool de laurilo, miristilo, estearilo, cetilo ou, preferencialmente, álcool de cetoestearilo), ácidos gordos, incluindo ésteres de ácidos gordos, glicéridos de ácidos gordos (mono-, di- e tri-glicéridos), gorduras hidrogenadas, hidrocarbonetos, ceras normais, ácido esteárico, álcool estearílico e materiais hidrofóbicos e hidrofílicos com estruturas de hidrocarbonetos. As ceras apropriadas incluem, por exemplo, cera de abelha, cera de glicose, cera de rícino e cera de carnaúba. Para os efeitos da presente invenção, uma substância semelhante à cera é definida como qualquer material que normalmente é sólido à temperatura ambiente e tem um ponto de fusão de 25 °C a 100 °C.

Os materiais hidrofóbicos apropriados que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção, incluem hidrocarbonetos de cadeia longa ( $C_8$ - $C_{50}$ , especialmente  $C_{12}$ - $C_{40}$ ), substituídos ou insubstituídos, digeríveis, tais como ácidos gordos, álcoois gordos, ésteres de glicerol de ácidos gordos, óleos minerais e vegetais e ceras naturais e sintéticas. Os hidrocarbonetos com um ponto de fusão entre 25 °C e 90 °C são os preferidos. Dos materiais de hidrocarbonetos de cadeia longa, os preferidos são, em certas modalidades, álcoois gordos (alifáticos). A forma farmacêutica oral pode conter até 60 % (em peso) de pelo menos um hidrocarboneto de cadeia longa digerível.

De preferência, está incluída nas formulações da matriz uma combinação de dois ou mais materiais hidrofóbicos. Se se incluir um material hidrofóbico adicional, seleciona-se, preferencialmente, entre ceras naturais e sintéticas, ácidos gordos, álcoois gordos e as suas misturas. Exemplos incluem cera de abelha, cera de carnaúba, ácido esteárico e álcool estearílico.

Uma matriz particularmente adequada compreende pelo menos uma hidroxialquil-celulose solúvel em água, pelo menos um álcool alifático  $C_{12}$ - $C_{36}$ , preferencialmente  $C_{14}$ - $C_{22}$ , álcool alifático e, opcionalmente, pelo menos um polialquilenoglicol. Pelo menos uma hidroxialquil-celulose é, de preferência, uma hidroxialquil- $(C_1$  a  $C_6)$ -celulose, tal como hidroxipropilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose e, especialmente, hidroxietilcelulose. A quantidade de pelo menos uma hidroxialquil-celulose na presente forma farmacêutica oral será determinada, *inter alia*, pela taxa precisa e necessária de cloridrato de oxicodona libertado. Pelo menos um álcool alifático pode ser, por exemplo, álcool de laurilo, álcool de miristilo ou álcool estearílico. Em modalidades particularmente preferidas da presente forma farmacêutica oral, contudo, pelo menos um álcool alifático é o álcool cetílico ou o álcool cetoestearílico. A quantidade de pelo menos um álcool alifático na presente forma farmacêutica oral será determinada, tal como antes, pela taxa precisa necessária de cloridrato de oxicodona libertada. Vai depender também do facto de pelo menos um polialquilenoglicol estar presente ou ausente na forma de farmacêutica oral. Na ausência de pelo menos um polialquilenoglicol, a forma farmacêutica oral contém, de preferência, entre 20 % e 50 % (em peso) de pelo menos um álcool alifático. Quando pelo menos um polialquilenoglicol está presente na forma



farmacêutica oral, então o peso combinado de pelo menos um álcool alifático e pelo menos um polialquileno-glicol, constitui, de preferência entre 20 % e 50 % (em peso) da dose total.

Numa modalidade, a razão entre, por exemplo, pelo menos uma hidroxialquil-celulose e pelo menos um álcool alifático/polialquileno-glicol está entre 1:2 e 1:4, sendo particularmente preferida uma proporção entre 1:3 e 1:4.

Pelo menos um dos polialquileno-glicóis, pode ser, por exemplo polipropileno-glicol ou, o que é preferível, polietileno-glicol. O número médio de peso molecular de pelo menos polialquileno-glicol está, preferencialmente entre 1000 e 15 000, especialmente entre 1 500 e 12 000.

Outra matriz de libertação sustentada adequada deverá compreender uma alquilcelulose (especialmente etil-celulose), um álcool alifático C<sub>12</sub> a C<sub>36</sub> e, opcionalmente, um polialquileno-glicol.

Noutra modalidade preferida, a matriz inclui uma combinação, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de pelo menos dois materiais hidrofóbicos.

Além dos ingredientes anteriores, uma matriz de libertação sustentada também pode conter quantidades adequadas de outros materiais, como dissolventes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento que são convencionais na técnica farmacêutica.

## MATRIZ - PARTÍCULAS

Para facilitar a preparação de uma forma farmacêutica oral sólida, de libertação sustentada, de acordo com a presente invenção, pode-se utilizar qualquer processo de preparação de uma formulação matricial conhecida dos especialistas na matéria. Por exemplo, pode-se efectuar a incorporação na matriz, por exemplo, por meio de (a) formação de grânulos que compreendem pelo menos uma hidroxialquil-celulose solúvel em água e o cloridrato de oxicodona com um nível 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, (b) a mistura da hidroxialquil-celulose contendo grânulos com pelo menos um álcool alifático C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>, e (c) opcionalmente, a compressão e modelagem dos grânulos. Preferencialmente, os grânulos são formados por granulação húmida dos grânulos de hidroxialquil-celulose com água.

Ainda noutras modalidades alternativas, pode-se esferonizar um agente de esferonização com o ingrediente activo para formar esferóides. A celulose microcristalina é um agente de esferonização preferido. Uma celulose microcristalina adequada é, por exemplo, o material vendido como Avicel PH 101 (marca registada, FMC Corporation). Nessas modalidades, para além do princípio activo e do agente de esferonização, os esferóides também podem conter um ligante. Os ligantes adequados, como os polímeros solúveis em água, de baixa viscosidade, serão bem conhecidos pelos especialistas na técnica farmacêutica. No entanto, preferem-se hidroxi(alquil inferior)-celuloses solúveis em água, tal como hidroxipropilcelulose. Além disso (ou alternativamente) os esferóides podem conter um polímero insolúvel em água, especialmente um polímero acrílico, um copolímero acrílico, tal como um copolímero de acrilato de etilo-ácido metacrílico ou etilcelulose. Nessas

modalidades, o revestimento de libertação sustentada, em geral inclui um material hidrofóbico tal como (a) uma cera, isolada ou em mistura com um álcool gordo; ou (b) goma-laca ou zeína.

#### MATRIZ DE EXTRUSÃO POR FUSÃO

As matrizes de libertação sustentada também podem ser preparadas por técnicas de granulação por fusão ou extrusão por fusão. Geralmente, as técnicas de granulação por fusão envolvem a fusão de um material hidrofóbico normalmente sólido, por exemplo, uma cera e a incorporação de um fármaco em pó. Para obter uma forma farmacêutica de libertação sustentada pode ser necessário incorporar uma substância hidrofóbica adicional, por exemplo, etilcelulose ou um polímero acrílico insolúvel em água, num material hidrofóbico de cera derretida. Exemplos de formulações de libertação sustentada preparadas por técnicas de granulação por fusão, encontram-se na patente norte-americana nº. . . 4 861 598.

Este material hidrofóbico adicional pode incluir uma ou mais substâncias termoplásticas semelhantes à cera, insolúveis em água, eventualmente misturadas com uma ou mais substâncias termoplásticas semelhantes a cera que sejam menos hidrofóbicas do que as referidas uma ou mais substâncias semelhantes à cera, insolúveis em água. Para se conseguir uma libertação constante, as substâncias individuais, semelhantes a cera, na formulação, devem ser praticamente não degradáveis e insolúveis em fluidos gastrointestinais durante as fases iniciais de libertação. Substâncias semelhantes à cera, insolúveis em água, úteis, podem ser as que têm uma solubilidade em água, que é menor do que cerca de 1:5 000 (p/p).

Além dos ingredientes anteriores, uma matriz de libertação sustentada também pode conter quantidades adequadas de outros materiais, como por exemplo, dissolventes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento que são convencionais na técnica farmacêutica. As quantidades desses materiais adicionais serão suficientes para providenciar o efeito desejado na formulação desejada.

Além dos ingredientes anteriores, uma matriz de libertação sustentada incorporando multipartículas extrudidas por fusão também pode conter, se se desejar, quantidades adequadas de outros materiais, como dissolventes, lubrificantes, ligantes, auxiliares de granulação, corantes, aromatizantes e agentes de deslizamento que são convencionais na técnica farmacêutica, em quantidades até cerca de 50 % em peso das partículas.

Exemplos específicos de veículos e excipientes, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, que podem ser usados para formular formas farmacêuticas orais, estão descritos no Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

#### MULTIPARTÍCULAS EXTRUDIDAS EM FUSÃO

A preparação de uma matriz extrudida por fusão adequada, de acordo com a presente invenção, pode, por exemplo, incluir as etapas de mistura de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, em conjunto com pelo menos um material hidrofóbico e, de preferência, o material hidrofóbico adicional para se obter uma mistura homogênea. A mistura homogênea é então

aquecida a uma temperatura suficiente para pelo menos amolecer a mistura suficientemente para a extrudir. A mistura homogénea resultante é então extrudida para formar filamentos. De preferência, o extrudido é arrefecido e cortado em multipartículas por quaisquer meios conhecidos na técnica. Os filamentos são arrefecidos e cortados em multipartículas. As multipartículas são então divididas em doses unitárias. O extrudido tem, de preferência, um diâmetro de 0,1 a 5 mm e providencia a libertação sustentada do agente activo sob um ponto de vista terapêutico, por um período de tempo de 8 a 24 horas.

Um processo opcional para a preparação de produtos de extrusão por fusão, de acordo com a presente, inclui a medição directa, numa extrusora, de um material hidrofóbico, o cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm e um ligante opcional; o aquecimento da mistura homogénea; a extrusão da mistura homogénea para assim formar filamentos; o arrefecimento dos filamentos que contêm a mistura homogénea; o corte dos filamentos em partículas com uma dimensão de 0,1 mm a 12 mm; e a divisão das referidas partículas em doses unitárias. Neste aspecto da invenção, realiza-se um processo de fabrico relativamente contínuo.

O diâmetro da abertura ou da porta de saída da extrusora também pode ser ajustado para fazer variar a espessura dos filamentos extrudidos. Além disso, a porta de saída da extrusora não precisa ser redonda; podendo ser oblonga ou rectangular. Os filamentos que saem podem ser reduzidos a partículas usando um cortador de fio quente, uma guilhotina.

O sistema de multipartículas extrudidas em fusão pode estar, por exemplo, sob a forma de grânulos, esferóides ou péletes, consoante o orifício de saída da extrusora. Para os efeitos da presente invenção, as expressões "multipartículas extrudidas em fusão" e "sistemas de multipartículas extrudidas em fusão" e "partículas extrudidas em fusão" refere-se a uma pluralidade de unidades, de preferência dentro de um intervalo de dimensão e/ou de forma semelhante e que contenha um ou mais agentes activos e um ou mais excipientes, de preferência, incluindo um material hidrofóbico, tal como aqui descrito. A este respeito, as multipartículas extrudidas em fusão estarão num intervalo de 0,1 a 12 mm de comprimento e um diâmetro de 0,1 a 5 mm. Além disso, é preciso entender que as multipartículas extrudidas em fusão podem ter qualquer forma geométrica dentro deste intervalo de dimensão. Alternativamente, o produto extrudido pode simplesmente ser cortado nos comprimentos desejados e dividido em doses unitárias do agente activo, sob o ponto de vista terapêutico, sem a necessidade de uma etapa de esferonização.

Numa modalidade preferida, as formas farmacêuticas orais são preparadas para incluir, dentro de uma cápsula, uma quantidade eficaz de multipartículas extrudidas em fusão. Por exemplo, uma pluralidade de multipartículas extrudidas em fusão podem ser colocadas numa cápsula de gelatina numa quantidade suficiente para providenciar uma dose efectiva de libertação sustentada quando ingerida e em contacto com o suco gástrico.

Noutra modalidade preferida, comprime-se uma quantidade adequada do extrudido de multipartículas num comprimido oral utilizando equipamentos convencionais de

produção de comprimidos usando técnicas padrão. As técnicas e composições para a produção de comprimidos (prensado e moldado), cápsulas (gelatina dura e mole) e pílulas também estão descritas em Remington's Pharmaceutical Sciences, (editor Arthur Osol), 1553-1593 (1980).

Ainda noutra modalidade preferida, o extrudido pode ser moldado em comprimidos, conforme estabelecido na patente norte-americana nº. 4 957 681 (Klimesch, et. al. ), conforme descrito com mais detalhe antes.

Opcionalmente, os sistemas de multipartículas em fusão, de libertação sustentada ou os comprimidos podem ser revestidos ou a cápsula de gelatina contendo as multipartículas ainda pode ser revestida com um revestimento de libertação sustentada, tal como os revestimentos de libertação sustentada descritos antes. Esses revestimentos incluem, de preferência, uma quantidade suficiente de material hidrofóbico para obter um nível de ganho de peso de 2 a 30 por cento, embora o revestimento possa ser maior consoante a taxa de libertação desejada, entre outras coisas.

As formas farmacêuticas unitárias extrudidas em fusão, da presente invenção, podem incluir ainda combinações de partículas extrudidas em fusão, antes de serem encapsuladas. Além disso, as formas farmacêuticas unitárias também podem incluir uma quantidade de um agente de libertação imediata para a libertação imediata. O agente de libertação imediata pode ser incorporado, por exemplo, como péletes separados dentro de uma cápsula de gelatina ou pode ser revestido na superfície das multipartículas, após a preparação das formas farmacêuticas (por exemplo, revestimento de libertação sustentada ou à base de uma

matriz). As formas farmacêuticas unitárias da presente invenção também podem conter uma combinação de pérolas de libertação sustentada e multipartículas de uma matriz, para alcançar o efeito desejado.

As formulações de pérolas de libertação sustentada, da presente invenção, preferencialmente libertam lentamente o agente, por exemplo, quando ingeridas e expostas a fluidos gástricos e, em seguida, aos fluidos intestinais. O perfil de libertação sustentada das formulações extrudidas em fusão, da presente invenção, pode ser alterado, por exemplo, variando a quantidade de retardante, isto é, o material hidrofóbico, variando a quantidade de plastificante em relação ao material hidrofóbico, através da inclusão de ingredientes ou excipientes adicionais ou alterando o processo de fabrico.

Noutras modalidades adicionais da presente invenção, o material extrudido fundido é preparado sem a inclusão do cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, que pode ser adicionado posteriormente ao extrudido. Tais formulações normalmente terão os agentes misturados em conjunto com o material da matriz extrudido e, em seguida, a mistura será transformada em comprimidos, a fim de providenciar uma formulação de libertação lenta.

#### REVESTIMENTOS

As formas farmacêuticas da presente invenção podem ser eventualmente revestidas com um ou mais materiais adequados para a regulação da libertação ou para a protecção da formulação. Numa modalidade, os revestimentos são providenciados para permitir a libertação quer dependente do pH, quer independente do pH. Um revestimento dependente



do pH serve para libertar o princípio activo nas áreas desejadas do tracto gastro-intestinal (GI), por exemplo, no estômago ou no intestino delgado, de tal forma que providencie um perfil de absorção que é capaz de providenciar, pelo menos cerca de oito horas e, de preferência, cerca de doze horas até cerca de vinte e quatro horas de analgesia a um paciente. Quando se deseja um revestimento independente do pH, o revestimento é concebido para alcançar a libertação óptima, independentemente das alterações do pH no fluido ambiental, por exemplo, no tracto GI. É também possível a formulação de composições que libertam uma parte da dose numa área desejada do tracto GI, por exemplo, no estômago e libertam a dose restante noutra área do tracto GI, por exemplo, no intestino delgado.

As formulações de acordo com a presente invenção que utilizam revestimentos dependentes do pH para obter formulações, também podem conferir um efeito de acção repetida em que o fármaco desprotegido é revestido sobre o revestimento entérico e é libertado no estômago, enquanto o restante, sendo protegido pelo revestimento entérico, é libertado mais abaixo no tracto gastro-intestinal. Revestimentos que são dependentes do pH e podem ser utilizados de acordo com a presente invenção incluem goma-laca, ftalato de acetato de celulose (FAC), ftalato de acetato de polivinilo (FAPV), ftalato de hidroxipropil-metilcelulose e copolímeros de éster do ácido metacrílico e zeína.

Em certas modalidades preferidas, o substrato (por exemplo, uma pérola como núcleo do comprimido, partículas de uma matriz), contendo o cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm está

revestido com um material hidrofóbico seleccionado entre (i) uma alquilcelulose; (ii) um polímero acrílico; ou (iii) as respectivas misturas. O revestimento pode ser aplicado sob a forma de uma solução ou uma dispersão orgânica ou aquosa. O revestimento pode ser aplicado para se obter um ganho de peso de 2 a 25 % do substrato, a fim de se obter o perfil de libertação sustentada desejado. Os revestimentos derivados de dispersões aquosas estão descritos em detalhe, por exemplo, nas patentes norte-americanas nº 5 273 760 e. 5 286 493.

Outros exemplos de formulações de libertação sustentada e revestimentos que podem ser utilizados, de acordo com a presente invenção, incluem os descritos nas patentes norte-americanas nº. 5 324 351; 5 356 467 e 5 472 712.

#### POLÍMEROS DE ALQUILCELULOSE

Materiais celulósicos e poliméricos, incluindo alquilceluloses, fornecem materiais hidrofóbicos bem adaptados para o revestimento das pérolas, de acordo com a presente invenção. Simplesmente a título de exemplo, um polímero alquil-celulósico preferido é a etilcelulose, embora um técnico poderá aperceber-se que outros polímeros de alquilcelulose e/ou de celulose podem ser facilmente utilizados, isoladamente ou em qualquer combinação, como a totalidade ou parte de um revestimento hidrofóbico, de acordo com a presente invenção.

#### POLÍMEROS ACRÍLICOS

Noutras modalidades preferidas da presente invenção, o material hidrofóbico compreendendo o revestimento de

libertação sustentada é um polímero acrílico, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, incluindo copolímeros de ácido acrílico e de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anidrido de ácido metacrílico) e copolímeros de metacrilato de glicidilo. .

Nalgumas modalidades preferidas, o polímero acrílico é composto por um ou mais copolímeros de metacrilato de amónio. Os copolímeros de metacrilato de amónio são bem conhecidos na técnica e estão descritos na NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico e metacrílico, com um baixo teor de grupos de amónio quaternário.

Para se obter um perfil de dissolução desejável, pode ser necessário incorporar dois ou mais copolímeros de metacrilato de amónio com diferentes propriedades físicas, tais como diferentes proporções molares de grupos de amónio quaternário em relação aos ésteres (met)acrílicos neutros.

Certos polímeros do tipo do éster de ácido metacrílico são úteis para preparar revestimentos dependentes de pH, que podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. Por exemplo, há uma família de copolímeros sintetizados a partir de metacrilato de dietil-aminoetilo e outros ésteres metacrílicos neutros, também conhecidos como copolímeros de ácido metacrílico ou metacrilatos poliméricos, comercialmente disponíveis como Eudragit® da Röhm Tech,

Inc. Existem vários tipos diferentes de Eudragit®. Por exemplo, Eudragit® E é um exemplo de um copolímero de ácido metacrílico que aumenta de volume e dissolve-se em meio ácido. Eudragit® L é um copolímero de ácido metacrílico que não aumenta de volume a  $\text{pH} < 5,7$  e é solúvel a  $\text{pH} > 6,0$ . Eudragit® S não aumenta de volume a  $\text{pH} < 6,5$  e é solúvel a  $\text{pH} > 7,0$ . Eudragit® RL e Eudragit® RS são expansíveis em água e a quantidade de água absorvida por estes polímeros é dependente do pH, no entanto, as formas farmacêuticas revestidas com Eudragit® RL e RS são independentes do pH.

Em certas modalidades preferidas, o revestimento acrílico preferido compreende uma mistura de duas lacas de resina acrílica comercialmente disponíveis na Rohm Pharma, sob os nomes comerciais de Eudragit® RL30D e Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D e o Eudragit® RS30D são copolímeros de ésteres acrílicos e metacrílicos com um baixo teor de grupos de amónio quaternário, sendo a razão molar dos grupos de amónio em relação aos restantes ésteres (met)acrílicos neutros de 1:20 no Eudragit® RL30D e 1:40 no Eudragit® RS30D. O peso molecular médio é de cerca de 150 000. O código de denominações RL (alta permeabilidade) e RS (baixa permeabilidade) referem-se às propriedades de permeabilidade destes agentes. As misturas de Eudragit® RL/RS são insolúveis em água e em fluidos digestivos. No entanto, os revestimentos formados a partir das mesmas são expansíveis e permeáveis em soluções aquosas e fluidos digestivos.

As dispersões de Eudragit® RL/RS podem ser misturadas, em qualquer proporção desejada, para finalmente se obter uma formulação de libertação sustentada com um perfil de dissolução desejável. As formulações de libertação sustentada 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:Eudragit® RS a 90 %. É óbvio que um especialista na matéria vai reconhecer que se podem utilizar outros polímeros acrílicos, tais como, por exemplo, Eudragit® L.

#### PLASTIFICANTES

Em modalidades da presente invenção, quando o revestimento compreende uma dispersão aquosa de um material hidrofóbico, a inclusão de uma quantidade eficaz de um plastificante, na dispersão aquosa de material hidrofóbico, vai melhorar ainda mais as propriedades físicas do revestimento de libertação sustentada. Por exemplo, como a etilcelulose tem uma temperatura de transição vítrea relativamente elevada e não forma películas flexíveis em condições normais de revestimento, é preferível incorporar um plastificante num revestimento de etilcelulose, contendo o revestimento de libertação sustentada, antes de o utilizar como um material de revestimento. Geralmente, a quantidade de plastificante incluída numa solução de revestimento é baseada na concentração do agente formador de película, por exemplo, na maioria das vezes é de 1 a 50 por cento em peso do agente formador da película. A concentração de plastificante, contudo, só pode ser devidamente determinada após cuidadosa experimentação com a solução de revestimento particular e o processo de aplicação.

Exemplos de plastificantes adequados para a etilcelulose incluem plastificantes insolúveis em água, tais como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo e triacetina, embora seja

possível que outros plastificantes insolúveis em água (tais como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, óleo de rícino) possam ser usados. O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etil-celulose.

Exemplos de plastificantes adequados para polímeros acrílicos da presente invenção incluem ésteres de ácido cítrico, tal como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo e, possivelmente, 1,2-propileno-glicol. Outros plastificantes que provaram ser adequados para melhorar a elasticidade das películas formadas a partir de películas acrílicas, tais como soluções de lacas de Eudragit® RL/RS, incluem polietileno-glicóis, propileno-glicol, ftalato de dietilo, óleo de rícino e triacetina. O citrato de trietilo é um plastificante especialmente preferido para as dispersões aquosas de etil-celulose da presente invenção.

Verificou-se ainda que a adição de uma pequena quantidade de talco reduz a tendência da dispersão aquosa para se tornar pegajosa durante o processamento e actua como um agente de polimento.

#### FORMA FARMACÊUTICA OSMÓTICA DE LIBETAÇÃO SUSTENTADA

As formas farmacêuticas de libertação sustentada, de acordo com a presente invenção, também podem ser preparadas como formulações farmacêuticas osmóticas. As formas farmacêuticas osmóticas incluem, de preferência, um núcleo de camada dupla compreendendo uma camada de fármaco (contendo o cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm) e uma camada de libertação ou de impulso, em que o núcleo de camada dupla

está rodeado por uma parede semi-permeável e, opcionalmente, tendo pelo menos uma passagem disposta nessa parede.

A expressão "passagem", conforme usada no âmbito da presente invenção, inclui uma abertura, um orifício, um furo, um poro, um elemento poroso através do qual o cloridrato de oxicodona, com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, pode ser bombeado, difundindo ou donde pode migrar através de uma fibra, um tubo capilar, uma sobre-camada porosa, uma inserção porosa, um elemento microporoso ou uma composição porosa. A passagem também pode incluir um composto que é erodido ou é lixiviado da parede para o meio líquido utilizado para produzir pelo menos uma passagem. Compostos representativos para formar uma passagem incluem ácido poli(glicólico) ou ácido poli(lático), erodíveis da parede; um filamento gelatinoso; um poli(álcool vinílico) removível da água; compostos lixiviáveis tais como polissacarídeos, ácidos, sais e óxidos que formam poros donde se eliminam fluidos. A passagem pode ser formada por lixiviação de um composto da parede, tal como sorbitol, sacarose, lactose, maltose ou frutose, para formar uma passagem com a dimensão de poros e de libertação sustentada. A forma farmacêutica pode ser fabricada com uma ou mais passagens numa relação espacial à parte, em uma ou mais superfícies da forma farmacêutica. Uma passagem e o equipamento para a formação de uma passagem estão descritos nas patentes norte-americanas nº 3 845 770; 3 916 899; 4 063 064 e 4 088 864. As passagens que compreendem as dimensões de libertação sustentada dimensionadas, moldadas e adaptadas, tal como um poro de libertação, formado por lixiviação aquosa para providenciar um poro libertação com uma determinada taxa de libertação

sustentada, estão descritas nas patentes norte-americanas nº 4 200 098 e 4 285 987.

Nalgumas modalidades, a camada de fármaco também pode incluir pelo menos um hidrogel de polímero. O hidrogel de polímero pode ter um peso molecular médio entre 500 e 6 000 000. Exemplos de hidrogéis de polímeros incluem um polímero de maltodextrina de fórmula  $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ , em que  $n$  representa 3 a 7 500 e o polímero de maltodextrina compreende um número de peso molecular médio de 500 a 1 250 000; um poli(óxido de alquilenos) representado, por exemplo, por um poli(óxido de etileno) e um poli(óxido de propileno), com um peso molecular médio de 50 000 a 750 000 e, mais especificamente, representado por um poli(óxido de etileno) com pesos moleculares médios de pelo menos 100 000, 200 000, 300 000 ou 400 000; uma carboxialquilcelulose alcalina, em que o metal alcalino é sódio ou potássio, o alquilo representa metilo, etilo, propilo ou butilo com um peso molecular médio de 10 000 a 175 000; e um copolímero de etileno-ácido acrílico, incluindo ácido metacrílico e etacrílico com um valor de peso molecular médio de 10 000 a 500 000.

Nalgumas modalidades da presente invenção, a camada de libertação ou de impulso pode incluir um osmopolímero. Exemplos de osmopolímeros incluem um elemento seleccionado no grupo consistindo em óxido de polialquilenos e carboxialquilcelulose. Exemplos de um osmopolímero incluem um elemento seleccionado no grupo consistindo em óxido de polialquilenos e carboxialquilcelulose. O óxido de polialquilenos possui um peso molecular médio de 1 000 000 a 10 000 000. O óxido de polialquilenos pode ser um elemento seleccionado no grupo que consiste 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 com um peso molecular médio de 5 000 000, óxido de polietileno com um peso molecular médio de 7 000 000, óxido de polimetileno reticulado com um peso molecular médio de 1 000 000 e óxido de polipropileno com um peso molecular médio de 1 200 000. Os osmopolímeros de carboxialquilcelulose típicos compreendem um elemento seleccionado no grupo consistindo em carboxialquilcelulose alcalina, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de potássio, carboxietilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de lítio, carboxietilcelulose de sódio, carboxialquil-hidroxiálquilcelulose, carboximetil-hidroxietil-celulose, carboxietil-hidroxietilcelulose e carboximetil-hidroxipropilcelulose. Os osmopolímeros utilizados para a camada de deslocamento apresentam um gradiente de pressão osmótica através da parede semipermeável. Os osmopolímeros embebem fluidos na forma farmacêutica, aumentando assim de volume sob a forma de um hidrogel osmótico (também conhecido como osmogel), empurrando assim o cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm a partir da sua forma farmacêutica osmótica.

A camada de impulso também pode incluir um ou mais compostos osmoticamente eficazes também conhecidos como agentes osmóticos e solutos osmoticamente eficazes. Embebem um fluido ambiental, por exemplo, do tracto gastrointestinal, para a forma farmacêutica e contribuem para a cinética de libertação da camada de deslocamento. Exemplos de compostos osmoticamente activos incluem um elemento seleccionado num grupo consistindo em sais osmóticos e hidratos de carbono osmóticos. Exemplos de agentes osmóticos específicos incluem cloreto de sódio, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, fosfato de lítio, cloreto de

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

A camada de impulso pode eventualmente incluir uma hidroxipropilalquilcelulose com um número médio de peso molecular de 9 000 a 450 000. A hidroxipropilalquilcelulose é representada por um elemento seleccionado no grupo que consiste em hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropiletilcelulose, hidroxipropilisopropilcelulose, hidroxipropilbutilcelulose e hidroxipropilpentilcelulose.

A camada de impulso, eventualmente pode conter um corante ou um pigmento não tóxico. Exemplos de corantes ou pigmentos incluem, mas não se limitam a corantes da Food and Drug Administration (FD & C), tais como corante azul FD & C nº 1, corante vermelho FD & C nº 4, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo, dióxido de titânio, negro de fumo e anil.

A camada de impulso também pode eventualmente compreender um antioxidante para inibir a oxidação dos ingredientes. Alguns exemplos de antioxidantes incluem um elemento seleccionado no grupo constituído por ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, uma mistura de 2 e 3 butil-4-hidroxianisol terciário, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sódio, ácido dihidroguarético, sorbato de potássio, bissulfato de sódio, metabisulfato de sódio, ácido sórbico, ascorbato de potássio, vitamina E, 4-cloro-2,6-butilfenol diterciário, alfatocoferol e galato de propilo.

Em certas alternativas, a forma farmacêutica pode incluir um núcleo homogéneo que compreende cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a

25 ppm, um polímero aceitável sob o ponto de vista farmacêutico (por exemplo, óxido de polietileno), eventualmente um desintegrante (por exemplo, polivinilpirrolidona), eventualmente um intensificador de absorção (por exemplo, um ácido gordo, um tensioactivo, um agente quelante, um sal biliar). O núcleo homogéneo está rodeado por uma parede semipermeável com uma passagem (como definido anteriormente) para a libertação do cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm.

Nalgumas modalidades, a parede semipermeável pode incluir um elemento seleccionado no grupo que consiste num polímero de éster de celulose, um polímero de éter de celulose e um polímero de éter de éster de celulose. Os polímeros da parede representativos compreendem um elemento seleccionado no grupo que consiste em acilato de celulose, diacilato de celulose, triacilato de celulose, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, alcenilatos de mono-, di- e tricelulose e alcinilatos de mono-, di- e tricelulose. A poli(celulose) utilizada na presente invenção compreende um número de peso molecular médio de 20 000 a 7 500 000.

Outros polímeros semipermeáveis, para a finalidade da presente invenção, compreendem acetato de dimeticelulose e acetaldeído, etilcarbamato de acetato de celulose, metilcarbamato de acetato de celulose, diacetato de celulose, propilcarbamato, dietilominoacetato de acetato de celulose; poliamida semipermeável; poliuretano semipermeável; poliestireno sulfonado semipermeável; polímero reticulado semipermeável formado por coprecipitação de um polianião e um policatião, conforme descrito nas patentes norte-americanas nº. 3 173 876; 3 276 586; 3 541 005;

3 541 006 e 3 546 876; polímeros semipermeáveis, conforme descrito por Loeb e Sourirajan na patente norte-americana nº. 3 133 132; poliestirenos reticulados semipermeáveis; poli(sulfonato de estireno e sódio) reticulado semipermeável; poli(cloreto de amónio e vinilbenziltrimetilo) reticulado semipermeável; e polímeros semipermeáveis possuindo uma permeabilidade aos fluidos de  $2,5 \times 10^{-8}$  a  $2,5 \times 10^{-2}$  (cm<sup>2</sup>/h atm) expressos por atmosfera 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 nº. 3 845 770; 3 916 899 e 4 160 020; e no Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. E W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

Em certas modalidades, de preferência, a parede semipermeável é inerte, não tóxica e mantém a sua integridade física e química durante o período de vida de libertação do fármaco. Em certas modalidades, a forma de dosagem pode incluir um ligante. Um exemplo de um ligante inclui um polímero vinílico aceitável sob o ponto de vista terapêutico com um peso molecular médio de 5 000 a 350 000, representado por um elemento seleccionado no grupo consistindo em poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida (vinil-pirrolidona), também conhecida por poli-n-vinil-pirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona e copolímeros de poli-n-vinil-pirrolidona com um elemento seleccionado no grupo que consiste em acetato de vinilo, álcool vinílico, cloreto de vinilo, fluoreto de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo e estearato de vinilo. Outros ligantes incluem, por exemplo, acácia, amido, gelatina e hidroxipropilalquilcelulose, com um peso molecular médio de 9 200 a 250 000.

Em certas modalidades, a forma farmacêutica pode incluir um lubrificante, que pode ser utilizado durante o fabrico da forma farmacêutica para evitar a aderência à cavidade do molde ou às faces do equipamento de punção. Exemplos de lubrificantes incluem estearato de magnésio, estearato de sódio, ácido esteárico, estearato de cálcio, oleato de magnésio, ácido oleico, oleato de potássio, ácido caprílico, fumarato de estearilo e sódio e palmitato de magnésio.

Em certas modalidades preferidas, a presente invenção inclui uma composição terapêutica compreendendo uma quantidade de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, equivalente a 10 a 40 mg de cloridrato de oxicodona, 25 a 500 mg de poli(óxido de alquilenos) com um peso molecular médio de 150 000 a 500 000, 1 a 50 mg de polivinilpirrolidona com um peso molecular médio de 40 000 e de 0 a 7,5 mg de um lubrificante.

### SUPPOSITÓRIOS

As formulações de libertação sustentada da presente invenção podem ser formuladas como um supositório farmacêutico para administração rectal que compreende uma base de supositório adequada e cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm. A preparação de formulações de supositórios de libertação sustentada está descrita, por exemplo, na patente norte-americana n.º 5 215 758.

Antes da absorção, o fármaco deve estar em solução. No caso dos supositórios, a solução deve ser precedida pela dissolução da base de supositório ou da fusão da base e

subsequente passagem do fármaco da base de supositório para o fluido rectal. A absorção do fármaco no corpo pode ser alterada pela base do supositório. Assim, a base de supositório particular para ser usada em conjunto com um determinado fármaco deve ser escolhido atendendo às propriedades físicas do fármaco. Por exemplo, os fármacos lipossolúveis não se separam facilmente no fluido rectal, mas os fármacos que são apenas ligeiramente solúveis na base de lípidos vão separa-se facilmente no fluido rectal.

Entre os diferentes factores que afectam o tempo de dissolução (ou a taxa de libertação) dos fármacos estão a área da superfície da substância do fármaco presente no meio de dissolução do dissolvente, o pH da solução, a solubilidade da substância no meio dissolvente específico e as forças motrizes da concentração de saturação de materiais dissolvidos no meio dissolvente. Geralmente, os factores que afectam a absorção de fármacos, a partir dos supositórios administrados por via rectal, incluem veículos de supositórios, pH do sítio de absorção, pKa do fármaco, grau de ionização e solubilidade em lípidos.

A base do supositório escolhida deve ser compatível com o princípio activo da presente invenção. Além disso, a base do supositório é, de preferência, não tóxica e não irritante para as membranas das mucosas, funde ou dissolve-se nos fluidos rectais e é estável durante o armazenamento.

Em certas modalidades da presente invenção, a base do supositório compreenda uma cera de ácido gordo, seleccionada no grupo composto por mono-, di- e triglicéridos de ácidos gordos naturais, saturados com um comprimento de cadeia de C<sub>12</sub> a C<sub>18</sub>.

Na preparação dos supositórios podem utilizar-se outros excipientes. Por exemplo, pode-se utilizar uma cera para formar a forma apropriada para administração por via rectal. Este sistema também pode ser usado sem cera, mas com a adição de diluente carregado numa cápsula de gelatina tanto para a administração rectal como oral.

Exemplos de mono-, di- e triglicéridos adequados, comercialmente disponíveis, incluem ácidos gordos saturados naturais com uma cadeia de 12-18 átomos de carbono vendidos sob a marca comercial Novata TM (do tipo AB, AB, B, BC, BD, BBC, E, BCF, C, D e 299), fabricados pela Henkel, and Witepsol TM (do tipo H5, H12, H15, H175, H185, H19, H32, H35, H39, H42, W25, W31, W35, W45, S55, S58, E75, E76 e E85), fabricados pela Dynamit Nobel.

Outras bases de supositórios, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico, podem ser substituídas, no todo ou em parte, pelos mono-, di- e triglicéridos mencionados antes. A quantidade de base no supositório é determinada pela dimensão (isto é, o peso real) da forma farmacêutica, pela quantidade de base (por exemplo, alginato) e pelo fármaco utilizado. Geralmente, a quantidade de base de supositório é de 20 por cento a 90 por cento em peso do peso total do supositório. Preferencialmente, a quantidade de base no supositório é de 65 por cento a 80 por cento em peso do peso total do supositório.

#### MODALIDADES ADICIONAIS

O cloridrato de oxicodona, com um nível de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm, pode ser utilizado como um substituto do cloridrato de oxicodona em qualquer produto comercial já existente, como por exemplo Tylox®,

Roxilox®, Roxicet®, Percocet®, Oxycet®, Percodan®, Roxycodone®, OxyContin® e OxyIR®. Estas formulações estão listadas na 58ª edição do PDR (2004) e no Orange Book da FDA.

Os exemplos que se seguem ilustram vários aspectos da presente invenção. Não foram realizados no sentido de limitar as reivindicações seja de que maneira for.

#### **EXEMPLO PREPARATIVO 1**

No exemplo 1, colocou-se 37,7 g de HCl de oxicodona (35,4 g de base anidra, aproximadamente 500 ppm de 14-hidroxicodeinona) num frasco de reacção de Parr de 500 mL e combinou-se com 0,55 g de catalisador de Pd/C a 5 %, molhante líquido a 50 % (do tipo 87L da Johnson Matthey) e 182,2 g de isopropanol/água a 61,9 % (p/p). A mistura foi colocada em atmosfera inerte e aquecida, com agitação, a 45-50 °C. Após a dissolução de todos os materiais iniciais, a pressão na garrafa foi ventilada para a atmosfera e aplicou-se uma pressão de hidrogénio (45 PSIG (310,26 kPa)) durante 4 horas. No final da hidrogenação, o hidrogénio saiu e deixou-se a solução arrefecer para a temperatura ambiente.

No dia seguinte, aqueceu-se a mistura a 75 °C para dissolver os sólidos cristalizados e, em seguida, filtrou-se por sucção através de uma membrana de PTFE de 0,2 µm, num frasco cilíndrico de 1L revestido (equipado com um condensador, com atmosfera de azoto, um agitador mecânico, um termopar do tipo K e um recirculador programável refrigerado). A garrafa de Parr foi lavada com água desionizada (11,7 g), que foi adicionada ao frasco de 1 L através do filtro. Adicionou-se isopropanol (334,7 g) ao



frasco e voltou a aquecer-se a mistura até 75 °C e manteve-se para dissolver qualquer sólido cristalizado. Arrefeceu-se a solução, com agitação, a 0-10 °C durante 8 horas (declive linear) e manteve-se a 0 - 10 °C durante 20 horas. Recolheu-se então o sólido cristalizado por filtração por sucção e lavou-se com 107 g de isopropanol/água a 95:5 (p/p) arrefecido.

Para eliminar o isopropanol do produto, transferiu-se o material humedecido com o dissolvente para um prato de secagem e colocou-se em vácuo num exsiccador com um recipiente aberto de água desionizada. Manteve-se o sólido desta maneira, em vácuo, durante a noite. Secou-se então o material em vácuo a 60 °C.

A análise da matéria anidra, usando o processo com baixo teor de 14-hidroxicodeína do exemplo 4, deu um resultado de 6 ppm de 14-hidroxicodeína.

A análise da matéria anidra, usando o processo do exemplo 6 que se segue, deu um resultado de < 5 ppm de codeína e 8 ppm de 14-hidroxicodeína.

## **EXEMPLO PREPARATIVO 2**

No exemplo 2, colocou-se 35,0 g de HCl de oxicodona (33,3 g de base anidra, aproximadamente 4 000 ppm de 14-hidroxicodeína) num frasco de reacção de Parr de 500 mL e combinou-se com 0,49 g de catalisador de Pd/C a 5 %, molhante líquido a 50 % (do tipo 87L da Johnson Matthey) e 159,9 g de isopropanol/água a 62,3 %. A mistura foi colocada em atmosfera inerte e depois aquecida com agitação a 45-50 °C. Após a dissolução do material inicial, a pressão na garrafa foi aliviada para a atmosfera e aplicou-

se uma pressão de hidrogénio (45 PSIG (310,26 kPa)). Passadas 5,25 horas de agitação, o hidrogénio saiu e deixou-se a solução arrefecer para a temperatura ambiente. A mistura foi re-aquecida no dia seguinte e a hidrogenação continuou durante 4,75 horas.

Aqueceu-se a mistura a 75 °C e, em seguida, filtrou-se por sucção através de uma membrana de PTFE de 0,2 µm num frasco cilíndrico de 1L revestido (equipado com uma cabeça de destilação, atmosfera de azoto, um agitador mecânico, um termopar do tipo K e um recirculador programável refrigerado). A garrafa de Parr foi lavada com água desionizada (11,7 g), que foi adicionada ao frasco de 1 L através do filtro.

Adicionou-se isopropanol (295,6 g) ao frasco e aqueceu-se a mistura até à ebulição (cerca de 81 °C). Para eliminar a água e aumentar o rendimento, destilou-se azeotropicamente isopropanol/água do frasco até se recolher 305,7 g. Adicionou-se isopropanol fresco (305,6 g) e retirou-se a cabeça de destilação e substituiu-se por um condensador.

Arrefeceu-se a mistura, com agitação, desde o ponto de ebulição até 0-10 °C, durante 8 horas (declive linear) e manteve-se a 0 - 10 °C durante 20 horas. Recolheu-se então o sólido cristalizado por filtração por sucção e lavou-se com 107 g de isopropanol/água arrefecidos a 95:5. Secou-se o material como descrito no exemplo 1.

A análise da matéria seca, usando o processo com baixo teor de 14-hidroxicodeína do exemplo 4, deu um resultado de < 5 ppm de 14-hidroxicodeína.

A análise da matéria seca usando o processo do exemplo 6, deu um resultado de < 5 ppm de codeinona e < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

### **EXEMPLO PREPARATIVO 3**

No exemplo 3, combinou-se 27,83 g de base isenta de oxicodona, molhante líquido (24,57 g de base anidra, 0,0779 mole, aproximadamente 3000 ppm de 14-hidroxicodeinona), 39,8 g de água desionizada, 81,9 g de isopropanol, 0,49 g de catalisador de Pd/C a 5 %, 50 % de molhante líquido (do tipo 87L da Johnson Matthey) e HCl conc. (11,3 g, 0,117 mole, 1,50 equivalentes com base no ensaio de HCl a 37,7 %) numa garrafa agitadora de Parr de 500 ml.

Colocou-se a mistura em atmosfera inerte e aqueceu-se a 75 °C com agitação. A pressão na garrafa foi aliviada e o sistema foi pressurizado com hidrogénio (45 PSIG (310,26 kPa)). Manteve-se a solução nestas condições durante 21,7 horas. A análise por CLAR revelou que a relação entre a área do pico de 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona e a da oxicodona foi reduzida de 0,29 % para 0,04 % durante este tempo.

A pressão de hidrogénio foi aliviada e o sistema foi colocado em atmosfera inerte. Para evitar uma maior desidratação de qualquer 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona residual, o pH da solução foi ajustado de 0,5 para 1,8 com 20,7 g de isopropanol saturado com NaOH (também estava presente algum hidróxido de sódio sólido).

A solução foi novamente aquecida a 75 °C e em seguida filtrou-se à pressão através de um filtro com uma membrana de PTFE de 0,2 µm alojado num suporte de filtro SS de 47 mm

traçado pelo calor num reactor de 500 ml, cilíndrico, com um invólucro (condensador, N<sub>2</sub>, agitador mecânico, recirculator refrigerado programável). A garrafa de Parr foi lavada com 8,6 g de água desionizada que foi adicionada ao frasco através do filtro.

Adicionou-se isopropanol (222,5 g) à solução no frasco e aqueceu-se a pasta resultante até aproximadamente 75 °C para voltar a dissolver os sólidos. Após atingir a temperatura desejada, manteve-se a solução durante duas horas (para simular os tempos típicos de processamento). Não se detectou 14-hidroxicodeína numa amostra da mistura de cristalização após esta espera.

O circulador foi fixado para arrefecer desde 80 °C até 0 °C, durante 8 horas. Aproximadamente 24 horas após o início do programa de arrefecimento, recolheram-se os sólidos por filtração por sucção e lavaram-se, três vezes, com isopropanol/água a 95:5 (total de 232,8 g). Secou-se o material como descrito no exemplo 1.

A análise da matéria seca, usando o processo com baixo teor de 14-hidroxicodeína do exemplo 4, deu um resultado de 5 ppm de 14-hidroxicodeína.

A análise da matéria seca, usando o processo com baixo teor de 10-hidroxicodeína do exemplo 6 que se segue, deu um resultado de < 5 ppm de codeína e 8 ppm de 14-hidroxicodeína.

#### **EXEMPLO COMPARATIVO 4**

Análise de amostra para determinar o nível de 14 hidroxicodeína.

Os produtos dos exemplos 1-3 foram analisados para determinar o nível de 14-hidroxicodeinona em 100 partes por milhão (PPM) por CLAR usando uma coluna da Waters Atlantis de 5  $\mu$ M dC18, 3 X 250 mm mantida a 50 °C e fez-se uma eluição isocrática com pH 9,35, tampão de carbonato de amónio 17 mM e metanol (60:40). A quantificação foi realizada através da medição da resposta da área do pico com detecção de UV a 220 nm, utilizando um padrão externo. Este processo utilizou uma fase móvel, com componentes voláteis, que são compatíveis com a análise por CL/EM.

Os reagentes utilizados foram os seguintes:

1. Carbonato de amónio, grau de reagente analítico (Aldrich);
2. Água, grau CLAR;
3. Metanol, grau CLAR;
4. Ácido acético, grau de reagente (T J. Baker ácido acético glacial);
5. Hidróxido de amónio, grau de reagente;
6. Ácido fosfórico, cerca de 85 %, reagente A C S ;
7. Material de referência de 14-hidroxicodeinona da Albany Molecular Research, Inc.

O equipamento utilizado foi o seguinte:

A. Sistema de CLAR

1. Sistema de CLAR capaz de libertar 0,4 mL/min da fase móvel (Waters Alliance);
2. Conjunto detector de UV/visível para monitorar o eluente a 220 nm (Waters 2487 UV/Vis);
3. Equipamento automático de amostragem capaz de injectar 6  $\mu$ L;

4. Sistema integrador ou de gravação de dados adequado (sistema de cromatografia 32 da Waters Millennium);
5. Coluna da Waters Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5  $\mu$ m;
6. Aquecedor de coluna capaz de manter uma temperatura constante de 50  $^{\circ}$ C;
7. Desgaseificador de vácuo em linha.

#### B. Equipamento para preparação da fase móvel

1. Medidor de pH, de preferência com compensação automática de temperatura (ATC);
2. Banho ultra-sónico, modelo 5200, Branson;
3. Filtros de membrana de 0,45  $\mu$ m para dissolvente aquoso, Whatman ou Millipore, acetato de celulose ou nylon.

### **Soluções**

#### Carbonato de amónio 17 mM, pH 9,35

Pesou-se  $1,6 \pm 0,1$  g de carbonato de amónio e colocou-se num copo de 1 L. Adicionou-se ao copo 1000 mL de água e agitou-se com um agitador magnético até que o carbonato de amónio foi dissolvido. Ajustou-se o pH para 9,35 - 9,40 com hidróxido de amónio.

#### B. Fase Móvel

Misturou-se 400 mL de metanol de grau de CLAR com 600 mL de carbonato de amónio 17 mM, a pH 9,35-9,40 preparado antes. Filtrou-se a mistura através de filtros de membrana de dissolvente e, em seguida, desgaseificou-se usando um desgaseificador de vácuo em linha no sistema de CLAR.

#### C. Solução de ácido fosfórico a 0,85 %

Pipetou-se 10,0 mL de  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , a 85 %, para um frasco volumétrico de 1 litro e diluiu-se para o volume com água e misturou-se cuidadosamente.

#### D. Soluções padrão de referência e de trabalho de 14-hidroxicodeína

Preparou-se uma solução padrão concentrada de 14-hidroxicodeína pesando  $25 \pm 2$  mg do material de referência de 14-hidroxicodeína e transferiu-se para um frasco de 250 mL. Adicionou-se cerca de 100 mL de uma solução de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a 0,85 % ao frasco e tratou-se por meio de ultra-sons, durante aproximadamente 2 minutos ou até à dissolução. A solução foi diluída até ao volume com uma solução de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a 0,85 % e misturou-se cuidadosamente. Esta foi a solução-padrão concentrada de 14-hidroxicodeína.

Preparou-se uma solução de trabalho 100 ppm da solução padrão de 14-hidroxicodeína para adequação do sistema, pipetando 5,0 mL da solução padrão concentrada de 14-hidroxicodeína para um frasco volumétrico de 100 mL, diluindo a solução para o volume com água e misturou-se cuidadosamente.

Preparou-se uma solução de trabalho 10 ppm da solução padrão de 14-hidroxicodeína para a sensibilidade, pipetando 5,0 mL da solução padrão de trabalho 100 ppm de 14-hidroxicodeína para um frasco volumétrico de 50 mL, diluindo a solução para o volume com água e misturando cuidadosamente.

Preparou-se uma solução padrão concentrada de hidrocodona pesando  $25 \pm 2$  mg do material de referência de hidrocodona e transferiu-se o conteúdo para um frasco com o volume de 250 ml. Adicionou-se ao frasco cerca de 100 mL de uma solução de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a 0,85 % e tratou-se por meio de ultra-sons, durante aproximadamente 2 minutos ou até à dissolução. A solução foi diluída para o volume com uma solução de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a 0,85 % e misturou-se cuidadosamente.

#### E. Soluções padrão de referência e de trabalho de hidrocodona

Preparou-se uma solução padrão, concentrada de hidrocodona pesando  $25 \pm 2$  mg do material de referência de hidrocodona e transferiu-se o conteúdo para um frasco com o volume de 250 ml. Adicionou-se ao frasco cerca de 100 mL de uma solução de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a 0,85 % e tratou-se por meio de ultra-sons, durante aproximadamente 2 minutos ou até à dissolução. A solução foi diluída em volume, com uma solução de  $\text{H}_3\text{PO}_4$  a 0,85 % e misturou-se cuidadosamente.

#### F Soluções de amostragem

Preparou-se uma solução de amostragem pesando uma amostra de cerca de 250 mg de oxicodona IFA para um frasco de cintilação. Pipetou-se 5,0 mL de água para dentro do frasco para dissolver a amostra. O frasco foi bem tapado e tratado com ultra-sons durante aproximadamente 5 minutos ou até a amostra estar dissolvida. Depois agitou-se e misturou-se cuidadosamente o conteúdo.



#### G. Solução de uma mistura de ensaio de resolução (MER)

Preparou-se uma solução contendo dois componentes, 14-hidroxicodona e hidrocodona, a partir das respectivas soluções padrão concentradas.

Preparou-se a mistura de ensaio de resolução (MER) pipetando separadamente 10,0 mL de cada solução-padrão concentrada de hidrocodona e de 14 hidroxicodona anteriores, para o mesmo frasco com o volume de 100 ml e diluiu-se para um certo volume com uma certa quantidade de água e misturou-se cuidadosamente.

#### H. Condições da CLAR

As condições da CLAR foram as seguintes:

Coluna:	Waters Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 µm;
Temperatura da coluna:	50 °C
Comprimento de onda do detector:	220 nm
Volume de injeção:	6 µl
Quantificação:	Área do pico de 14-hidroxicodona
Fase móvel:	Carbonato de amônio : metanol (60:40) 17mM, pH 9,35 - 9,40
Velocidade do fluxo:	0,4 mL/minuto
Tempo de execução:	70 minutos para as amostras e 40 minutos para o padrão e as soluções MER

#### I. Ensaio da mistura de ensaio de resolução (MER)

Antes de realizar o ensaio de adequação do sistema, equilibrou-se uma nova coluna durante a noite (pelo menos 12 horas) através de bombeamento da fase móvel através dela a 0,4 mL/min. Depois de a nova coluna estar equilibrada, injectou-se 6 µL de solução de MER no sistema equilibrado para garantir que os dois picos dos componentes eluídos não interferiram um com o outro. Uma separação típica da solução de ensaio de adequação do sistema está ilustrada na figura 3.

## J. Ensaio de adequação do sistema

Realizou-se um ensaio de adequação do sistema através da injeção de solução padrão de trabalho 100 ppm de 14-hidroxicodeína no sistema e realizando o ensaio de adequação do sistema como descrito na USP <621>, através de seis ciclos diferentes, de injeções de 6 µL. Os resultados do ensaio de adequabilidade do sistema preenchem os critérios listados a seguir no quadro 1.

**Quadro 1**

Ensaio No.	Ensaio de adequabilidade do sistema	Especificação
1	RSD das áreas dos picos de 14-hidroxicodeína (1)	$RSD \leq 3,0 \%$
2	RSD do tempo de retenção de 14-hidroxicodeína (1)	$RSD \leq 2,0 \%$
3	Eficiência da coluna (pratos teóricos de 14 hidroxicodeína) (1)	$N \geq 2000$
4	Resolução entre 14-hidroxicodeína e hidrocodona (2)	$R \geq 1,5$
5	Relação sinal/ruído (3)	$S/R \geq 10$
Nota: (1) utilizou-se a solução padrão de trabalho 100 ppm de 14-hidroxicodeína para os ensaios Nos. 1 a 3		
(2) utilizou-se a MER para o ensaio No. 4		
(3) utilizou-se a solução padrão de trabalho 10 ppm de 14-hidroxicodeína para o ensaio nº 5.		

Antes de iniciar a experiência, injectou-se 6 µL de água para garantir que não havia co-eluição de picos de interferência com o pico de 14-hidroxicodeína. Realizou-se o procedimento que se segue.

Injectou-se a solução padrão de trabalho de 100 ppm de 14-hidroxicodeína, seis vezes, em ciclos diferentes e utilizou-se o sistema para verificar se era compatível com as especificações do ensaio de adequabilidade do sistema, conforme listadas para os ensaios com os nºs 1, 2 e 3 no quadro 1 anterior.

Injectou-se a solução de MER e fez-se passar uma vez no sistema de CLAR para confirmar que o sistema verificava a especificação do ensaio de adequabilidade do sistema para o ensaio No. 4 do quadro 1 anterior.

Injectou-se a solução padrão de trabalho de 100 ppm de 14-hidroxicodona e executou-se uma vez no sistema de CLAR para confirmar que o sistema tinha uma proporção de sinal-ruído S/R maior ou igual a 10, conforme listado na especificação para o ensaio n.º 5 no quadro 1 anterior.

Depois de o sistema ter passado todos os ensaios anteriores, realizou-se o procedimento de CLAR que se segue.

A solução padrão de trabalho de 14-hidroxicodona a 100 ppm e a solução padrão de trabalho de 14-hidroxicodona a 10 ppm foram injectadas separadamente. Utilizaram-se ambas as soluções padrão de trabalho para quantificar as amostras. Os parâmetros de configuração e de integração são apresentados a seguir no quadro 2.

**QUADRO 2**

Configuração de integração	Parâmetros
Área mínima	0
Altura mínima	0
Limite	2
Largura do pico	90,00
Integração de inibição: 0,01 a 20 minutos	Elimina a frente de dissolvente

Os cromatogramas típicos de CLAR para a solução padrão de trabalho de 14-hidroxicodona a 100 ppm e a solução da amostra IFA de oxicodona estão ilustrados na figura 4 e na figura 5, respectivamente. Os tempos de retenção da 14-hidroxicodona e de outras substâncias relacionadas estão apresentados no quadro 3 a seguir.

**QUADRO 3**

ID do pico	Tempo de retenção relativo vs. oxicodona (TRR)
------------	--

ID do pico	Tempo de retenção relativo vs. oxicodona (TRR)
Oxicodona-N-óxido (ONO)	0,16
Noroxicodona	0,31
Oximorfona	0,45
7,8-di-hidro-8,14-di-hidroxicodeinona (DDC)	0,58
14-Hidroxicodeína	0,73
14-Hidroxicodeinona	0,79
6-α-Oxicodol	0,96
Hidrocodona	0,95
Oxicodona	1,0
Paramorfina	1,89

Os cálculos que se seguem foram feitos utilizando os resultados anteriores. Utilizando o programa informático Millennium®, inseriram-se os parâmetros como se segue:

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

$$\text{Conc. Padrão de 100 PPM} = \frac{\text{Sol trab. Padrão corrigida para a pureza} \times 0,05}{250}$$

$$\text{Conc. Padrão de 10 PPM} = \frac{\text{Sol trab. Padrão corrigida para a pureza} \times 0,005}{250}$$

em que Sol trab. Padrão é o peso do padrão.

Também se inseriram os seguintes parâmetros:

Peso da amostra = peso da amostra em mg

Diluição = 5 ml (diluição da amostra).

Indicações do rótulo = 0,0001 (para converter os resultados em PPM).

A quantidade de 14-hidroxicodeinona (abreviado como OHC) na amostra de oxicodona, em ppm, pode ser determinada automaticamente a partir de uma curva de calibração linear

usando os dois padrões (100 ppm e 10 ppm) e a equação utilizada no cálculo que se segue.

$$\text{PPM de 14OHC} = \frac{A_{\text{amo}} - Y_{\text{intercepção}}}{\text{Inclinação}} \times D \times 1000000$$

em que:

$A_{\text{amo}}$  = área do pico de 14OHC

$Y_{\text{intercepção}}$  = intercepção de Y a partir de uma linha de regressão linear usando os dois padrões

Inclinação = inclinação de uma linha de regressão linear usando os dois padrões

$D = 5,0$  (factor de diluição da amostra)

$P_{\text{amo}}$  = peso da amostra em mg

1000000 = Factor convencional para converter o resultado para PPM

#### **EXEMPLO PREPARATIVO 5**

Dissolveu-se 3,0 g de sal de cloridrato de oxicodona contendo 154 ppm de 14-hidroxicodeinona em 20 mL de água para se obter uma solução clara num frasco de reacção de Parr de 250 mL. Adicionou-se à solução 0,05 g do catalisador de Pd/C a 5 %, molhante líquido a 50 % (do tipo 87L da Johnson Matthey) e 1 ml de ácido fórmico a 88 %. Colocou-se a mistura em atmosfera inerte, sem alimentação de hidrogénio e, em seguida, aqueceu-se a 45 °C - 50 °C. Após 2 horas de agitação, recolheu-se uma amostra para verificar o desaparecimento de 14-hidroxicodeinona. A amostra não exibiu nenhuma 14-hidroxicodeinona, avaliada pelo processo de CLAR descrito anteriormente no exemplo 4.

A solução foi então filtrada por sucção através de uma membrana de PTFE de 0,2 micron para remover o catalisador. Retirou-se uma alíquota de 2 mL de uma solução do produto filtrado de 18 mL. A esta solução, adicionou-se 2,0 ml de álcool isopropílico para se obter uma solução clara, seguido de 4,0 mL de acetato de etilo. Agitou-se a solução, arrefeceu-se e manteve-se a 0-5 °C, durante 20 horas, para se obter cristais de cloridrato de oxicodona. Isolou-se o sólido cristalino por filtração por sucção. Secou-se o sólido húmido numa estufa, a 50 °C e a 10 mmHg de pressão. Os sólidos secos pesavam 0,12 g.

A análise, utilizando o processo de CLAR do exemplo 4 anterior, indicou que estavam presentes cerca de 11 ppm de 14-hidroxicodeinona na composição de sal de cloridrato de oxicodona. Numa outra alíquota de 2 mL da solução do filtrado, adicionou-se 16-18 mL de álcool isopropílico à solução concentrada de cloridrato de oxicodona, seguido de cristalização e secagem. O procedimento originou sal de cloridrato de oxicodona contendo cerca de 6,8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

## **EXEMPLO 6**

Análise de amostra para determinar o nível de 14 hidroxicodeinona e de codeinona.

Os produtos dos exemplos 1-3 foram analisados pelo método alternativo que se segue para determinar a quantidade de codeinona e de 14-hidroxicodeinona presentes. Este método usa uma coluna de simetria C18 da Waters Symmetry, mantida a 40 °C, com eluição isocrática utilizando uma fase móvel de tampão fosfato de sódio,

sulfato de dodecilo e sódio (SDS), acetonitrilo (ACN) e metanol (MeOH)

Os reagentes utilizados foram os seguintes:

1. Água, grau de CLAR ou equivalente;
2. Ácido fosfórico, 85 %, reagente com grau de CLAR ou equivalente;
3. Mono-hidrato monobásico de fosfato de sódio, grau de enzima ou equivalente;
4. Sulfato de dodecilo e sódio (99 %+), Ultrapure, Fluka ou equivalente;
5. Acetonitrilo, grau de CLAR ou equivalente;
6. Metanol, grau de CLAR ou equivalente;
7. Hidróxido de sódio, grau de reagente ACS ou equivalente;
8. Cloridrato de oxicodona com baixo ABUK para ser utilizado como parte da matriz na preparação padrão;
9. Material de referência de codeinona da Rhodes Technologies ou equivalente;
10. Material de referência de 14-hidroxicodeinona da Albany Molecular Research, Inc. ou equivalente.

O equipamento utilizado foi o seguinte:

#### A. SISTEMA DE CLAR

Para esta análise, utilizou-se um sistema de CLAR, com detector duplo de comprimento de onda, que foi capaz de operar em condições isocráticas com uma velocidade de fluxo de 0,7 mL por minuto, com detecção de UV a @ 220 nm e a uma temperatura da coluna de 40 °C.

#### B. Sistema de Filtração de fase móvel

Para esta análise, utilizou-se um aparelho de filtragem por vácuo de CLAR com um filtro de membrana de nylon (0,45  $\mu\text{m}$ ).

## Soluções

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

Pesou-se 50 g de péletes de hidróxido de sódio e transferiu-se para um frasco graduado de 100 ml. Adicionou-se então 60 mL de água e tratou-se com ultra-sons até que os péletes fossem completamente dissolvidos. Diluíram-se os péletes com um volume de água e misturou-se bem. (Pode-se utilizar também uma solução de NaOH a 50 % em p/v, disponível comercialmente).

### ii. Solução I de ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ a ~8,5 %)

Transferiu-se 10 mL de ácido fosfórico concentrado (85 %) para um frasco graduado de 100 ml contendo aproximadamente 50 ml de água. Diluiu-se o volume com água e depois misturou-se.

### iii. Solução II de ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ a ~8,5 %)

Pipetou-se 10 mL de ácido fosfórico a 85 % para um frasco graduado de 1 000 ml, diluiu-se para um certo volume com água e misturou-se bem. Este foi o diluente para a preparação da amostra e do padrão.

### iv. Fase móvel

Pesou-se 3,45 g  $\pm$  0,1 g de mono-hidratado monobásico de fosfato de sódio para um frasco de 1 litro. Adicionou-se



1000 mL de água e depois agitou-se com um agitador magnético até à dissolução. Adicionou-se  $5,41 \text{ g} \pm 0,1 \text{ g}$  de sulfato de dodecilo e sódio e misturou-se bem até se dissolver. Filtrou-se esta solução por meio de filtração em vácuo com um filtro de membrana de nylon de  $0,45 \text{ }\mu\text{M}$ . O pH desta solução foi ajustado com uma solução de NaOH a 50 % para um pH final de  $7,50 \pm 0,05$ .

Misturou-se 722,5 ml da solução anterior e depois misturou-se com 157,5 mL de acetonitrilo e depois adicionou-se 120 mL de metanol às soluções, misturando bem. O pH final foi ajustado para  $7,80 \pm 0,01$  com uma solução de ácido fosfórico a ~8,5 %. A fase móvel foi tratada com ultra-sons durante cerca de 5 minutos para eliminar o ar dissolvido.

i. Preparação da solução padrão calculada em relação às amostras anidras

A. Solução concentrada I de codeinona/14-hidroxicodeinona

Pesou-se  $25 \pm 1 \text{ mg}$  de ambos os materiais de referência, codeinona e 14-hidroxicodeinona e transferiu-se para um frasco graduado de 100 ml, diluiu-se para um certo volume e dissolveu-se com uma solução II de ácido fosfórico a ~0,85 %.

ii. Padrão concentrado II com 100 ppm

Pipetou-se 1 ml da solução I concentrada para um frasco graduado de 50 ml, diluiu-se para um certo volume

com uma solução II de ácido fosfórico a ~0,85 % e misturou-se.

iii. Padrão de trabalho III de 10 ppm

Pesou-se  $500 \pm 5$  mg do material de oxicodona com baixo ABUK para um frasco graduado de 10 ml. Pipetou-se 1 ml do padrão II concentrado e diluiu-se para um certo volume com uma solução II de ácido fosfórico a ~0,85 % e misturou-se.

iv. Solução de oxicodona não reforçada

Pesou-se  $500 \pm 5$  mg do material de oxicodona com baixo ABUK para um frasco graduado de 10 ml, diluiu-se para um certo volume com uma solução II de ácido fosfórico a ~0,85 % e misturou-se. (Utilizou-se esta solução para calcular o teor residual tanto de codeinona como de 14-hidroxicodeinona no padrão de trabalho).

E. Mistura de ensaio de resolução (MER)

Pipetou-se 1,0 ml da solução concentrada I de codeinona/14-hidroxicodeinona para um frasco graduado de 50 ml. Usando uma micropipeta, transferiu-se 100  $\mu$ L da solução de oxicodona não reforçada e diluiu-se para um certo volume com uma solução II de ácido fosfórico a ~0,85 %. A concentração de codeinona, 14-hidroxicodeinona e oxicodona foi de aproximadamente 100 ppm.

F. Preparações da amostra

i. Solução da amostra de cloridrato de oxicodona a 50 mg/mL

Pesou-se, em duplicado,  $500 \pm 5$  mg de HCl de oxicodona, em frascos graduados separados, de 10 mL cada, dos exemplos 1, 2 e 3. O cloridrato de oxicodona foi então diluído para um certo volume com uma solução II de ácido fosfórico a  $\sim 0,85$  % e fez-se rodar para dissolver a amostra. Transferiu-se uma quantidade suficiente desta amostra para um frasco de CLAR para a injeção.

#### H. Condições da CLAR

As condições da CLAR foram as estabelecidas a seguir:

**QUADRO 4. Condições da CLAR**

Parâmetro	Condição
Coluna de CLAR	C <sub>18</sub> , simétrica de 3,0 x 150 mm, dimensão de partícula de 3,5 µm
Fase móvel	Fosfato 18 mM/SDS 13 mM, pH = 7,50: ACN:MeOH (72,25:15,75:12,0) pH=7,80 $\pm$ 0,01
Velocidade do fluxo*	0,7 mL/minuto
Temperatura da coluna	40 °C
Deteção	220 nm
Volume de injeção	5 µL
Tempo de execução	50 minutos
* O parâmetro pode ser ajustado para alcançar os tempos de retenção.	

#### H. Adequação do sistema

Fez-se uma injeção (5 µL) de uma solução neutra (solução II de ácido fosfórico a  $\sim 0,85$  %), seguida de uma injeção da MER para determinar se havia alguns picos interferentes na solução neutra. Fizeram-se 6 injeções do padrão de trabalho III. As injeções de adequação do sistema foram então ensaiadas para verificar se cumpriam os critérios de adequação do sistema como se mostra no quadro 5.

**QUADRO 5 Critérios de adequação do sistema**

Parâmetro	Critérios de aceitação
Resolução entre codeinona e 14-hidroxicodeinona	NLT 8
Resolução entre 14-hidroxicodeinona e oxycodona	NLT 2
Factor consecutivo para oxycodona	0,7-2,0
Tempos de retenção relativos para codeinona com base em oxycodona	Aprox. 0,44
Tempos de retenção relativos para 14-hidroxicodeinona com base em oxycodona	Aprox. 0,85
% de RSD de 6 injeções de adequação do sistema para a codeinona e a 14-hidroxicodeinona	NMT a 20 %

Os tempos de retenção esperados foram os seguintes:

Componentes	Tempos de retenção esperados
Codeinona	14 ± 2 min
14-Hidroxicodeinona	27 ± 4 min
Oxycodona	32 ± 6 min

#### I. Procedimento de injeção

Uma vez equilibrada a coluna, as soluções padrão e da amostra foram injectadas de acordo com sequência do quadro 6 que se segue:

**Quadro 6**

Neutro (diluyente)	1 injeção
Solução de resolução	1 injeção
Padrão de trabalho III	6 injeções de RSD, as últimas 2 injeções para a calibração
Neutro (diluyente)	2 injeções
Solução de oxycodona não reforçada	2 injeções
Prep # 1 da amostra 1	2 injeções
Padrão de trabalho III	2 injeções
Prep # 2 da amostra 1	2 injeções
Prep # 1 da amostra 2	2 injeções
Prep # 2 da amostra 2	2 injeções
Padrão de trabalho III	2 injeções
Prep # 1 da amostra 1	2 injeções
Prep # 2 da amostra 3	2 injeções
Padrão de trabalho III	2 injeções

Os picos de codeinona e de 14-hidroxicodeinona foram identificados usando os tempos de retenção relativos, tal como discutido antes.

## Cálculos

Mediram-se e registaram-se as respostas dos picos de codeinona e de 14-hidroxicodeinona. O teor de codeinona e de 14-hidroxicodeinona foi calculado em ppm utilizando a seguinte equação:

$$ppm = \frac{R_{amo} \times P_{pad}}{R_{pad} \times P_{amo}} \times \frac{1.}{100.} \times \frac{1.}{50.} \times \frac{1.}{10.} \times \frac{10}{1.} \times \frac{1\ 000\ 000}{1}$$

$$ppm = \frac{R_{amo} \times P_{pad} \times 200}{R_{pad} \times P_{amo}}$$

em que:

ppm =	Partes por milhão de codeinona ou de 14-hidroxicodeinona em cloridrato de oxicodona.
R <sub>amo</sub> =	Resposta de codeinona ou de 14-hidroxicodeinona na solução da amostra.
R <sub>padr</sub> =	Resposta de codeinona ou de 14-hidroxicodeinona na solução padrão menos a resposta do padrão não reforçado
P <sub>padr</sub> =	Peso do padrão, corrigido para a pureza, mg
P <sub>amo</sub> =	Peso da amostra, mg
1000000=	Factor de conversão para ppm

$$\% \text{ de codeinona/14-hidroxicodeinona} = ppm/10\ 000$$

Os resultados para o exemplo 1, usando o processo do exemplo 6, deram um resultado < 5 ppm de codeinona e 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Os resultados para o exemplo 2, usando o processo do exemplo 6, deram um resultado < 5 ppm de codeinona e < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Os resultados para o exemplo 3, usando o processo do exemplo 6, deram um resultado < 5 ppm de codeinona e de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Lisboa, 17 de Abril de 2015.

## REIVINDICAÇÕES

1. Forma farmacêutica caracterizada pelo facto de compreender cloridrato de oxicodona e menos do que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, conforme determinado pelo processo de CLAR do exemplo 6 e um excipiente aceitável sob o ponto de vista farmacêutico
2. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo facto de providenciar a libertação sustentada de cloridrato de oxicodona
3. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo facto de se conseguir a libertação sustentada de cloridrato de oxicodona por
  - (i) incorporação de cloridrato de oxicodona e 14-hidroxicodeinona numa matriz, em conjunto com um material de libertação sustentada; ou
  - (ii) um revestimento de libertação sustentada
4. Forma farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo facto de ser uma formulação oral
5. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo facto de ser uma formulação oral de libertação sustentada, de preferência, preferencialmente uma formulação oral de libertação sustentada sob a forma de um comprimido revestido ou uma formulação em partículas múltiplas
6. Forma farmacêutica, de acordo com as reivindicações 4 ou 5, caracterizada pelo facto de a forma farmacêutica

compreender entre 10 mg e 320 mg de cloridrato de oxicodona

7. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo facto de ser uma formulação oral de libertação sustentada contendo partículas, em que as partículas contêm entre cerca de 10 mg e cerca de 320 mg de cloridrato de oxicodona, sendo as referidas partículas revestidas com uma película com um material que permite a libertação de cloridrato de oxicodona, a uma taxa sustentada, em meio aquoso
8. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6, caracterizada pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste em comprimidos, pastilhas, pastilhas expectorantes, pós, grânulos, cápsulas duras, cápsulas moles, micropartículas, comprimidos bucais, soluções e suspensões
9. Forma farmacêutica, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo facto de ter menos de 15 ppm, menos de 10 ppm ou menos de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona
10. Forma farmacêutica, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo facto de o limite inferior de 14-hidroxicodeinona ser 5 ppm, 2 ppm, 1 ppm, 0,5 ppm ou 0,25 ppm
11. Forma farmacêutica, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo facto de se obter por um processo compreendendo as etapas de



(i) a reacção de uma composição que tem por base oxicodona, contendo 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona, com ácido clorídrico, em que a 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona é desidratada para 14-hidroxicodeinona durante a formação de sal e, em condições redutoras, de modo a converter a 14-hidroxicodeinona em oxicodona, providenciando assim uma composição de cloridrato de oxicodona com um nível de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm e

(ii) a incorporação da composição de cloridrato de oxicodona, resultante da etapa (i), numa forma farmacêutica.

12. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo facto de, no processo, a composição que tem por base oxicodona, contendo 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona, reagir com ácido clorídrico, numa quantidade superior a 1,0 equivalente molar, quando comparada com a base isenta de oxicodona
13. Forma farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizada pelo facto de, no processo, a redução ser uma hidrogenação realizada com um catalisador e um dador de hidrogénio.
14. Forma farmacêutica, de acordo com uma qualquer das reivindicações 11 a 13, caracterizada pelo facto de a 8,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona ser  $8\alpha$ ,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona e em que pelo menos uma porção da 14-hidroxicodeinona derivar da  $8\alpha$ ,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona

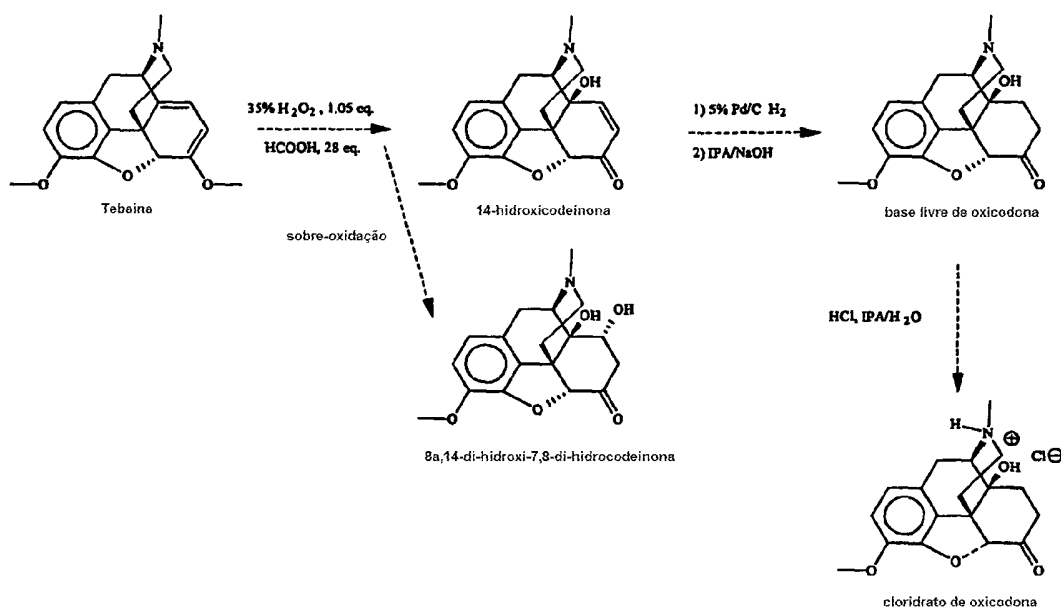
15. Forma farmacêutica, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo facto de se utilizar no tratamento de dor

Lisboa, 17 de Abril de 2015.

## RESUMO

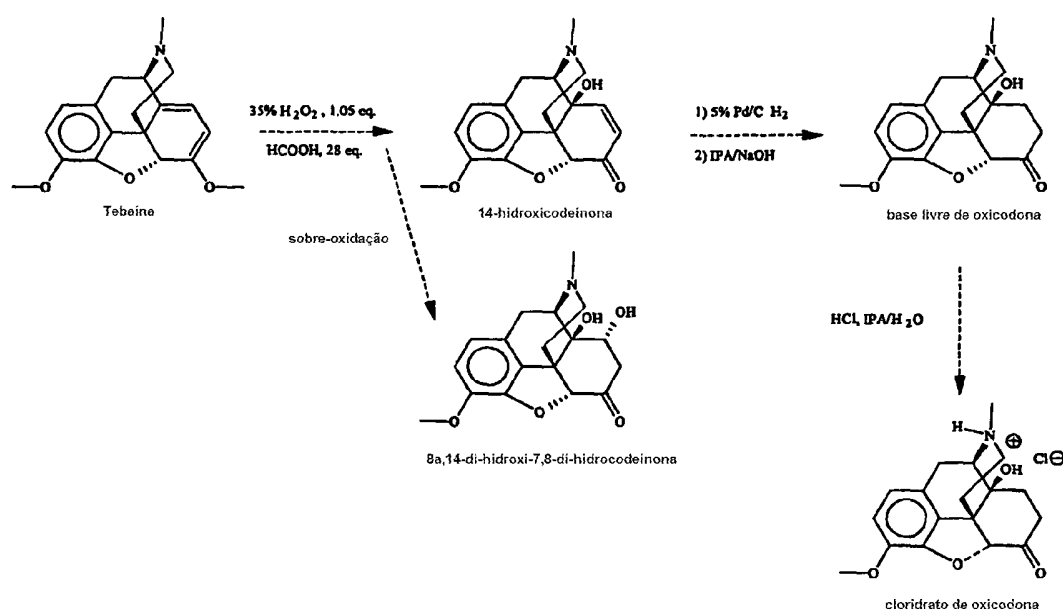
### FORMA FARMACÊUTICA CONTENDO CLORIDRATO DE OXICODONA COM MENOS DO QUE 25 ppm DE 14- HIDROXICODEINONA

Nalgumas modalidades, a presente invenção tem por objecto uma forma farmacêutica contendo uma composição de cloridrato de oxycodona com menos do que 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.



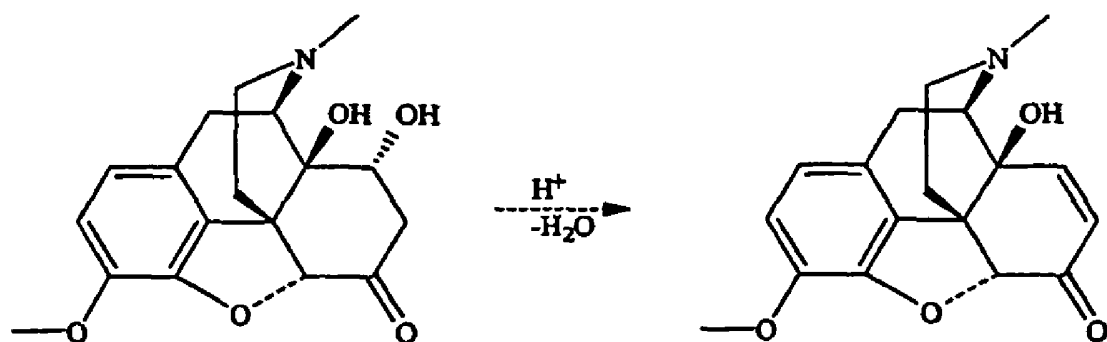
Esquema de reacção do processo utilizado para produzir  
oxycodona•HCl a partir de tebaína

FIGURA 1



Esquema de reacção do processo utilizado para produzir oxícodona•HCl a partir de tebaína

FIGURA 2



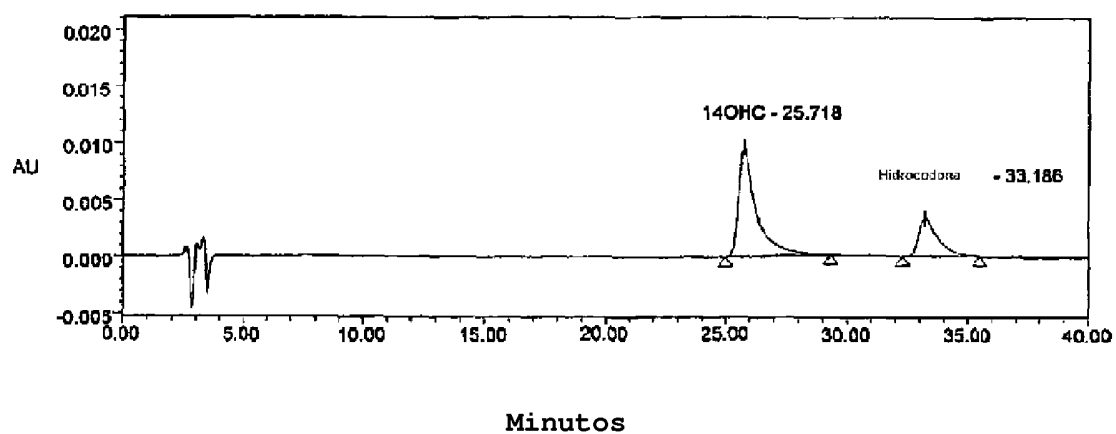
8α,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona. . . 14-hidroxicodeinona

Desidratação de 8α,14-di-hidroxi-7,8-di-hidrocodeinona

## FIGURA 3

Cromatograma típico de CLAR da solução da MER

Cromatograma auto-escalado



## FIGURA 4

Cromatograma típico de CLAR da solução padrão de trabalho de 14OHC de 100 ppm

Cromatograma auto-escalonado

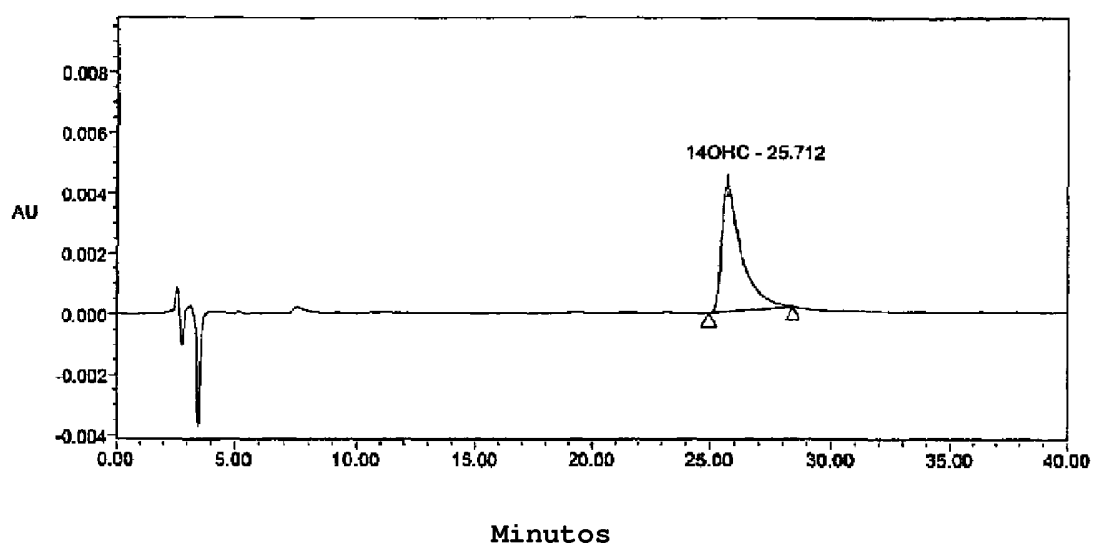


FIGURA 5

