

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2012-72162  
(P2012-72162A)

(43) 公開日 平成24年4月12日(2012.4.12)

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 489/02</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 D 489/02	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/485	(2006.01)	A 6 1 K 31/485	

審査請求 有 請求項の数 14 O L (全 47 頁)

(21) 出願番号	特願2011-251260 (P2011-251260)	(71) 出願人	599108792
(22) 出願日	平成23年11月17日 (2011.11.17)		ユーローセルティーク エス. エイ.
(62) 分割の表示	特願2007-506507 (P2007-506507)		ルクセンブルグ国 エル-1653 ルク
	の分割		センブルグ, アベニュー チャールズ ド
原出願日	平成17年3月30日 (2005.3.30)		ゴール, 2
(31) 優先権主張番号	60/557,492	(74) 代理人	100092783
(32) 優先日	平成16年3月30日 (2004.3.30)		弁理士 小林 浩
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
(31) 優先権主張番号	60/601,534		弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成16年8月13日 (2004.8.13)	(74) 代理人	100110663
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 杉山 共永
(31) 優先権主張番号	60/620,072	(74) 代理人	100104282
(32) 優先日	平成16年10月18日 (2004.10.18)		弁理士 鈴木 康仁
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを含むオキシコドンハイドロクロライドの調製方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 不純物の14-ヒドロキシコデイノンを減少させた、オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法を提供する。

【解決手段】 25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、少なくとも100ppmの14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を適切な溶媒中で水素化して、25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドン組成物を生成する工程を含む前記方法。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、少なくとも100 ppmの14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を適切な溶媒中で水素化して、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドン組成物を生成する工程を含む前記方法。

**【請求項 2】**

前記水素化が、水素供与体および触媒を用いて実施される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記水素化が還流下に実施される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

溶媒がアルコールである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

アルコールが、メタノール、エタノール、およびイソプロパノールからなる群から選択される、請求項 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を、溶媒から回収する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

回収工程が、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を結晶化すること、および結晶化された組成物を溶媒から濾過することを含む、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を水素化する工程をさらに含む、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 9】**

オキシコドンハイドロクロライド組成物が、15 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインレベルを有する、請求項 6 に記載の方法。

**【請求項 10】**

水素化が、水素供与体を用いて実施される、請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 11】**

水素化がさらに、触媒を用いて実施される、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 12】**

水素供与体が、水素ガス、蟻酸、インドリン、シクロヘキセン、ナトリウムボロハイドライド、テトラヒドロキノリン、2,5 - ジヒドロフラン、リン酸、およびこれらの組合せからなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

**【請求項 13】**

25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸とオキシコドン遊離塩基組成物とを、溶媒中で、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドを形成するための条件下に反応させる工程を含む前記方法。

**【請求項 14】**

オキシコドンハイドロクロライドが、15 ppm未満の14 - ヒドロキシコデインレベルを有する、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 15】**

塩酸が、オキシコドン遊離塩基組成物に対して1モル当量を超える量で存在する、請求項 13 に記載の方法。

**【請求項 16】**

塩酸が、約1.2モル当量を超える量で存在する、請求項 13 に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 17】  
塩酸が、約 1.5 モル当量を超える量で存在する、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 18】  
溶液の pH を、塩基剤 (basic agent) を用いて高める工程をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 19】  
溶液の pH は、1.0 未満であり、約 1.5 から約 2.0 の pH に調節される、請求項 18 に記載の方法。
- 【請求項 20】  
塩基剤が、水酸化ナトリウムである、請求項 18 に記載の方法。 10
- 【請求項 21】  
水素化が、15 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 22】  
水素化が、10 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 23】  
水素化が、5 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成する、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 24】  
オキシコドンハイドロクロライド組成物が、約 15 ppm の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有する、請求項 13 に記載の方法。 20
- 【請求項 25】  
オキシコドンハイドロクロライド組成物が、10 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有する、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 26】  
オキシコドンハイドロクロライド組成物が、約 5 ppm の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有する、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 27】  
水素化が、15 ppm から 25 ppm の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドン組成物を生成し、10 ppm 未満の量で 14 - ヒドロキシコデインを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成するための追加の水素化をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。 30
- 【請求項 28】  
水素化が、10 ppm から 25 ppm の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドン組成物を生成し、5 ppm 未満の量で 14 - ヒドロキシコデインを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成するための追加の水素化をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。
- 【請求項 29】  
水素化が、15 ppm から 25 ppm の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドン組成物を生成し、10 ppm 未満の量で 14 - ヒドロキシコデインを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成するための追加の水素化をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。 40
- 【請求項 30】  
水素化が、10 ppm から 25 ppm の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドン組成物を生成し、5 ppm 未満の量で 14 - ヒドロキシコデインを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成するための追加の水素化をさらに含む、請求項 13 に記載の方法。
- 【請求項 31】  
水素化が、10 ppm から 25 ppm の 14 - ヒドロキシコデインレベルを有するオ 50

キシコドン組成物を生成し、5 ppm未満の量で14-ヒドロキシコデインを含むオキシコドンヒドロクロライド組成物を生成するための追加の水素化をさらに含む、請求項13に記載の方法。

【請求項32】

水素化工程が、水素ガス供給原料をとみなわずに実施される、請求項1に記載の方法。

【請求項33】

25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、適切な溶媒中で、ある量の8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインを有するオキシコドン塩基組成物と、オキシコドン塩基組成物と比較して1.0モル当量を超える量の塩酸とを反応させて、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインの14-ヒドロキシコデインへの脱水を促進させ、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物を形成する工程を含み、反応工程が還元条件下に実施されて、14-ヒドロキシコデインのオキシコドンへの転化を促進する前記方法。

10

【請求項34】

25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物を回収する工程をさらに含む、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

回収工程が、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドン組成物を結晶化すること、および結晶化された組成物を溶媒から濾過することを含む、請求項33に記載の方法。

20

【請求項36】

溶液のpHを、塩基剤を用いて高める工程を含む、請求項33に記載の方法。

【請求項37】

溶液のpHは、1.0未満であり、約1.5から約2.0のpHに調節される、請求項33に記載の方法。

【請求項38】

25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有する、結果として生じたオキシコドンヒドロクロライド組成物を水素化する工程を含む、請求項33に記載の方法。

30

【請求項39】

pHが、水素化工程の間、酸を用いて調節されない、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

pHが2を超える、請求項38に記載の方法。

【請求項41】

25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、

25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の形成中に、過剰な塩酸の量を減少させるため、および8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインの14-ヒドロキシコデインへの脱水を最小限にするために、ある量の8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインを含むオキシコドン塩基組成物を、塩酸で滴定する工程を含む前記方法。

40

【請求項42】

オキシコドンヒドロクロライド組成物が、15 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する、請求項33および41に記載の方法。

【請求項43】

オキシコドンヒドロクロライド組成物が、10 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する、請求項33および41に記載の方法。

【請求項44】

25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロ

50

ロクロライド組成物の調製方法であって、

適切な溶媒中で、オキシコドン塩基組成物と、オキシコドン塩基組成物と比較して1.0モル当量を超える量の塩酸とを反応させる工程を含み、反応工程が、還元条件下に実施されて、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を形成する前記方法。

【請求項45】

25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

14-ヒドロキシコデイノン組成物を水素化して、オキシコドン遊離塩基組成物を得る工程；

オキシコドン遊離塩基組成物をオキシコドンハイドロクロライドへ転化する工程；および

オキシコドンハイドロクロライドを水素化して、25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドン組成物を得る工程

を含む前記方法。

【請求項46】

25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

14-ヒドロキシコデイノン組成物を水素化して、オキシコドン遊離塩基組成物を得る工程；

オキシコドン遊離塩基組成物をオキシコドンハイドロクロライドへ転化する工程；

オキシコドンハイドロクロライドを単離する工程；および

オキシコドンハイドロクロライドを水素化して、25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドン組成物を得る工程

を含む前記方法。

【請求項47】

25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

テバイン組成物を酸化して、14-ヒドロキシコデイノン組成物を形成する工程であって、前記酸化が、前記14-ヒドロキシコデイノン組成物中の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの生成を最小限にするか、または排除するのに適したpHで実施される前記工程；

前記14-ヒドロキシコデイノン組成物を水素化して、オキシコドン塩基組成物を形成する工程；および

前記オキシコドン塩基組成物を、25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程

を含む前記方法。

【請求項48】

14-ヒドロキシコデイノンの調製方法であって、

テバイン組成物を酸化して、14-ヒドロキシコデイノン組成物を形成する工程であって、前記酸化が、前記14-ヒドロキシコデイノン組成物中の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの生成を最小限にするか、または排除するのに適したpHで実施される前記工程

を含む前記方法。

【請求項49】

オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

オキシコドン塩基組成物と、塩酸よりも高いpHを有する酸とを反応させて、オキシコドンの対応酸付加塩を形成する工程、および

オキシコドンの前記酸付加塩を、オキシコドンハイドロクロライドへ転化する工程を含む前記方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 50】

前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデイノンを含む、請求項 49に記載の方法。

## 【請求項 51】

前記酸が、酒石酸、蔞酸、フマル酸、リン酸、硫酸、およびこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 49に記載の方法。

## 【請求項 52】

25 ppm未満の量の14 - ヒドロキシコデイノンレベルを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

ある量の8, 14 - ジヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロコデイノンを含むオキシコドン塩基組成物と、オキシコドン塩基と比較して優先的に8, 14 - ジヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロコデイノンを除去する物質とを接触させる工程；および

前記オキシコドン塩基組成物を、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデイノンを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程を含む前記方法。

## 【請求項 53】

前記物質がゲルである、請求項 52に記載の方法。

## 【請求項 54】

前記接触工程が、前記オキシコドン塩基組成物を含む溶液を、前記物質に通ずことを含む、請求項 52に記載の方法。

## 【請求項 55】

前記接触工程が、前記オキシコドン塩基組成物および前記ゲルとともにスラリーを形成することを含む、請求項 53に記載の方法。

## 【請求項 56】

25 ppm未満の量の14 - ヒドロキシコデイノンレベルを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

ある量の8, 14 - ジヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロコデイノンを含むオキシコドン塩基組成物をクロマトグラフィー分離に付し、オキシコドン塩基と比較して優先的に8, 14 - ジヒドロキシ - 7, 8 - ジヒドロコデイノンを除去する工程；および

前記オキシコドン塩基組成物を、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデイノンを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程を含む前記方法。

## 【請求項 57】

前記クロマトグラフィー分離が、疑似(simulated)移動床である、請求項 56に記載の方法。

## 【請求項 58】

25 ppm未満の量の14 - ヒドロキシコデイノンレベルを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

ある量の14 - ヒドロキシコデイノンを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物と、オキシコドンハイドロクロライドと比較して優先的に14 - ヒドロキシコデイノンを除去する物質とを接触させる工程；および

25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデイノンを含むオキシコドンハイドロクロライド組成物を回収する工程を含む前記方法。

## 【請求項 59】

前記物質がゲルである、請求項 58に記載の方法。

## 【請求項 60】

前記接触工程が、前記オキシコドンハイドロクロライド組成物を含む溶液を、前記物質に通ずことを含む、請求項 58に記載の方法。

## 【請求項 61】

10

20

30

40

50

前記接触工程が、前記オキシコドンハイドロクロライド組成物および前記ゲルとともにスラリーを形成することを含む、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 62】

25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

ある量の 14 - ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物をクロマトグラフィー分離に付し、オキシコドンハイドロクロライドと比較して優先的に 14 - ヒドロキシコデイノンを除去する工程；

25 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を回収する工程

を含む前記方法。

【請求項 63】

前記クロマトグラフィー分離が、疑似移動床である、請求項 62 に記載の方法。

【請求項 64】

25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

適切な溶媒中で、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノンを有するオキシコドン塩基組成物と、ポロネート化 (boronated) ポリスチレン樹脂とを反応させる工程；および

前記オキシコドン塩基組成物を、25 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程

を含む前記方法。

【請求項 65】

オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

適切な溶媒中で、オキシコドン塩基組成物とポロネート化ポリスチレン樹脂とを反応させる工程；および

前記オキシコドン塩基組成物をオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程を含む前記方法。

【請求項 66】

前記反応工程が、約 20 以下の温度で実施される、請求項 64 から 65 に記載の方法

【請求項 67】

25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

塩酸と、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノンを有するオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；および

前記溶液を噴霧乾燥して、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を発生させる工程

を含む前記方法。

【請求項 68】

25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

塩酸と、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノンを有するオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；および

前記溶液を凍結乾燥して、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を発生させる工程

を含む前記方法。

【請求項 69】

オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

塩酸とオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；およ

10

20

30

40

50

び

前記溶液を噴霧乾燥して、オキシコドンハイドロクロライドを発生させる工程を含む前記方法。

【請求項 70】

オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、

塩酸とオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；および

前記溶液を凍結乾燥して、オキシコドンハイドロクロライドを発生させる工程を含む前記方法。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

この出願は、2005年2月10日に提出された米国仮出願番号第60/651,778号、2005年1月31日に提出された米国仮出願番号第60/648,625号、2004年10月18日に提出された米国仮出願番号第60/620,072号、2004年8月13日に提出された米国仮出願番号第60/601,534号、および2004年3月30日に提出された米国仮出願番号第60/557,492号の優先権を主張する。これらのすべては、参照して本明細書に組み込まれる。

【0002】

技術分野

20

本発明は、オキシコドンハイドロクロライド調製における14-ヒドロキシコデインの量の減少方法に関する。

【背景技術】

【0003】

背景技術

オキシコドンは、CNSおよびほかの組織においてオピオイド受容体で特異的に飽和可能にアゴニスト作用を及ぼす、半合成オピオイド鎮痛薬である。ヒトにおいて、オキシコドンは、痛覚脱失を包含する多様な作用のいずれかを生じうる。

【0004】

パーデュ・ファーマ(Purdue Pharma) L. P. は現在、商品名オキシコンチン(OxyContin) (登録商標)として、10、20、40、および80mgのオキシコドンハイドロクロライドを含有する剤形で、徐放性オキシコドンを販売している。

30

【0005】

米国特許第5,266,331号；第5,508,042号；第5,549,912号；および第5,656,295号は、徐放性オキシコドン製剤を開示している。

【0006】

テバイン、すなわちアヘンに由来する化合物は、それ自体で医薬用途を有していないが、オキシコドンの生成のための合成スキームにおける出発原料として有用である。ほかのスキームにおいて、コデインは、オキシコドンの生成のための出発原料として利用することができる。14-ヒドロキシコデインは、これらのスキームにおいてオキシコドンへの直接の先駆物質である。

40

【0007】

テバインまたは14-ヒドロキシ置換アヘン誘導体の生成方法は、例えば米国特許第3,894,026号および米国特許第4,045,440号において報告されている。

【0008】

コデインからコデインへの酸化は、アヘン誘導体の合成における最初の工程であり、EP第0889045号、米国特許第6,008,355号、およびJ. Am. Chem. Soc., 1051,73,4001 (フィンドレー(Findlay))において報告されている。

【0009】

50



コデイノンの14-ヒドロキシコデイノンへの反応は、米国特許第6,008,355号、およびテトラヘドロン(Tetrahedron)55,1999(クープ(Coop)およびライス(Rice))において報告されている。

【0010】

コデイノンのテバインへのメチル化は、ヘテロサイクル(Heterocycles)、1988,49,43-7(ライス)およびEP第0889045号において報告されている。

【0011】

米国特許第6,177,567号は、ジフェニルシランおよびPd(Ph<sub>3</sub>P)/ZnCl<sub>2</sub>での、または水性酢酸中のPd/C触媒とともに次亜リン酸ナトリウムでの還元による、14-ヒドロキシコデイノンのオキシコドンへの水素化について記載している。

10

【0012】

クラブニグ(Krabnig)らは、「オキシコドンおよび5-メチルオキシコドンの合成の最適化(Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone)」Arch.Pharm.(1996),329(6),(325-326)において、30 p s iで、記載された条件における、Pd-C触媒での氷酢酸中の14-ヒドロキシコデイノンの溶液の水素化について記載している。

【0013】

14-ヒドロキシコデイノンを生じるためのテバインの酸化の間、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイノンを包含するいくつかの過酸化生成物が形成される。14-ヒドロキシコデイノンからのオキシコドン遊離塩基の生成において、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイノンが、このプロセスを通して運ばれる。オキシコドン遊離塩基のオキシコドンハイドロクロライドへの転化の間、不純物が、酸触媒された脱水を受け、14-ヒドロキシコデイノンに転化される。このようにして、14-ヒドロキシコデイノンが、最終オキシコドンハイドロクロライド組成物中に存在する。オキシコドンハイドロクロライドAPI(活性製薬成分)は、多様な製造業者、例えばジョンソン・マッセイ・アンド・マリנקロット(Johnson Matthey and Mallinckrodt)から入手しうる。現在の市販されているオキシコドンハイドロクロライドAPI、および公知の手順によって調製されたオキシコドンハイドロクロライドは、100 ppmを超える14-ヒドロキシコデイノンのレベルを有する。

20

【発明の開示】

30

【0014】

当分野において公知の組成物と比較して、減少した量の14-ヒドロキシコデイノンを含有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を提供することへの、継続的なニーズが当分野に存在する。

【0015】

本明細書において引用されたすべての文献は、あらゆる目的のためにその全体が参照して組み込まれる。

(本発明の目的および概要)

【0016】

オキシコドンハイドロクロライド組成物中の14-ヒドロキシコデイノンを、25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の量に減少させる方法を提供することが、本発明のあるいくつかの実施形態の1つの目的である。

40

【0017】

25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を生成するための条件下に、オキシコドン塩基組成物と塩酸とを反応させる方法を提供することが、本発明のあるいくつかの実施形態の1つの目的である。

【0018】

25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を提供す

50

ることが、本発明のあるいくつかの実施形態のさらに1つの目的である。

【0019】

25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、塩形成の間に8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの14-ヒドロキシコデイノンへの脱水を促進するのに適した条件下、および14-ヒドロキシコデイノンをオキシコドンへ転化するための還元条件下、オキシコドン塩基組成物と塩酸とを反応させることによる方法を提供することが、本発明のあるいくつかの実施形態のさらに1つの目的である。

【0020】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、100 ppmを超える14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を、14-ヒドロキシコデイノンの量を25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満のレベルに減少させる条件下に反応させる工程を含む方法を目的とする。

10

【0021】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を目的とする。

【0022】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、100 ppmを超える14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を、組成物中の14-ヒドロキシコデイノンの量が、25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の量に減少される程度まで、水素化に付す工程を含む方法を目的とする。

20

【0023】

本明細書に開示されているあるいくつかの実施形態において、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドン組成物は、14-ヒドロキシコデイノンの量を、例えば約15 ppmから約10 ppmまたはそれ以下へさらに減少させるために、その後水素化することができる。

30

【0024】

出発原料が、14-ヒドロキシコデイノンを100 ppmまたはそれ以上の量で含むオキシコドンハイドロクロライド組成物である1つの実施形態において、最終オキシコドンハイドロクロライド組成物は、25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有する。出発原料が、14-ヒドロキシコデイノンを15 ppmおよび25 ppmの間の量で含むオキシコドンハイドロクロライド組成物であるもう1つの実施形態において、最終オキシコドンハイドロクロライド組成物は、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有する。出発原料が、14-ヒドロキシコデイノンを10 ppmから25 ppmの量で含むオキシコドンハイドロクロライド組成物であるもう1つの実施形態において、最終オキシコドンハイドロクロライド組成物は、約5 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有する。

40

【0025】

本発明のあるいくつかの実施形態において、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法は、出発原料を還流下に水素化する工程を含む。あるいくつかの実施形態において、この方法はさらに、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有する、結果として生じたオキシコドンハイドロクロライド組成物を回収する工程を含む。

【0026】

50

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、100 ppmを超える14-ヒドロキシコデイノンレベルを有する出発オキシコドンハイドロクロライド組成物を、適切な溶媒中で、25 ppm未満、約15 ppm未満、約10 ppm未満、または約5 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドン組成物を生成するのに十分な時間、還流下に水素化する工程；および25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を、結晶化および溶媒からの除去（例えば濾過による）によって回収する工程を含む方法を目的とする。

【0027】

あるいくつかの実施形態において、本発明のオキシコドンハイドロクロライド組成物は、0.25 ppm、0.5 ppm、1 ppm、2 ppm、または5 ppmの14-ヒドロキシコデイノンの下限を有する。

【0028】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、適切な溶媒中で、オキシコドン塩基組成物と、このオキシコドン塩基組成物と比較して1.0モル当量を超える量の塩酸とを反応させる工程を含み、この反応工程が、還元条件下に実施され、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を形成することを目的とする。

【0029】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、14-ヒドロキシコデイノン組成物を水素化して、オキシコドン遊離塩基組成物を得る工程；オキシコドン遊離塩基組成物をオキシコドンハイドロクロライドへ転化する工程；およびオキシコドンハイドロクロライドを水素化して、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドン組成物を得る工程を含む方法を目的とする。

【0030】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、14-ヒドロキシコデイノン組成物を水素化して、オキシコドン遊離塩基組成物を得る工程；オキシコドン遊離塩基組成物をオキシコドンハイドロクロライドへ転化する工程；オキシコドンハイドロクロライドを単離する工程；およびオキシコドンハイドロクロライドを水素化して、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドン組成物を得る工程を含む方法を目的とする。

【0031】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、テバイン組成物を酸化して、14-ヒドロキシコデイノン組成物を形成する工程であって、この酸化工程が、14-ヒドロキシコデイノン組成物中の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの生成を最小限にするか、または排除するのに適したpHで実施される工程；14-ヒドロキシコデイノン組成物を水素化して、オキシコドン塩基組成物を形成する工程；およびオキシコドン塩基組成物を、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。

【0032】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、14-ヒドロキシコデイノンの調製方法であって、テバイン組成物を酸化して、14-ヒドロキシコデイノン組成物を形成する工程であって、この酸化工程が、14-ヒドロキシコデイノン組成物中の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの生成を最小限にするか、または排除するのに適し

10

20

30

40

50

た pH で実施される工程を含む方法を目的とする。

【0033】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、オキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、オキシコドン塩基組成物と、塩酸よりも高い pH を有する酸とを反応させて、オキシコドンの対応酸付加塩を形成する工程、およびこのオキシコドンの酸付加塩をオキシコドンヒドロクロライドへ転化する工程を含む方法を目的とする。

【0034】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン を有するオキシコドン塩基組成物と、オキシコドン塩基と比較して優先的に 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン を除去する物質とを接触させる工程 ; およびこのオキシコドン塩基組成物を、25 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデイノン を有するオキシコドンヒドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。

10

【0035】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン を有するオキシコドン塩基組成物を、クロマトグラフィー分離に付して、オキシコドン塩基と比較して優先的に 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン を除去する工程 ; およびこのオキシコドン塩基組成物を、25 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデイノン を有するオキシコドンヒドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。

20

【0036】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、適切な溶媒中で、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン を有するオキシコドン塩基組成物とボロネート化(boronated)ポリスチレン樹脂とを反応させる工程 ; およびこのオキシコドン塩基組成物を、25 ppm 未満の 14 - ヒドロキシコデイノン を有するオキシコドンヒドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。

30

【0037】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、オキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、適切な溶媒中で、オキシコドン塩基組成物とボロネート化ポリスチレン樹脂とを反応させる工程 ; およびこのオキシコドン塩基組成物を、オキシコドンヒドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。

【0038】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸と、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン を有するオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程 ; およびこの溶液を噴霧乾燥して、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物を発生させる工程を含む方法を目的とする。

40

【0039】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸と、ある量の 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン を有するオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程 ; およびこの溶液を凍結乾燥して、25 ppm 未満の量の 14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物を発生させる工程を含む方法を目的とする。

【0040】

50

あるいくつかの実施形態において、本発明は、オキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸とオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；およびこの溶液を噴霧乾燥して、オキシコドンヒドロクロライドを発生させる工程を含む方法を目的とする。

【0041】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、オキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸とオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；およびこの溶液を凍結乾燥して、オキシコドンヒドロクロライドを発生させる工程を含む方法を目的とする。「バルク」という用語は、少なくとも1kgの量の材料を意味する。あるいくつかの実施形態において、この量は、約10kgから約1000kgまたは約10kgから約500kgであってもよい。あるいくつかの実施形態において、この量は、約20kgから約100kg；約20kgまたは約50kgの量にある。バルクオキシコドンヒドロクロライド組成物は、例えば製薬的に許容しうるパッケージ、例えば段ボール箱容器（例えばプラスチックおよび/または紙からできている）；ドラム（例えば金属または金属複合材料からできている）；または一般に柔軟性中間バルク容器（FIBC）と呼ばれる織布の袋に包装されてもよい。これらの方法の各々は、輸送されている製品の汚染を防ぐために、段ボール箱、ドラムの中、またはFIBCの中に取り付けられる、典型的にはポリエチレンまたはポリプロピレン製の様々な形状のライナーを用いる。好ましくはこれらの包装方法は、パレットによって支持され、その上に載せられるような形状の容器を用いる。

10

20

【0042】

本明細書において用いられる「ppm」という用語は、「百万分の1」を意味する。14-ヒドロキシコデインのことを言うために用いられる場合、「ppm」とは、ある特定のサンプル中の百万分の1の14-ヒドロキシコデインを意味する。

【0043】

8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインという用語は、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイン；または8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインのどちらかを包含するか、または両方の化合物の混合物を包含しうる。

【0044】

オキシコドンヒドロクロライド調製物は、例えばオキシコドン活性製薬成分（API）、例えば1またはそれ以上のほかの成分と組合わされていないか、または組合わされたオキシコドンヒドロクロライドU.S.P.であってもよい。例えばこのオキシコドン調製物は、最終製薬剤形、または最終剤形のための中間調製物であってもよい。これは、例えば品質保証目的のために、14-ヒドロキシコデインおよび/またはコデインの存在についてテストされてもよい。好ましくはこのオキシコドンヒドロクロライド調製物は、オキシコドンヒドロクロライドAPIであり、少なくとも95%のオキシコドンヒドロクロライド、少なくとも98%のオキシコドンヒドロクロライド、少なくとも99%のオキシコドンヒドロクロライド、または少なくとも99.9%のオキシコドンヒドロクロライドを含有する。

30

40

【0045】

オキシコドン調製物中の14-ヒドロキシコデインの存在の検出方法は、2004年3月29日に出願された、発明の名称が「14-ヒドロキシコデインの検出方法(Methods for Detecting 14-Hydroxycodeinone)」という、同一出願人による米国仮出願番号第60/557,502号にしたがって、および2005年1月31日に出願された、発明の名称が「14-ヒドロキシコデインの検出方法(Methods for Detecting 14-Hydroxycodeinone)」という米国仮出願にしたがって実施することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0046】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、オキシコドンヒドロクロライド組成物

50

(例えばオキシコドンヒドロクロライドAPI)中の14-ヒドロキシコデインの量の減少方法、およびこの方法から回収された25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する、結果として生じたオキシコドンヒドロクロライド組成物を目的とする。あるいくつかの実施形態において、本発明は、オキシコドンヒドロクロライド組成物中の14-ヒドロキシコデインの量の減少方法であって、オキシコドンヒドロクロライド組成物と、触媒的有効量の遷移金属化合物および水素を含むガスを、結果として生じるオキシコドンヒドロクロライド組成物が、25ppm未満、約15ppm未満、約10ppm未満、または約5ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインを含むレベルまで、14-ヒドロキシコデインの含量を減少させるのに十分な温度および時間、反応させる工程を含む方法を目的とする。

10

## 【0047】

本発明の方法はまた、14-ヒドロキシコデイン、例えばコデインに加えて、オキシコドン組成物中のほかのアルファ、ベータ、不飽和ケトンの減少を結果として生じうる。

## 【0048】

本発明のあるいくつかの実施形態によれば、オキシコドンヒドロクロライド組成物(例えばオキシコドンヒドロクロライドAPI)および溶媒が、反応装置に供給される。ついでこの組成物は、適切な条件下に十分な時間水素化され;触媒が溶媒から除去され;25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物が単離され、例えば結晶化および濾過によって除去される。

20

## 【0049】

本発明の方法における14-ヒドロキシコデインの水素化は、例えば加圧触媒(pressurized-catalytic)水素化または適切な酸、例えば酢酸中の触媒移動(catalytic transfer)水素化を用いることによって達成することができる。特定の水素化反応は、パラジウム-炭素触媒とともに、水素ガスまたは $\text{NaHPO}_2$ を用いる。あるいくつかの実施形態において、14-ヒドロキシコデインの水素化における使用のための水素供与体は、水素、第一および第二アルコール、第一および第二アミン、カルボン酸およびこれらのエステルおよびアミン塩、容易に脱水素化可能な炭化水素(例えば低級アルキル-置換芳香族炭化水素、例えばエチルベンゼン、ジエチルベンゼン、イソプロピルベンゼン、ジイソプロピルベンゼン、*o*-エチルトルエン、*m*-エチルトルエン、*p*-エチルトルエン、*o*-イソプロピルトルエン、*m*-イソプロピルトルエン、*p*-イソプロピルトルエン、エチルナフタレン、プロピルナフタレン、イソプロピルナフタレン、およびジエチルナフタレン;パラフィン、例えばエタン、プロパン、*n*-ブタン、イソブタン、*n*-ペンタン、イソペンタン、*n*-ヘキサン、*n*-ヘプタン、*n*-オクタン、*n*-ノナン、*n*-デカン、およびこれらの分岐鎖異性体;シクロパラフィン、例えばシクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、メチルシクロペンタン、メチルシクロヘキサン、およびエチルシクロペンタン;オレフィン、例えばエチレン、プロピレン、1-ブテン、2-ブテン、1-ペンテン、2-ペンテン、1-ヘキセン、2-ヘキセン、3-ヘキセン、およびこれらの分岐鎖誘導体)、クリーンな還元剤(例えばポリマー担持有機錫水素化物、およびこれらのあらゆる適切な組み合わせから選択することができる。あるいくつかの実施形態において、水素化は、2003年6月12日に出願された、発明の名称が「水素ガス供給をとみなさないオピオイドの水素化(Hydrogenation of Opioids Without Hydrogen Gas Feed)」という米国仮出願番号第60/477,968号に開示されているように実施することができる。

30

40

## 【0050】

あるいくつかの実施形態において、水素化は、約5PSIGから約200PSIG、または約40PSIGから約60PSIGの圧力で実施される。あるいくつかの実施形態において、水素化は、約20 から約100、または約40 から約85 の温度で実施される。

## 【0051】

50

あるいくつかの実施形態において、水素化は、5未満、3未満、または1未満、例えば約0.5のpHで実施される。

【0052】

本発明のあるいくつかの実施形態において、14-ヒドロキシコデイノンは、ジフェニルシランおよびPd(PH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/ZnCl<sub>2</sub>および次亜リン酸ナトリウムを、水性有機酸中のPd/C触媒とともに用いた水素化によって；またはPd/C触媒移動水素化によってオキシコドンへ転化される。

【0053】

水素化反応の総反応時間は、14-ヒドロキシコデイノンの含量を、25ppm未満、約15ppm未満、約10ppm未満、または約5ppm未満のレベルに減少させるのに十分な時間である。実際の反応時間は、水素化系の温度および効率に応じて変えることができる。水素化条件（例えば温度および圧力）に応じて、14-ヒドロキシコデイノン中で所望の減少を得るための総反応時間は、例えば約10分から約36時間であってもよい。14-ヒドロキシコデイノンの水素化は、貴金属触媒の存在下に実施することができる。あるいくつかの実施形態において、適切な触媒は、中でも特に、ラネーコバルト、ラネーニッケル、炭素上のパラジウム、炭素上の白金、アルミナ上のパラジウム、酸化白金、アルミナ上のルテニウム、アルミナ上のロジウム、または炭素上のロジウムから選択することができる。この還元のための1つの特定の触媒は、炭素上の5%パラジウムである。炭素触媒上のパラジウムの量は、処理される組成物に対して、約0.05%w/wから約50%w/w、または約0.5%w/wから約5%w/wであってもよい。

10

20

【0054】

反応は、溶媒、例えば水；アルコール（例えばイソプロパノール、メタノール、またはエタノール）；テトラヒドロフラン；芳香族炭化水素（例えばベンゼン）；エーテル（例えばジオキサン）；低級アルカン酸のエステル（例えばメチルアセテートまたはエチルアセテート）；アミド（例えばジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、またはほかのN-アルキル置換低級脂肪酸アミド）；N-メチルピロリドン；ホルミルモルホリン；N-メトキシプロピオニトリル；カルボン酸（例えば蟻酸、酢酸、プロピオン酸、またはほかの低級アルカン酸）、または前記溶媒のいずれか2またはそれ以上の適切な混合物中で実施されてもよい。1つの特定の共溶媒の組み合わせは、イソプロパノール/水である。

30

【0055】

あるいくつかの実施形態において、溶媒は典型的には、水素化前に14-ヒドロキシコデイノン含有組成物（例えばオキシコドン組成物）と混合される。

【0056】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、オキシコドン遊離塩基組成物（8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイノン成分を有する）のオキシコドンハイドロクロライドへの転化を目的とする。当分野において公知の塩形成反応の間、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイノン成分は、酸触媒された脱水によって14-ヒドロキシコデイノンへ転化される。このようにして、14-ヒドロキシコデイノンは、最終生成物において増加される。本発明によって、これは、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイノンの14-ヒドロキシコデイノンへの反応を促進するために、塩形成における塩酸の量を過負荷し、かつ14-ヒドロキシコデイノンがオキシコドンへ容易に転化されるのに十分な還元条件を提供することによって減少させることができる。このような実施形態において、塩酸の量は、オキシコドン遊離塩基と比較して、1モル当量を超える量である。あるいくつかの実施形態において、塩酸のモル当量は、約1.2モル当量を超える、または約1.4モル当量を超えてもよい。あるいくつかの実施形態において、塩酸の量は、約1.5モル当量であってもよい。14-ヒドロキシコデイノンをオキシコドンへ追いやる(drive)のに十分な還元条件は、例えば水素供与体を有する触媒によって与えることができる。

40

【0057】

50

さらには塩形成の間、8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの14-ヒドロキシコデイノンへの脱水率は、溶液のpHが増すにつれて減少される。したがって、あるいくつかの実施形態において、溶液のpHは、適切な塩基剤、例えば水酸化ナトリウムを用いて、約1.5から約2.5のpHへ、好ましくは約1.8へ（例えば1未満のpHから）調節することができる。これはさらに、結晶化の間、8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンからの14-ヒドロキシコデイノンの形成を最小限にする。好ましくはpH調節は、水素化工程後であって、触媒の除去、および25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンの単離の前に実施される。

【0058】

あるいくつかの実施形態において、本発明の方法、または本発明の方法における1またはそれ以上の関連工程を、14-ヒドロキシコデイノンの量を所望のレベル、例えば約10 ppm未満、または約5 ppm未満に減少させるために一回以上実施することが必要であるかもしれない。

10

【0059】

本発明のあるいくつかの実施形態において、オキシコドンヒドロクロライド組成物は、あるいくつかの代替方法によって調製することができる。このような代替方法は好ましくは、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物を結果として生じる。1つのこのような代替方法は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、テバイン組成物を酸化して、14-ヒドロキシコデイノン組成物を形成する工程であって、この酸化が、14-ヒドロキシコデイノン組成物中の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの生成を最小限にするか、または排除するのに適したpHで実施される工程；14-ヒドロキシコデイノン組成物を水素化して、オキシコドン塩基組成物を形成する工程；およびこのオキシコドン塩基組成物を、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。

20

【0060】

もう1つの代替方法は、14-ヒドロキシコデイノンの調製方法であって、テバイン組成物を酸化して、14-ヒドロキシコデイノン組成物を形成する工程であって、この酸化が、14-ヒドロキシコデイノン組成物中の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの生成を最小限にするか、または排除するのに適したpHで実施される工程を含む方法を目的とする。

30

【0061】

もう1つの代替方法は、オキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、オキシコドン塩基組成物と、塩酸よりも高いpHを有する酸とを反応させて、オキシコドンの対応酸付加塩を形成する工程、およびオキシコドンの酸付加塩をオキシコドンヒドロクロライドへ転化する工程を含む方法を目的とする。このような実施形態において、この酸は、酒石酸、蔞酸、フマル酸、リン酸、硫酸、およびこれらの混合物からなる群から選択されてもよい。

40

【0062】

もう1つの代替方法は、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物の調製方法であって、ある量の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを有するオキシコドン塩基組成物と、オキシコドン塩基と比較して優先的に8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを除去する物質とを接触させる工程；およびこのオキシコドン塩基組成物を、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンヒドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。好ましい実施形態において、この接触物質は、ゲルであってもよい。さらなる実施形態において、接触工程は、オキシコドン塩基組成物を含む溶液をこの物質に通すことを含んでもよく、またはオキシコドン塩基組成物およびゲルとともにスラリーを形成することを含んでもよい。

50



## 【 0 0 6 3 】

もう1つの代替方法は、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、ある量の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデインを有するオキシコドン塩基組成物を、クロマトグラフィー分離に付して、オキシコドン塩基と比較して優先的に8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデインを除去する工程；およびこのオキシコドン塩基組成物を、25ppm未満の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程を含む方法を目的とする。好ましい実施形態において、クロマトグラフィー分離は、疑似移動床である。

## 【 0 0 6 4 】

もう1つの代替方法は、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、ある量の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物と、オキシコドンハイドロクロライドと比較して優先的に14-ヒドロキシコデインを除去する物質とを接触させる工程；および25ppm未満の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を回収する工程を含む方法を目的とする。好ましい実施形態において、この接触物質は、ゲルであってもよい。さらなる実施形態において、接触工程は、オキシコドンハイドロクロライド組成物を含む溶液をこの物質に通すことを含んでもよく、またはオキシコドンハイドロクロライド組成物およびゲルとともにスラリーを形成することを含んでもよい。

## 【 0 0 6 5 】

もう1つの代替方法は、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、ある量の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を、クロマトグラフィー分離に付して、オキシコドンハイドロクロライドと比較して優先的に14-ヒドロキシコデインを除去する工程；および25ppm未満の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を回収する工程を含む方法を目的とする。好ましい実施形態において、このクロマトグラフィー分離は、疑似移動床である。

## 【 0 0 6 6 】

もう1つの代替方法は、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、適切な溶媒中で、ある量の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデインを有するオキシコドン塩基組成物とポロネート化ポリスチレン樹脂とを反応させる工程；およびこのオキシコドン塩基組成物を、25ppm未満の14-ヒドロキシコデインを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物に転化する工程を含む方法を目的とする。好ましくはこの反応工程は、約20 以下の温度で実施される。

## 【 0 0 6 7 】

もう1つの代替方法は、オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、適切な溶媒中で、オキシコドン塩基組成物とポロネート化ポリスチレン樹脂とを反応させる工程；およびこのオキシコドン塩基組成物を、オキシコドンハイドロクロライド組成物に転化する工程を含む方法を目的とする。好ましくはこの反応工程は、約20 以下の温度で実施される。

## 【 0 0 6 8 】

もう1つの代替方法は、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸と、ある量の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデインを有するオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；およびこの溶液を噴霧乾燥して、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を発生させる工程を含む方法を目的とする。

## 【 0 0 6 9 】

もう一つの代替方法は、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸と、ある量の8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデインを有するオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；およびこの溶液を凍結乾燥して、25 ppm未満の量の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物を発生させる工程を含む方法を目的とする。

【0070】

もう一つの代替方法は、オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸とオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；およびこの溶液を噴霧乾燥して、オキシコドンハイドロクロライドを発生させる工程を含む方法を目的とする。

10

【0071】

もう一つの代替方法は、オキシコドンハイドロクロライド組成物の調製方法であって、塩酸とオキシコドン塩基組成物とを、溶媒中で組合わせて、溶液を形成する工程；およびこの溶液を凍結乾燥して、オキシコドンハイドロクロライドを発生させる工程を含む方法を目的とする。

(さらなる実施形態)

【0072】

25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドは、例えば25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドと従来の賦形剤、すなわち製薬的に許容しうる有機または無機キャリアー物質との混合物によって、製薬剤形中に組み込まれる。経口製剤については、これらの剤形は、活性物質の徐放性を与えることができる。適切な製薬的に許容しうるキャリアーは、アルコール、アラビアゴム、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、ゲル化物(gelate)、炭水化物、例えばラクトース、アミロース、もしくはデンプン、マグネシウムステアレート、タルク、ケイ酸、粘性パラフィン、香油、脂肪酸モノグリセリドおよびジグリセリド、ペンタエリトリール脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどを包含するが、これらに限定されるわけではない。これらの製薬調製物は、滅菌することができ、所望であれば、補助剤、例えば潤滑剤、崩壊剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧緩衝剤に影響を与えるための塩、着色料、風味物質および/または芳香性物質などと混合することができる。経口使用のために意図された組成物は、当分野において公知のあらゆる方法にしたがって調製されてもよく、このような組成物は、タブレットの製造に適した、不活性で非毒性の製薬的に許容しうる賦形剤からなる群から選択された、1またはそれ以上の剤を含有してもよい。このような賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例えばラクトース；造粒化剤および崩壊剤、例えばコーンスターチ；結合剤、例えばデンプン；および潤滑剤、例えばマグネシウムステアレートを包含する。これらのタブレットは、コーティングされていなくてもよく、またはこれらは、優雅さを与えるために、または活性成分の放出を遅らせるために、公知技術によってコーティングされてもよい。経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性希釈剤と混合されているハードゼラチンカプセルとして提供されてもよい。本発明の経口剤形は、タブレット(徐放性および/または即時放出)、トローチ、飴錠剤(lozenges)、粉末もしくは顆粒、ハードもしくはソフトカプセル、微粒子(例えばマイクロカプセル、微小球など)、口腔錠、座薬、溶液、懸濁液などの形態にあってもよい。

20

30

40

【0073】

あるいくつかの実施形態において、本発明は、本明細書に記載された剤形をヒトの患者へ投与することによる、疼痛の治療方法を提供する。

【0074】

この剤形が経口であるとき、本発明の剤形は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する、約10 mgから約320 mgのオキシコドンハイドロクロライドを含有する。一日2回の投薬に特に好ましい投薬量は、約5 mg、約10 mg、約15 m

50

g、約20mg、約30mg、約40mg、約50mg、約60mg、約80mg、約100mg、または約160mgである。一日1回の投薬に特に好ましい投薬量は、約10mg、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約120mg、約160mg、または約320mgである。25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドはまた、25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドの徐放性を与えるのに適した、製薬的に許容しうる賦形剤とともに配合することができる。このような製剤は、米国特許第5,266,331号；第5,508,042号；第5,549,912号；および第5,656,295号にしたがって調製することができる。

【0075】

25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドは、当業者に公知のあらゆる適切なタブレット、コーティングされたタブレット、または多微粒子製剤中に徐放性経口製剤として配合することができる。この徐放性剤は、オキシコドンまたはこれの塩とともにマトリックス中に組み込まれる徐放性材料を含んでもよい。

【0076】

この徐放性剤は場合により、25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンを含む粒子を含んでもよい。あるいくつかの実施形態において、これらの粒子は、約0.1mmから約2.5mm、好ましくは約0.5mmから約2mmの直径を有する。好ましくはこれらの粒子は、水性媒質中において、持続した速度での活性物質の放出を可能にする材料でフィルムコーティングされる。このフィルムコートは、ほかの記載された特性と組合わせて、所望の放出特性を得るように選択される。本発明の徐放性コーティング製剤は好ましくは、滑らかで優雅な、強い連続フィルムを生成することができ、非毒性、不活性で粘着性のない顔料およびほかのコーティング添加剤を維持(support)しうるものであるべきである。

(コーティングされたビーズ)

【0077】

本発明のあるいくつかの実施形態において、不活性製薬ビーズ、例えばニュー・パリエル(nu pariel)18/20ビーズをコーティングするために、疎水性材料が用いられ、その後、結果として生じた複数の固体徐放性ビーズが、摂取されて環境流体、例えば胃液または溶解媒質によって接触されたときに有効な徐放性投与量を与えるのに十分な量で、ゼラチンカプセル中に入れられてもよい。

【0078】

本発明の徐放性ビーズ製剤は、例えば摂取されて胃液へ、ついで腸液へ暴露されたとき、本発明の活性物質をゆっくりと放出する。本発明の製剤の徐放性プロフィールは、例えば疎水性材料を用いて上塗り量を様々に変えることによって、可塑剤が疎水性材料へ添加される方法を変更することによって、疎水性材料に対する可塑剤の量を変えることによって、追加成分または賦形剤を含めることによって、製造方法を変更することなどによって、変更することができる。最終製品の溶解プロフィールはまた、例えば遅延化コーティングの厚さを増加または減少させることによって修正されてもよい。

【0079】

本発明の単数または複数の剤でコーティングされたスフェロイドまたはビーズは、例えばこの剤を水中に溶解し、ついでこの溶液を基体、例えばニュー・パリエル18/20ビーズへ、ウスターインサート(Wuster insert)を用いて噴霧することによって調製される。場合により、活性物質のこれらのビーズへの結合を補助するために、および/またはこの溶液を着色するためなどに、ビーズをコーティングする前に追加成分も添加される。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどを、着色料(例えば、カラーコン社(Colorcon, Inc.)から市販されているオパドライ(Opadry)(登録商標))をともなって、またはともなわずに含む製品が、この溶液へ添加されてもよく、この溶液は、ビーズ上へのこれらの塗布前に(例えば約1時間)混合される。結果として生じたコーティングされた基体

10

20

30

40

50

、この例ではビーズは、ついで場合により、活性物質を疎水性徐放性コーティングから分離するために、バリヤー剤で上塗りされてもよい。適切なバリヤー剤の一例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含むものである。しかしながら、当分野において公知のあらゆる皮膜形成剤が用いられてもよい。バリヤー剤が、最終製品の溶解率に影響を与えないことが好ましい。

**【0080】**

ついでこれらのビーズは、疎水性材料の水性分散液で上塗りされてもよい。疎水性材料の水性分散液は好ましくはさらに、有効量の可塑剤、例えばトリエチルシトレートも含む。エチルセルロースの予め配合された水性分散液、例えばアクアコート(Aquacoat) (登録商標) またはスーリリース(Surelease) (登録商標) が用いられてもよい。スーリリース (登録商標) が用いられるならば、別に可塑剤を添加する必要がない。あるいはまた、アクリルポリマーの予め配合された水性分散液、例えばオイドラギット(Eudragit) (登録商標) を用いることもできる。

10

**【0081】**

本発明のコーティング溶液は好ましくは、皮膜形成剤、可塑剤、および溶媒系(すなわち水)に加えて、優雅さと製品の識別を与えるために着色料も含有する。疎水性材料の水性分散液の代わりに、またはこれに加えて、カラーが、治療的活性剤の溶液に添加されてもよい。例えばカラーは、アクアコート(登録商標)へ、アルコールまたはプロピレングリコールベースのカラー分散液、粉碎アルミニウムレーキ、および乳白剤、例えば二酸化チタンの使用を介して、水溶性ポリマー溶液へせん断とともにカラーを添加することによって、ついで可塑化アクアコート(登録商標)へ低せん断を用いることによって添加されてもよい。あるいはまた、本発明の製剤へカラーを与える適切なあらゆる方法が用いられてもよい。アクリルポリマーの水性分散液が用いられるときに、製剤へカラーを与えるのに適した成分は、二酸化チタンおよびカラー顔料、例えば鉄オキサイド顔料を包含する。顔料の組み込みは、しかしながら、コーティングの遅延効果を増すことがある。

20

**【0082】**

可塑化疎水性材料は、当分野において公知のあらゆる適切な噴霧装置を用いて噴霧することによって、これらの剤を含む基体へ塗布されてもよい。好ましい方法において、下から射出されたエアジェットがコア材料を流動化し、アクリルポリマーコーティングが上に噴霧されている間に乾燥を実施するピュルスター(Wurster)流動床系が用いられる。コーティングされた基体が、水溶液、例えば胃液へ暴露されたときに、これらの剤の予め決定された徐放性を得るのに十分な量の疎水性材料が塗布されてもよい。疎水性材料でのコーティング後、皮膜形成剤、例えばオパドライ(登録商標)のさらなる上塗りが、場合によりビーズへ加えられる。この上塗りは、もしあるとすれば、ビーズの凝集を実質的に減少させるために与えられる。

30

**【0083】**

本発明の徐放性製剤からの剤の放出は、1またはそれ以上の放出修正剤の添加によって、またはコーティングを通る1またはそれ以上の通路を備えることによって、さらに影響されうる。すなわち所望の速度に調節されうる。疎水性材料対水溶性材料の比は、ほかの要因の中でも特に、必要とされる放出速度、および選択された材料の溶解性特徴によって決定される。

40

**【0084】**

細孔形成剤として機能する放出修正剤は、有機または無機であってもよく、使用環境においてコーティングから溶解されるか、抽出されるか、または滲出されうる材料を含む。細孔形成剤は、1またはそれ以上の親水性材料、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを含んでもよい。

**【0085】**

本発明の徐放性コーティングはまた、浸食促進剤、例えばデンプンおよびガムを含んでもよい。

**【0086】**

50

本発明の徐放性コーティングはまた、使用環境において、微孔質薄層を作るために有用な材料、例えばポリカーボネートを含んでもよい。このポリカーボネートは、カーボネート基がポリマー鎖において再発生する(reoccur)炭酸の線状ポリエステルからなっている。

【0087】

この放出修正剤はまた、半透過性ポリマーを含んでもよい。

【0088】

あるいくつかの好ましい実施形態において、この放出修正剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、金属ステアレート、および前記のものいずれかの混合物から選択される。

【0089】

本発明の徐放性コーティングはまた、少なくとも1つの通路、オリフィスなどを含む出口手段を含んでもよい。この通路は、米国特許第3,845,770号；第3,916,898号；第4,063,064号；および第4,088,864号に開示されているような方法によって形成されてもよい。

(マトリックス製剤)

【0090】

本発明のほかの実施形態において、徐放性製剤は、場合により本明細書において示された徐放性コーティングを有するマトリックスを介して得られる。徐放性マトリックス中に含めるのに適した材料は、マトリックスを形成するために用いられる方法による。

【0091】

マトリックスは、例えば25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドに加えて、次のものを含んでもよい：

【0092】

親水性および/または疎水性材料、例えばガム、セルロースエーテル、アクリル樹脂、タンパク質由来材料；このリストは、排他的であると意図されているのではない。そして、剤の徐放性を付与することができ、かつ融解する（または押出されるのに必要な程度まで軟化する）、あらゆる製薬的に許容しうる疎水性材料または親水性材料が、本発明にしたがって用いられてもよい。

【0093】

消化性長鎖（ $C_8 - C_{50}$ 、特に $C_{12} - C_{40}$ ）置換もしくは非置換炭化水素、例えば脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱油および植物油およびワックス、およびステアリアルアルコール；およびポリアルキレングリコール。

【0094】

これらのポリマーのうち、アクリルポリマー、特にオイドラギット（登録商標）RSPO-セルロースエーテル、特にヒドロキシアルキルセルロース、およびカルボキシアルキルセルロースが好ましい。経口剤形は、1%および80%（重量）の間の少なくとも1つの親水性または疎水性材料を含有してもよい。

【0095】

疎水性材料が炭化水素であるとき、この炭化水素は好ましくは25 から90 の融点を有する。長鎖炭化水素材料のうち、脂肪（脂肪族）アルコールが好ましい。経口剤形は、60%（重量）までの少なくとも1つの消化性長鎖炭化水素を含有してもよい。

【0096】

好ましくは経口剤形は、60%（重量）までの少なくとも1つのポリアルキレングリコールを含有する。

【0097】

この疎水性材料は好ましくは、アルキルセルロース、アクリル酸およびメタクリル酸ポリマーおよびコポリマー、シェラック、ゼイン、水素化ヒマシ油、水素化植物油、またはこれらの混合物からなる群から選択される。本発明のあるいくつかの好ましい実施形態において、この疎水性材料は、製薬的に許容しうるアクリルポリマーであり、これは非限定

10

20

30

40

50

的に、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレート、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミンコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリ(メタクリル酸)(無水物)、ポリメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリ(メタクリル酸無水物)、およびグリシジルメタクリレートコポリマーを包含する。ほかの実施形態において、この疎水性材料は、材料、例えばヒドロキシアルキルセルロース、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび前記のものの混合物から選択される。

#### 【0098】

好ましい疎水性材料は、水不溶性であり、多少なりとも顕著な親水性および/または疎水性傾向をとる。好ましくは、本発明において有用な疎水性材料は、約2530 から約200、好ましくは約45 から約90 の融点を有する。具体的にはこの疎水性材料は、天然または合成ワックス、脂肪アルコール(例えばラウリル、ミリスチル、ステアリル、セチル、または好ましくはセトステアリルアルコール)、脂肪酸を含んでもよく、これは非限定的に、脂肪酸エステル、脂肪酸グリセリド(モノ-、ジ-、およびトリ-グリセリド)、水素化脂肪、炭化水素、ノーマルワックス、ステアリン酸、ステアリルアルコール、および炭化水素主鎖を有する疎水性および親水性材料を包含する。適切なワックスは、例えば蜜蝋、グリコワックス、キャスト( castor )ワックス、およびカルナウバワックスを包含する。本発明の目的のためには、ワックス様物質は、室温で標準的には固体であり、かつ約25 から約100 の融点を有するあらゆる材料として規定される。

10

20

#### 【0099】

本発明にしたがって用いられてもよい適切な疎水性材料は、消化性長鎖( $C_8 - C_{50}$ 、特に $C_{12} - C_{40}$ )置換もしくは非置換炭化水素、例えば脂肪酸、脂肪アルコール、脂肪酸のグリセリルエステル、鉱油および植物油、および天然および合成ワックスを包含する。25 から90 の融点を有する炭化水素が好ましい。長鎖炭化水素材料のうち、脂肪(脂肪族)アルコールが、あるいくつかの実施形態において好ましい。経口剤形は、60% (重量)までの少なくとも1つの消化性長鎖炭化水素を含有してもよい。

#### 【0100】

好ましくは、2またはそれ以上の疎水性材料の組合わせが、これらのマトリックス製剤中に含まれている。追加の疎水性材料が含まれるならば、天然および合成ワックス、脂肪酸、脂肪アルコール、およびこれの混合物から好ましくは選択される。その例は、蜜蝋、カルナウバワックス、ステアリン酸、およびステアリルアルコールを包含する。このリストは、排他的であると意図されているのではない。

30

#### 【0101】

1つの特定の適切なマトリックスは、少なくとも1つの水溶性ヒドロキシアルキルセルロース、少なくとも1つの $C_{12} - C_{36}$ 、好ましくは $C_{14} - C_{22}$ 脂肪族アルコール、および場合により少なくとも1つのポリアルキレングリコールを含む。少なくとも1つのヒドロキシアルキルセルロースは好ましくは、ヒドロキシ( $C_1 - C_6$ )アルキルセルロース、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、および特にヒドロキシエチルセルロースである。本経口剤形中の少なくとも1つのヒドロキシアルキルセルロースの量は、とりわけ、必要とされるオキシコドンハイドロクロライド放出の正確な速度によって決定されるであろう。少なくとも1つのこの脂肪族アルコールは、例えばラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、またはステアリルアルコールであってもよい。本経口剤形の特に好ましい実施形態において、しかしながら、少なくとも1つのこの脂肪族アルコールは、セチルアルコールまたはセトステアリルアルコールである。本経口剤形中の少なくとも1つのこの脂肪族アルコールの量は、上記のように、必要とされるオピオイドオキシコドン放出の正確な速度によって決定されるであろう。これはまた、少なくとも1つのポリアルキレングリコールが、経口剤形中に存在するか、または不存在であるかによるであろう。少なくとも1つのポリアルキレングリコールの不存在の場合、こ

40

50

の経口剤形は好ましくは、20%から50%（重量）の少なくとも1つの脂肪族アルコールを含有する。少なくとも1つのポリアルキレングリコールがこの経口剤形中に存在するとき、その場合には少なくとも1つのこの脂肪族アルコールと少なくとも1つのポリアルキレングリコールとの組合わされた重量は、好ましくは総投薬量の20%から50%（重量）を構成する。

【0102】

1つの実施形態において、例えば少なくとも1つのこのヒドロキシアルキルセルロースまたはアクリル樹脂対少なくとも1つのこの脂肪族アルコール/ポリアルキレングリコールの比は、少なくとも1つのヒドロキシアルキルセルロース対少なくとも1つの脂肪族アルコール/ポリアルキレングリコールの（w/w）を決定し、1：2から1：4が好ましく、1：3から1：4の比が特に好ましい。

10

【0103】

少なくとも1つのポリアルキレングリコールは、例えばポリプロピレングリコールであってもよく、または（こちらが好ましいが）ポリエチレングリコールであってもよい。少なくとも1つのポリアルキレングリコールの数平均分子量は、1000から15000、特に1,500から12000が好ましい。

【0104】

もう1つの適切な徐放性マトリックスは、アルキルセルロース（特にエチルセルロース）、（C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>）脂肪族アルコール、および場合によりポリアルキレングリコールを含むであろう。

20

【0105】

もう1つの好ましい実施形態において、このマトリックスは、少なくとも2つの疎水性材料の製薬的に許容しうる組合わせを含む。

【0106】

上記成分に加えて、徐放性マトリックスはまた、適量のほかの材料、例えば製薬分野において慣習的な希釈剤、潤滑剤、バインダー、造粒化助剤、着色料、風味料、および滑剤を含有してもよい。

（マトリックス - 微粒子）

【0107】

この発明による固体の徐放性経口剤形の調製を容易にするために、当業者に公知のマトリックス製剤のあらゆる調製方法が用いられてもよい。例えばマトリックス中への組み込みは、例えば（a）少なくとも1つの水溶性ヒドロキシアルキルセルロース、および25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドを含む顆粒の形成工程；（b）顆粒を含有するヒドロキシアルキルセルロースと少なくとも1つのC<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>脂肪族アルコールとを混合する工程；および（c）場合により、これらの顆粒を圧縮および造形する工程によって実施されてもよい。好ましくはこれらの顆粒は、ヒドロキシアルキルセルロース顆粒を水で湿潤造粒化することによって形成される。

30

【0108】

さらにほかの代替実施形態において、スフェロイドを形成するために、球状化剤(spheronizing agent)が、活性物質とともに球状化されうる。微晶質セルロースが好ましい球状化剤である。適切な微小質セルロースは、例えばアビスル(Avicel)PH101（商標、FMCコーポレーション）として販売されている材料である。このような実施形態において、活性成分および球状化剤に加えて、これらのスフェロイドはまた、バインダーを含有してもよい。適切なバインダー、例えば低粘度水溶性ポリマーは、製薬分野の当業者に周知であろう。しかしながら水溶性ヒドロキシ低級アルキルセルロース、例えばヒドロキシプロピルセルロースが好ましい。それに加えて（または代替的に）、これらのスフェロイドは、水不溶性ポリマー、特にアクリルポリマー、アクリルコポリマー、例えばメタクリル酸-エチルアクリレートコポリマー、またはエチルセルロースを含有してもよい。このような実施形態において、徐放性コーティングは一般に、疎水性材料、例えば（a）単独ま

40

50

たは脂肪アルコールと混合したワックス、(b) シェラックまたはゼインを含むであろう。

(メルト押しマトリックス)

【0109】

徐放性マトリックスはまた、メルト造粒化またはメルト押し技術を介して調製することもできる。一般に、メルト造粒化技術は、標準的には固体の疎水性材料、例えばワックスの融解工程、およびその中への粉末薬剤の組み込み工程を包含する。徐放性剤形を得るために、追加の疎水性物質、例えばエチルセルロースまたは水不溶性アクリルポリマーを、溶融ワックス疎水性材料中へ組み込むことが必要なことがある。メルト造粒化技術を介して調製された徐放性製剤の例は、米国特許第4,861,598号に見られる。

10

【0110】

追加の疎水性材料は、おそらくは1またはそれ以上のワックス様熱可塑性物質と混合される、1またはそれ以上の水不溶性ワックス様熱可塑性物質を含んでもよく、これらの熱可塑性物質は、前記1またはそれ以上の水不溶性ワックス様物質よりも疎水性でない。一定の放出を得るために、この製剤中の個々のワックス様物質は、当初の放出段階の間、胃腸液中に実質的に非分解かつ不溶性であるべきである。有用な水不溶性ワックス様物質は、約1:5000(w/w)よりも低い水溶解性を有するものであってもよい。

【0111】

上記成分に加えて、徐放性マトリックスはまた、適量のほかの材料、例えば製薬分野において慣習的な希釈剤、潤滑剤、バインダー、造粒化助剤、着色料、風味料、および滑剤を含有してもよい。これらの追加材料の量は、所望の製剤へ所望の効果を与えるのに十分であろう。

20

【0112】

上記成分に加えて、メルト押しされた多微粒子を組み込む徐放性マトリックスはまた、適量のほかの材料、例えば製薬分野において慣習的な希釈剤、潤滑剤、バインダー、造粒化助剤、着色料、風味料、および滑剤を、所望であれば、この微粒子の約50重量%までの量で含有してもよい。

【0113】

経口剤形を配合するために用いられてもよい、製薬的に許容しうるキャリアーおよび賦形剤の特定例は、「製薬賦形剤のハンドブック(Handbook of Pharmaceutival Excipients)」、米国製薬協会(American Pharmaceutical Association)(1986)に記載されている。

30

(メルト押し多微粒子)

【0114】

本発明によるメルト押しされた適切なマトリックスの調製は例えば、25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドを、少なくとも1つの疎水性材料、および好ましくは均質混合物を得るための追加の疎水性材料とともにブレンドする工程を包含する。ついでこの均質混合物は、この混合物を押出すのに十分なほど、これを少なくとも軟化させるのに十分な温度に加熱される。ついで結果として生じた均質混合物が押し出されて、ストランドを形成する。この押し出し物は、好ましくは冷却され、当分野において公知のあらゆる手段によって多微粒子にカットされる。これらのストランドが冷却され、多微粒子にカットされる。ついでこれらの多微粒子は、単位用量に分けられる。この押し出し物は好ましくは、約0.1から約5mmの直径を有し、約8から約24時間の間、治療的活性剤の徐放性を与える。

40

【0115】

本発明のメルト押し物の任意調製方法は、疎水性材料、すなわち25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライド、および任意バインダーを押し出し機中に直接計量供給する工程；均質混合物を加熱する工程；均質混合物を押し出し、これによってストランドを形成する工程；均質混合物を含有するストランドを冷却する工程；これらのストランドを、約0.1mmから約12mmのサイズを有する粒子にカットする工程；および前記粒子を単位用量に分ける工程を包含する。本発明のこ

50



の態様において、比較的連続的な製造手順が実施される。

【0116】

押し出し機開口部または出口ポートの直径はまた、押し出されたストランドの厚さを様々に変えるように調節することもできる。さらにはこの押し出し機の出口部分は、丸いものである必要がなく、これは長円、長方形などであってもよい。出て行くストランドは、ホットワイヤカッター、ギロチンなどを用いて粒子に縮小することができる。

【0117】

メルト押し出された多微粒子系は、押し出し機出口オリフィスに応じて、例えば顆粒、スフェロイド、またはペレットの形態であってもよい。本発明の目的のためには、「メルト押し出された多微粒子」および「メルト押し出された多微粒子系」および「メルト押し出された粒子」という用語は、好ましくは同様なサイズおよび/または形状の範囲内にあり、かつ1またはそれ以上の剤および1またはそれ以上の賦形剤を含有し、好ましくは本明細書に記載されている疎水性材料を含む複数の単位のことを言うものとする。この点に関して、メルト押し出された多微粒子は、長さが約0.1から約12mmの範囲のものであり、約0.1から約5mmの直径を有するであろう。加えて、メルト押し出された多微粒子は、このサイズ範囲内のあらゆる幾何学形状であってもよいと理解すべきである。あるいはまた、この押し出し物は、単純に所望の長さにカットされ、球状化工程の必要もなく、治療的活性剤の単位用量に分けられてもよい。

10

【0118】

1つの好ましい実施形態において、経口剤形は、カプセル中に有効量のメルト押し出された多微粒子を含むように調製される。例えば、複数のメルト押し出された多微粒子は、摂取されて胃液によって接触されたときに、有効な徐放性用量を提供するのに十分な量で、ゼラチンカプセル中に入れられてもよい。

20

【0119】

もう1つの好ましい実施形態において、適量の多微粒子押し出し物は、従来のタブレット化装置を用い、標準的技術を用いて、経口タブレットとして圧縮される。タブレット（圧縮および成形されたもの）、カプセル（ハードおよびソフトゼラチン）、およびピルの製造のための技術および組成物もまた、「レミントンの製薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」(アーサー・オソール(Arthur Osol)、編集者)、1553 - 1593(1980)に記載されている。

30

【0120】

さらにもう1つの好ましい実施形態において、押し出し物は、上にさらに詳細に記載されている米国特許第4,957,681号(クリメッシュ(Klimesch)ら)に示されているタブレットとして造形することができる。

【0121】

場合により、これらの徐放性メルト押し出された多微粒子系またはタブレットは、コーティングされてもよく、または多微粒子が入っているゼラチンカプセルは、徐放性コーティング、例えば上記の徐放性コーティングでさらにコーティングされてもよい。このようなコーティングは好ましくは、約2から約30パーセントの重量増加レベルを得るのに十分な量の疎水性材料を含む。ただし、上塗りは、ほかのものの中でも、所望の放出速度に応じてより大きくてもよい。

40

【0122】

本発明のメルト押し出された単位剤形はさらに、カプセル封入される前に、メルト押し出された粒子の組合わせを含んでもよい。さらには、これらの単位剤形はまた、迅速な放出のためにある量の即時放出剤を含んでもよい。この即時放出剤は、例えばゼラチンカプセル中の別々のペレットとして組み込まれてもよく、または剤形(例えば徐放性コーティングまたはマトリックベース)の調製後、多微粒子の表面上にコーティングされてもよい。本発明の単位剤形はまた、所望の効果をj得るために、徐放性ビーズとマトリックス微粒子との組合わせを含有してもよい。

【0123】

50

本発明の徐放性製剤は好ましくは、例えば、摂取されて胃液ついで腸液に暴露されたとき、これらの剤をゆっくりと放出する。本発明のメルト押しされた製剤の徐放性プロフィールは、例えば遅延化剤すなわち疎水性材料の量を変えることによって、疎水性材料に対する可塑剤の量を変えることによって、追加成分または賦形剤を含めることによって、製造方法を変更することなどによって、変更することができる。

【0124】

本発明のほかの実施形態において、このメルト押しされた材料は、25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドを含めずに調製される。これは、その後押し物へ添加されてもよい。このような製剤は典型的には、押しされたマトリクス材料とともにブレンドされた剤を有するであろう。ついでこの混合物は、遅い放出の製剤を提供するためにタブレット化されるであろう。

10

(コーティング)

【0125】

本発明の剤形は場合により、放出の調整のため、または製剤の保護のために適した1またはそれ以上の材料でコーティングされてもよい。1つの実施形態において、コーティングは、pH-依存性またはpH-非依存性放出を可能にするために与えられる。pH-依存性コーティングは、胃腸(GI)管の所望の部位、例えば胃または小腸において活性物質を放出するのに役立ち、したがって少なくとも約8時間、好ましくは約12時間から約24時間までの痛覚脱失を患者に与えることができる吸収プロフィールが与えられる。pH-非依存性コーティングが望まれるとき、このコーティングは、環境液、例えばGI管におけるpH-変化には無関係に、最適な放出を得るように設計される。GI管の1つの所望の区域、例えば胃において、この用量の一部を放出し、GI管の別の区域、例えば小腸において、この用量の残りを放出する組成物を配合することも可能である。

20

【0126】

製剤を得るためにpH-依存性コーティングを利用する、本発明による製剤はまた、反復作用効果を付与することもでき、これによって、非保護薬剤が、腸溶性コート上にコーティングされ、胃の中に放出され、一方、残りが腸溶性コーティングによって保護され、さらに下の胃腸管で放出される。pH-依存性であるコーティングが、本発明にしたがって用いられてもよく、これは、シェラック、セルロースアセテートフタレート(CAP)、ポリビニルアセテートフタレート(PVAP)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、およびメタクリル酸エステルコポリマー、ゼインなどを包含する。

30

【0127】

あるいくつかの実施形態において、その25 ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドを含有する基体(例えばタブレットコアピース、マトリクス粒子)は、(i)アルキルセルロース; (ii)アクリルポリマー; または(iii)これらの混合物から選択された疎水性材料でコーティングされる。このコーティングは、有機または水性の溶液または分散液の形態で塗布されてもよい。このコーティングは、所望の徐放性プロフィールを得るために、この基体の約2から約25%の重量増加を得るように塗布されてもよい。水性分散液に由来するコーティングは、例えば米国特許第5,273,760号および第5,286,493号に詳細に記載されている。

40

【0128】

本発明にしたがって用いることができる徐放性製剤およびコーティングのほかの例は、米国特許第5,324,351号; 第5,356,467号; および第5,472,712号に記載されたものを包含する。

(アルキルセルロースポリマー)

【0129】

アルキルセルロースを包含するセルロース材料およびポリマーは、本発明によるピースをコーティングするのに適した疎水性材料を提供する。単なる例として、1つの好ましいアルキルセルロースポリマーは、エチルセルロースである。ただし、当業者であれば、ほ

50

かのセルロースおよび/またはアルキルセルロースポリマーが、単一またはあらゆる組合わせとして、本発明による疎水性コーティングの全部または一部として容易に用いられることを理解するであろう。

(アクリルポリマー)

【0130】

本発明のほかの好ましい実施形態において、徐放性コーティングを含む疎水性材料は、製薬的に許容しうるアクリルポリマーであり、これは、非限定的に、アクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、メチルメタクリレートコポリマー、エトキシエチルメタクリレート、シアノエチルメタクリレート、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、メタクリル酸アルキルアミドコポリマー、ポリ(メチルメタクリレート)、ポリメタクリレート、ポリ(メチルメタクリレート)コポリマー、ポリアクリルアミド、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、ポリ(メタクリル酸無水物)、およびグリシジルメタクリレートコポリマーを包含する。

10

【0131】

あるいくつかの好ましい実施形態において、このアクリルポリマーは、1またはそれ以上のアンモニオメタクリレートコポリマーからなる。アンモニオメタクリレートコポリマーは、当分野において周知であり、NF XVI Iにおいて、低含量の四級アンモニウム基を有する、アクリル酸およびメタクリル酸エステルの十分に重合されたコポリマーとして記載されている。

20

【0132】

望ましい溶解プロフィールを得るために、異なる物理的性質、例えば四級アンモニウム基対中性(メタ)アクリルエステルの異なるモル比を有する2またはそれ以上のアンモニオメタクリレートコポリマーを組み込む必要がある。

【0133】

あるいくつかのメタクリル酸エステル型ポリマーが、本発明にしたがって用いるpH-依存性コーティングを調製するために有用である。例えば、ジエチルアミノエチルメタクリレートおよびほかの中性メタクリルエステルから合成された1つの族のコポリマーがあり、これらはまた、ローム・テック社(Rohm Tech, Inc.)からオイドラギット(登録商標)として市販されているメタクリル酸コポリマーまたはポリマーメタクリレートとしても公知である。いくつかの異なる型のオイドラギット(登録商標)がある。例えばオイドラギット(登録商標)Eは、酸性媒質中に膨潤し、溶解するメタクリル酸コポリマーの一例である。オイドラギット(登録商標)Lは、約pH < 5.7で膨潤せず、かつ約pH > 6で溶解性のメタクリル酸コポリマーである。オイドラギット(登録商標)Sは、約pH < 6.5で膨潤せず、約pH > 7で溶解性である。オイドラギット(登録商標)RLおよびオイドラギット(登録商標)RSは、水膨潤性であり、これらのポリマーによって吸収された水の量は、pH-依存性であるが、しかしながらオイドラギット(登録商標)RLおよびRSでコーティングされた剤形は、pH-非依存性である。

30

【0134】

あるいくつかの好ましい実施形態において、このアクリルコーティングは、ローム・ファーマ(Rohm Pharma)からそれぞれ商品名オイドラギット(登録商標)RL30Dおよびオイドラギット(登録商標)RS30Dとして市販されている、2つのアクリル樹脂ラッカーの混合物を含む。オイドラギット(登録商標)RL30Dおよびオイドラギット(登録商標)RS30Dは、低含量の四級アンモニウム基を有するアクリルおよびメタクリルエステルのコポリマーであり、アンモニウム基対残留中性(メタ)アクリルエステルのモル比は、オイドラギット(登録商標)RL30Dにおいて1:20であり、オイドラギット(登録商標)RS30Dにおいて1:40である。平均分子量は、約150,000である。コード名称RL(高透過性)およびRS(低透過性)は、これらの剤の透過性特性について言及している。オイドラギット(登録商標)RL/RS混合物は、水中および消化液中に不溶である。しかしながら、これから形成されたコーティングは、水溶液および消化液中に膨潤性であり、かつ透過性である。

40

50

## 【0135】

本発明のオイドラギット（登録商標）RL / RS分散液は、望ましい溶液プロフィールを有する徐放性製剤を最終的に得るために、あらゆる所望の比において一緒に混合されてもよい。望ましい徐放性製剤は、例えば100%オイドラギット（登録商標）RL、50%オイドラギット（登録商標）RLおよび50%オイドラギット（登録商標）RS、および10%オイドラギット（登録商標）RL：オイドラギット（登録商標）90%RSに由来する遅延化剤コーティングから得ることができる。当然ながら、当業者は、ほかのアクリルポリマー、例えばオイドラギット（登録商標）Lが用いられてもよいことを理解するのである。

（可塑剤）

10

## 【0136】

コーティングが疎水性材料の水性分散液を含む本発明の実施形態において、疎水性材料の水性分散液中に有効量の可塑剤を含めると、徐放性コーティングの物理的特性をさらに改良するであろう。例えばエチルセルロースは比較的高いガラス転移温度を有し、標準コーティング条件下に柔軟性フィルムを形成しないので、これをコーティング材料として用いる前に、徐放性コーティングを含有するエチルセルロースコーティング中に可塑剤を組み込むことが好ましい。一般に、コーティング溶液中に含まれる可塑剤の量は、皮膜形成剤の濃度に基づき、例えば最も多くの場合、この皮膜形成剤の約1から約50重量%である。しかしながら可塑剤の濃度は、特定のコーティング溶液および塗布方法を用いた注意深い実験後にのみ適切に決定することができる。

20

## 【0137】

エチルセルロースに適した可塑剤の例は、水不溶性可塑剤、例えばジブチルセバケート、ジエチルフタレート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、およびトリアセチンを包含する。ただし、ほかの水不溶性可塑剤（例えばアセチル化モノグリセリド、フタレートエステル、ヒマシ油など）が用いられることも可能である。トリエチルシトレートは、本発明のエチルセルロースの水性分散液に特に好ましい可塑剤である。

## 【0138】

本発明のアクリルポリマーに適した可塑剤の例は、クエン酸エステル、例えばトリエチルシトレートNF XVI、トリブチルシトレート、ジブチルフタレート、およびおそらくは1,2-プロピレングリコールを包含するが、これらに限定されるわけではない。アクリルフィルム、例えばオイドラギット（登録商標）RL / RSラッカー溶液から形成されたフィルムの弾性を増強させるのに適していることが証明されているほかの可塑剤は、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジエチルフタレート、ヒマシ油、およびトリアセチンを包含する。トリエチルシトレートは、本発明のエチルセルロースの水性分散液に特に好ましい可塑剤である。

30

## 【0139】

さらに、少量のタルクの添加は、この水性分散液が加工処理中に粘着する傾向を減少させ、研磨剤として作用することが見出されている。

（徐放性浸透性剤形）

## 【0140】

40

本発明による徐放性剤形はまた、浸透性投薬製剤として調製されてもよい。これらの浸透性剤形は好ましくは、薬剤層（25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドを含有する）および送達またはプッシュ層を含む二層コアであって、半透過性壁によって取囲まれ、場合によっては少なくとも一つの通路がその中に配置されている二層コアを含む。

## 【0141】

この発明の目的のために用いられる「通路(passageway)」という表現は、開口部、オリフィス、穴、細孔、多孔質要素を包含し、これを通して、25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドが汲み上げられ、繊維、毛管、多孔質オーバーレイ、多孔質インサート、微孔質膜、または多孔質組成物を通して

50

拡散または移動しうる。この通路はまた、使用流体環境において壁から浸食されるか、または滲出されて、少なくとも1つの通路を生じる化合物も含みうる。通路を形成するための代表的な化合物は、壁中の浸食可能なポリ(グリコール)酸、もしくはポリ(乳)酸；ゼラチン質フィラメント；水除去可能なポリ(ビニルアルコール)；滲出性化合物、例えば流体除去可能な細孔形成多糖類、酸、塩、または酸化物を包含する。通路は、壁から化合物、例えばソルビトール、スクロース、ラクトース、マルトース、またはフルクトースを滲出して、徐放性寸法(dimensional)細孔通路を形成することによって形成されうる。この剤形は、この剤形の1またはそれ以上の表面上に間隔がつけられた関係にある、1またはそれ以上の通路をともなって製造することができる。通路、および通路を形成するための装置は、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第4,063,064号、および第4,088,864号に開示されている。徐放率の放出細孔を生じるために、水性滲出することによって形成された放出細孔としてサイズが決定され、造形され、適合させられた徐放性寸法を含む通路は、米国特許第4,200,098号および第4,285,987号に開示されている。

10

#### 【0142】

あるいくつかの実施形態において、薬剤層はまた、少なくとも1つのポリマーヒドロゲルを含んでもよい。このポリマーヒドロゲルは、約500から約6,000,000の平均分子量を有してもよい。ポリマーヒドロゲルの例は、式 $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ (式中、 $n$ は3から7,500である)を含むマルトデキストリンポリマーであって、500から1,250,000の数平均分子量を含むマルトデキストリンポリマー；例えば50,000から750,000の重量平均分子量を有するポリ(エチレンオキサイド)およびポリ(プロピレンオキサイド)によって代表され、より特定すれば、100,000、200,000、300,000、または400,000の重量平均分子量の少なくとも1つのポリ(エチレンオキサイド)によって代表されるポリ(アルキレンオキサイド)；アルカリカルボキシアルキルセルロースであって、アルカリが、ナトリウムもしくはカリウムであり、アルキルが10,000から175,000の重量平均分子量のメチル、エチル、プロピル、またはブチルであるもの；および10,000から500,000の数平均分子量のメタクリル酸およびエタクリル酸を包含するエチレン-アクリル酸のコポリマーを包含するが、これらに限定されるわけではない。

20

#### 【0143】

本発明のあるいくつかの実施形態において、送達またはプッシュ層は、オスモポリマーを含む。オスモポリマーの例は、ポリアルキレンオキサイドおよびカルボキシアルキルセルロースからなる群から選択されたメンバーを包含するが、これらに限定されるわけではない。このポリアルキレンオキサイドは、1,000,000から10,000,000の重量平均分子量を有する。このポリアルキレンオキサイドは、ポリメチレンオキサイド、ポリエチレンオキサイド、ポリプロピレンオキサイド、1,000,000の平均分子量を有するポリエチレンオキサイド、5,000,000の平均分子量を含むポリエチレンオキサイド、7,000,000の平均分子量を含むポリエチレンオキサイド、1,000,000の平均分子量を有する架橋ポリメチレンオキサイド、および1,200,000の平均分子量のポリプロピレンオキサイドからなる群から選択されたメンバーであって、典型的なオスモポリマーカルボキシアルキルセルロースは、アルカリカルボキシアルキルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カリウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシエチルセルロース、リチウムカルボキシメチルセルロース、ナトリウムカルボキシエチルセルロース、カルボキシアルキルヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシエチルヒドロキシエチルセルロース、およびカルボキシメチルヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選択されたメンバーを含む。排出(displacement)層のために用いられるオスモポリマーは、半透過性壁を横断する浸透圧勾配を示す。オスモポリマーは、流体を剤形中に吸収し、これによって、浸透性ヒドロゲル(オスモゲルとしても公知である)として膨潤および膨張し、これによってこれらは、浸透性剤形から、これらの25ppm未満の14

30

40

50

- ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドを押し出す。

【0144】

ブッシュ層はまた、オスマгент (osmagents) および浸透圧的に有効な溶質としても公知の、1またはそれ以上の浸透圧的に有効な化合物を含んでもよい。これらは、環境液を、例えば胃腸管から剤形中に吸収し、排出層の送達動力学に寄与する。浸透圧的に活性化化合物の例は、浸透性塩および浸透性炭水化物からなる群から選択されたメンバーを含む。特定のオスマгентの例は、ナトリウムクロライド、カリウムクロライド、マグネシウムスルフェート、リチウムホスフェート、リチウムクロライド、ナトリウムホスフェート、カリウムスルフェート、ナトリウムスルフェート、カリウムホスフェート、グルコース、フルクトース、およびマルトースを包含するが、これらに限定されるわけではない。

10

【0145】

ブッシュ層は場合により、9,000から450,000の数平均分子量を有するヒドロキシプロピルアルキルセルロースを含んでもよい。ヒドロキシプロピルアルキルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルイソプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルブチルセルロース、およびヒドロキシプロピルペンチルセルロースからなる群から選択されたメンバーによって代表される。

【0146】

ブッシュ層は場合により、非毒性着色料または染料を含んでもよい。着色料または染料の例は、食品医薬品局 (Food and Drug Administration) の着色料 (FD & C)、例えば FD & C No. 1 ブルー染料、FD & C No. 4 レッド染料、レッドフェリックオキサライド、イエローフェリックオキサライド、二酸化チタン、カーボンブラック、およびインディゴを包含するが、これらに限定されるわけではない。

20

【0147】

ブッシュ層はまた場合により、成分の酸化を阻害するために酸化防止剤を含んでもよい。酸化防止剤のいくつかの例は、アスコルビン酸、アスコルビルバルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール、2つおよび3つの第三 (tertiary) - ブチル - 4 - ヒドロキシアニソールの混合物、ブチル化ヒドロキシトルエン、ナトリウムイソアスコルベート、ジヒドログアレチン酸 (dihydroguaretic acid)、カリウムソルベート、ナトリウムビスルフェート、ナトリウムメタビスルフェート、ソルビン酸、カリウムアスコルベート、ビタミンE、4 - クロロ - 2,6 - ジ第三ブチルフェノール、アルファトコフェロール、およびプロピルガレートからなる群から選択されたメンバーを包含するが、これらに限定されるわけではない。

30

【0148】

あるいくつかの代替実施形態において、この剤形は、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドを含む均質コア、製薬的に許容しうるポリマー (例えばポリエチレンオキサライド)、場合により崩壊剤 (例えばポリビニルピロリドン)、場合により吸収エンハンサー (例えば脂肪酸、界面活性剤、キレート化剤、胆汁酸塩など) を含む。この均質コアは、25 ppm未満の14 - ヒドロキシコデイノンレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドの放出のための通路 (上記定義したとおり) を有する半透過性壁によって取囲まれている。

40

【0149】

あるいくつかの実施形態において、この半透過性壁は、セルロースエステルポリマー、セルロースエーテルポリマー、およびセルロースエステル - エーテルポリマーからなる群から選択されたメンバーを含む。代表的な壁ポリマーは、セルロースアシレート、セルロースジアシレート、セルローストリアシレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、モノ - 、ジ - 、およびトリセルロースアルケニレート、およびモノ - 、ジ - 、およびトリセルロースアルキニレートからなる群から選択されたメンバーを含む。本発明のために用いられるポリ (セルロース) は、20,000から7,500,000の数平均分子量を含む。

50

## 【0150】

この発明の目的のための追加の半透過性ポリマーは、アセトアルデヒドジメチルセルロースアセテート、セルロースアセテートエチルカルバメート、セルロースアセテートメチルカルバメート、セルロースジアセテート、プロピルカルバメート、セルロースアセテートジエチルアミノアセテート；半透過性ポリアミド；半透過性ポリウレタン；半透過性スルホン化ポリスチレン；米国特許第3,173,876号；第3,276,586号；第3,541,005号；第3,541,006号、および第3,546,876号に開示されているような、ポリアニオンとポリカチオンとの共沈によって形成された半透過性架橋ポリマー；米国特許第3,133,132号においてロエブ(Loeb)およびソウリラジャン(Sourirajan)によって開示されているような半透過性ポリマー；半透過性架橋ポリスチレン；半透過性架橋ポリ(ナトリウムスチレンスルホネート)；半透過性架橋ポリ(ビニルベンジルトリメチルアンモニウムクロライド)；および半透過性壁を横断する静水圧または浸透圧差の1気圧あたり表示されている $2.5 \times 10^{-8}$ から $2.5 \times 10^{-2}$  (cm<sup>2</sup>/hr·atm)の流体透過性を有する半透過性ポリマーを含む。本発明において有用なほかのポリマーは、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；および第4,160,020号、および「一般的なポリマーのハンドブック(Handbook of Common Polymers)」、スコット(Scott), J. R. およびW. J. ロフ(Roff)、1971、オハイオ州クリーブランド、CRCプレスにおいて当分野で公知である。

10

## 【0151】

あるいくつかの実施形態において、好ましくはこの半透過性壁は非毒性、不活性であり、これは、この薬剤の調剤寿命(dispensing life)の間、その物理的および化学的な完全性を維持する。あるいくつかの実施形態において、この剤形は、バインダーを含む。バインダーの一例は、5,000から350,000の粘度平均分子量を有する、治療的に許容しうるビニルポリマーを包含するが、これらに限定されるわけではなく、これは、ポリ-n-ビニルアミド、ポリ-n-ビニルアセトアミド、ポリ(ビニルピロリドン)(これはまた、ポリ-n-ビニルピロリドンとしても公知である)、ポリ-n-ビニルカプロラクトン、ポリ-n-ビニル-5-メチル-2-ピロリドン、およびポリ-n-ビニルピロリドンのビニルアセテート、ビニルアルコール、ビニルクロライド、ビニルフルオライド、ビニルブチレート、ビニルラウレート、およびビニルステアレートからなる群から選択されたメンバーとのコポリマーからなる群から選択されたメンバーによって代表される。ほかのバインダーは例えば、アカシア、デンプン、ゼラチン、および9,200から250,000の平均分子量のヒドロキシプロピルアルキルセルロースを含む。

20

30

## 【0152】

あるいくつかの実施形態において、この剤形は、潤滑剤を含み、これは、ダイ壁またはパンチ面への粘着を防ぐために、この剤形の製造の間に用いられてもよい。潤滑剤の例は、マグネシウムステアレート、ナトリウムステアレート、ステアリン酸、カルシウムステアレート、マグネシウムオレエート、オレイン酸、カリウムオレエート、カプリル酸、ナトリウムステアシルフマレート、およびマグネシウムバルミテートを包含するが、これらに限定されるわけではない。

40

## 【0153】

あるいくつかの好ましい実施形態において、本発明は、25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有する、10から40mgオキシコドンヒドロクロライドに等しい量のオキシコドンヒドロクロライド、150,000から500,000の平均分子量を有する25から500mgのポリ(アルキレンオキサイド)、40,000の平均分子量を有する1から50mgのポリビニルピロリドン、および0から約7.5mgの潤滑剤を含む治療用組成物を包含する。

(座薬)

## 【0154】

本発明の徐放性製剤は、適切な座薬ベース、および25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンヒドロクロライドを含む直腸投与用の薬品座薬

50

として配合されてもよい。徐放性座薬製剤の調製は、例えば米国特許第5,215,758号に記載されている。

【0155】

吸収前、この薬剤は溶液状でなければならない。座薬の場合、溶液になる前に、座薬ベースの溶解、またはこのベースの融解、およびその後座薬ベースから直腸液中への薬剤の分配(partition)を行わなければならない。この薬剤の体内への吸収は、この座薬ベースによって変更されうる。このようにして、特定の薬剤とともに用いられることになる特定の座薬ベースは、この薬剤の物理的性質を考慮して選択されなければならない。例えば、脂質溶解性薬剤は、直腸液中に容易には分配されないが、脂質ベース中にわずかしき溶解性でない薬剤は、直腸液中へ容易に分配されるであろう。

10

【0156】

これらの薬剤の溶解時間(または放出速度)に影響を与える様々な要因の中に、溶解溶媒媒質へ示される薬剤物質の表面積、溶液のpH、特定の溶媒媒質中のこの物質の溶解性、および溶媒媒質中の溶解された材料の飽和濃度の駆動力(driving force)がある。一般に、直腸投与された座薬からの薬剤の吸収に影響を与える要因は、座薬ビヒクル、吸収部位のpH、薬剤のpKa、イオン化度、および脂質溶解性を包含する。

【0157】

選択された座薬ベースは、本発明の活性物質と適合性であるべきである。さらにはこの座薬ベースは好ましくは非毒性であり、粘膜に対して非刺激性であり、直腸液中に融解または溶解し、保存の間安定である。

20

【0158】

水溶性および水不溶性薬剤の両方に好ましい本発明のあるいくつかの実施形態において、座薬ベースは、鎖長C<sub>12</sub>からC<sub>18</sub>の飽和天然脂肪酸のモノ-、ジ-、およびトリグリセリドからなる群から選択された脂肪酸ワックスを含む。

【0159】

本発明の座薬の調製において、ほかの賦形剤が用いられてもよい。例えば、直腸経路を介した投与のための適切な形状を形成するために、ワックスが用いられてもよい。この系はまた、ワックスをとまわずに用いることもできるが、直腸投与および経口投与両方のためにゼラチンカプセル中に充填された希釈剤の添加をとまなず用いることもできる。

【0160】

適切な市販されているモノ-、ジ-、およびトリグリセリドの例は、ヘンケル(Henkel)によって製造されている、商品名ノバタ(Novata)(商標)(型AB、AB、B、BC、BD、BBC、E、BCF、C、D、および299)、およびダイナミット・ノーベル(Dynamit Nobel)によって製造されているウイテプゾル(Witepsol)TM(型H5、H12、H15、H175、H185、H19、H32、H35、H39、H42、W25、W31、W35、W45、S55、S58、E75、E76、およびE85)として販売されている、12から18個の炭素原子鎖の飽和天然脂肪酸を包含する。

30

【0161】

ほかの製薬的に許容しうる座薬ベースは、上記モノ-、ジ-、およびトリグリセリドについて、全体または一部置換されていてもよい。この座薬中のベースの量は、剤形のサイズ(すなわち実際の重量)、用いられたベース(例えばアルギネート)および薬剤の量によって決定される。一般に、座薬ベースの量は、座薬の総重量の約20重量%から約90重量%である。好ましくは座薬中の座薬ベースの量は、座薬の総重量の約65重量%から約80重量%である。

40

(追加の実施形態)

【0162】

25ppm未満の14-ヒドロキシコデインレベルを有するオキシコドンハイドロクロライドは、あらゆる現存商品、例えばタイロックス(Tylox)(登録商標)、ロキシロックス(Roxilox)(登録商標)、ロキシセット(Roxicet)(登録商標)、パーコセット(Percoct)(登録商標)、オキシセット(Oxycet)(登録商標)、パーコダン(Percodan)(登録商

50



標)、ロキシコドン(Roxicodone)(登録商標)、オキシコンチン(登録商標)、およびオキシIR(OxyIR)(登録商標)において、オキシコドンハイドロクロライドの置換物として用いられてもよい。このような製剤は、PDR 58版(2004年)およびFDAオレンジブックに列挙されている。

【0163】

次の実施例は、本発明の様々な態様を例証する。これらは、いかなる方法によっても特許請求の範囲を制限すると考えられるべきではない。

【実施例1】

【0164】

実施例1において、37.7gのオキシコドンHCl(35.4g乾燥ベース、約500ppm 14-ヒドロキシコデイン)が、500mLパー(Parr)反応ビンに入れられ、0.55g 5%/Pd/C触媒、50%ウォーターウェット(water wet)(ジョンソン・マッセイ87L型)、および182.2gの61.9%イソプロパノール/水(w/w)と組合わされた。この混合物が不活性雰囲気下に置かれ、振とうしつつ45から50に加熱された。すべての出発原料を溶解したとき、ビンの中の圧力が大気に排出(vent)され、水素圧が4時間加えられた(45PSIG)。水素化の終了時、水素が排出され、溶液が室温に冷まされた。

10

【0165】

翌日、この混合物は、結晶化固体を溶解するために75に加熱され、ついで0.2μm PTFE膜上で、1Lジャケット円筒フラスコ(凝縮器、窒素雰囲気、機械的攪拌機、K型サーモカップル、およびプログラム可能冷却再循環器を備えている)中に吸引濾過された。このパービン(Parr bottle)が脱イオン水(11.7g)で濯ぎ洗いされ、これは、フィルターを通して1Lフラスコへ添加された。イソプロパノール(334.7g)がフラスコへ添加され、この混合物が、攪拌しつつ75に再加熱され、あらゆる結晶化固体を溶解するように保持された。この溶液は、攪拌しつつ8時間にわたって0から10に冷却され(直線勾配)、20時間0から10に保持された。ついで、結晶化された固体が、吸引濾過によって収集され、107gの冷95:5イソプロパノール/水(w/w)で洗浄された。

20

【0166】

イソプロパノールを生成物から除去するために、溶媒湿潤材料が乾燥皿へ移され、脱イオン水の開放容器を有する真空デシケーターに入れられた。この固体は、このようにして、真空下に一晚保持された。ついでこの材料は、真空下60で乾燥された。

30

【0167】

下の実施例4の低14-ヒドロキシコデイン方法を用いた乾燥材料の分析は、6ppmの14-ヒドロキシコデインの結果を生じた。

【0168】

下の実施例6の方法を用いた乾燥材料の分析は、<5ppmのコデインおよび8ppmの14-ヒドロキシコデインの結果を生じた。

【実施例2】

【0169】

実施例2において、35.0gのオキシコドンHCl(33.3g乾燥ベース、約4,000ppm 14-ヒドロキシコデイン)が、500mLパー反応ビンに入れられ、0.49g 5%/Pd/C触媒、50%ウォーターウェット(ジョンソン・マッセイ87L型)、および159.9gの62.3%イソプロパノール/水と組合わされた。この混合物は不活性雰囲気下に置かれ、振とうしつつ45から50に加熱された。出発原料が溶解したとき、ビンの中の圧力が大気に排出され、水素圧が加えられた(45PSIG)。5.25時間の振とう後、水素が排出され、溶液が室温に冷まされた。混合物が、翌日再加熱され、水素化が4.75時間続行された。

40

【0170】

この混合物は、75に加熱され、ついで0.2μm PTFE膜上で、1Lジャケット

50

円筒フラスコ（蒸留ヘッド、窒素雰囲気、機械的攪拌機、K型サーモカップル、およびプログラム可能な冷却再循環器を備えている）中に吸引濾過された。このパーピンは、脱イオン水（11.7 g）で濯ぎ洗いされ、これは、フィルターを通して1 Lフラスコへ添加された。

【0171】

イソプロパノール（295.6 g）がフラスコへ添加され、この混合物は、沸騰に至るまで（約81）加熱された。水を除去し、かつ収率を増すために、305.7 gが収集されるまで、イソプロパノール/水共沸混合物が、フラスコから蒸留された。新鮮なイソプロパノール（305.6 g）が添加され、蒸留ヘッドが除去され、凝縮器と代えられた。

10

【0172】

この混合物は、攪拌しつつ8時間にわたって沸騰から、0から10に冷却され（直線勾配）、20時間0から10に保持された。ついで、結晶化された固体が、吸引濾過によって収集され、107 gの冷95:5イソプロパノール/水で洗浄された。この材料は、実施例1に記載されているように乾燥された。

【0173】

下の実施例4の低14-ヒドロキシコデイノン方法を用いた乾燥材料の分析は、< 5 ppmの14-ヒドロキシコデイノンの結果を生じた。

【0174】

下の実施例6の方法を用いた乾燥材料の分析は、< 5 ppmのコデイノンおよび< 5 ppmの14-ヒドロキシコデイノンの結果を生じた。

20

【実施例3】

【0175】

実施例3において、27.83 gのオキシコドン遊離塩基、ウォーターウェット（24.57 g乾燥ベース、0.0779モル、約3000 ppm 14-ヒドロキシコデイノン）、39.8 gの脱イオン水、81.9 gのイソプロパノール、0.49 g 5%/Pd/C触媒、50%ウォーターウェット（ジョンソン・マッセイ87L型）、および濃HCl（11.3 g、0.117モル、37.7% HClアッセイを基準にして1.50当量）が、500 mLパーシェイカービンにおいて組合わされた。

【0176】

この混合物は、不活性雰囲気下に置かれ、振とうしつつ75に加熱された。ビンの中の圧力が緩和され、この系は、水素で加圧された（45 PSIG）。この溶液は、21.7時間これらの条件下に保持された。HPLCによる分析は、8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイノンピークの面積対オキシコドンの面積の比が、この間に0.29%から0.04%へ減少されたことを示した。

30

【0177】

水素圧が排出され、この系が不活性雰囲気下に置かれた。あらゆる残留8,14-ジヒドロキシ-7,8-ジヒドロコデイノンのさらなる脱水を防ぐために、この溶液のpHは、20.7 g NaOH飽和イソプロパノールで、0.5から1.8に調節された（いくつかの固体水酸化ナトリウムも存在した）。

40

【0178】

この溶液は75に再加熱され、ついでヒートトレースされた47 mm SSフィルターホルダーに収納された0.2 μm PTFE膜フィルターを通して、500 mLジャケット円筒反応器（凝縮器、N<sub>2</sub>、機械的攪拌機、プログラム可能な冷却再循環器）中に圧力濾過された。このパーピンは、8.6 gの脱イオン水で濯ぎ洗いされ、これは、フィルターを通してフラスコへ添加された。

【0179】

イソプロパノール（222.5 g）がフラスコ中の溶液へ添加され、結果として生じたスラリーは、これらの固体を再溶解するために約75に加熱された。所望の温度に達した後、この溶液は2時間保持された（典型的な処理時間をシミュレートするため）。この

50

保持後、結晶混合物のサンプル中に、14 - ヒドロキシコデイノン はまったく検出されなかった。

【0180】

循環器が、8時間 にわたって80 から0 に冷却されるように設定された。冷却プログラム開始の約24時間後、これらの固体は、吸引濾過によって収集され、95 : 5 イソプロパノール / 水 (全部で232.8 g) で3回洗浄された。この材料は、実施例1に記載されているように乾燥された。

【0181】

下の実施例4の低14 - ヒドロキシコデイノン方法を用いた乾燥材料の分析は、5 ppmの14 - ヒドロキシコデイノンの結果を生じた。

10

【0182】

下の実施例6の方法を用いた乾燥材料の分析は、< 5 ppmのコデイノンおよび10 ppmの14 - ヒドロキシコデイノンの結果を生じた。

【実施例4】

【0183】

14 - ヒドロキシコデイノンレベルを決定するためのサンプルの分析。

【0184】

実施例1から3の生成物は、50 に維持されたウォーターズ・アトランティス(Waters Atlantis) 5 μm d C 18、3 x 250 mmカラムを用いたHPLC方法、およびpH 9.35、17 mMアンモニウムカーボネート緩衝液およびメタノール(60 : 40)を用いた定組成溶離によって、100百万分の一(PPM)レベル以下の14 - ヒドロキシコデイノンレベルを決定するために分析された。定量化は、外部標準を用いて、220 nmにおけるUV検出でのピーク面積応答を測定することによって得られた。この方法は、LC/MS分析と適合性がある揮発性成分を有する移動相を利用した。

20

【0185】

用いられた試薬は、次のとおりであった：

1. アンモニウムカーボネート、分析試薬グレード(アルドリッチ(Aldrich))；
2. 水、HPLCグレード；
3. メタノール、HPLCグレード；
4. 酢酸、試薬グレード(J. T ベイカー(Baker)氷酢酸)；
5. アンモニウムヒドロキシド、試薬グレード；
6. リン酸、約85%、A. C. S. 試薬；
7. アルバニー・モレキュラー・リサーチ社(Albany Molecular Research, Inc.)からの14 - ヒドロキシコデイノン対照材料。

30

【0186】

用いられた装置は、次のとおりであった：

- A. HPLC系
  1. 0.4 mL / 分の移動相を送達しうるHPLC系(ウォーターズ・アライアンス(Waters Alliance))；
  2. 220 nmで溶離液を監視するように設定されたUV / 可視検出器(ウォーターズ 2487 UV / Vis)；
  3. 6 μLを注入しうるオートサンプラー；
  4. インテグレートまたは適切なデータ記録系(ウォーターズ・ミレニアム(Waters Millennium) 32クロマトグラフ系)；
  5. ウォーターズ、アトランティスd C 18カラム、3 x 250 mmカラム、5 μm；
  6. 50 の一定温度を維持しうるカラムヒーター；
  7. オンライン真空脱ガス器。
- B. 移動相調製用装置
  1. 好ましくは自動温度修正(ATC)をともなうpHメーター；
  2. 超音波浴、モデル5200、ブランソン(Branson)；

40

50

3. 水性溶媒用 0.45- $\mu$ m フィルター、ワットマン(Whatman)またはミリポア(Millipore)、セルロースアセテート、またはナイロン。

(溶液)

【0187】

17 mM アンモニウムカーボネート、pH 9.35

1.6 ± 0.1 g のアンモニウムカーボネートの重さが量られ、1-L ビーカーに入れられた。1000 mL の水がビーカーに添加され、アンモニウムカーボネートが溶解されるまで、磁気攪拌機で攪拌された。pH が、アンモニウムヒドロキシドで 9.35 から 9.40 に調節された。

B. 移動相

10

400 mL の HPLC - グレードメタノールが、上で調製された 600 mL の 17 mM アンモニウムカーボネート、pH 9.35 から 9.40 と混合された。この混合物が、溶媒膜フィルターを通して濾過され、ついで HPLC 系におけるオンライン真空脱ガス器を用いて脱ガスされた。

C. 0.85% リン酸溶液

10.0 mL の 85%  $H_3PO_4$  が、1 リットル容量フラスコ中にピペットで取られ、水で容積まで(to volume)希釈され、完全に混合された。

D. 14 - ヒドロキシコデイン作業対照標準溶液

20

14 - ヒドロキシコデイン保存標準溶液は、25 ± 2 mg の 14 - ヒドロキシコデイン対照材料の重さを量って、これを 250 - mL 容量フラスコ中に移すことによって調製された。約 100 mL の 0.85%  $H_3PO_4$  溶液がフラスコに添加され、約 2 分間、または溶解するまで超音波処理された。この溶液は、0.85%  $H_3PO_4$  溶液で容積まで希釈され、完全に混合された。これは、14 - ヒドロキシコデイン保存標準溶液であった。

系適性のための 100 ppm 14 - ヒドロキシコデイン標準溶液の作業溶液は、5.0 mL の 14 - ヒドロキシコデイン保存標準溶液を 100 mL - 容量フラスコ中にピペットで取り、この溶液を水で容積まで希釈し、完全に混合することによって調製された。

検出感度のための 10 ppm 14 - ヒドロキシコデイン標準溶液の作業溶液は、5.0 mL の 100 ppm 14 - ヒドロキシコデイン作業標準溶液を 50 mL - 容量フラスコ中にピペットで取り、この溶液を水で容積まで希釈し、完全に混合することによって調製された。

30

ヒドロコドン保存標準溶液は、25 ± 2 mg のヒドロコドン対照材料の重さを量り、内容物を 250 - mL 容量フラスコ中に移すことによって調製された。約 100 mL の 0.85%  $H_3PO_4$  溶液がフラスコに添加され、約 2 分間、または溶解するまで超音波処理された。この溶液は、0.85%  $H_3PO_4$  溶液で容積まで希釈され、完全に混合された。

E. ヒドロコドン作業対照標準溶液

40

ヒドロコドン保存標準溶液は、25 ± 2 mg のヒドロコドン対照材料の重さを量り、内容物を 250 - mL 容量フラスコ中に移すことによって調製された。約 100 mL の 0.85%  $H_3PO_4$  溶液がフラスコに添加され、約 2 分間、または溶解するまで超音波処理された。この溶液は、0.85%  $H_3PO_4$  溶液で容積まで希釈され、完全に混合された。

F. サンプル溶液

サンプル溶液は、約 250 mg オキシコドン API サンプルを、シンチレーションバイアル中に量って入れることによって調製された。サンプルを溶解するために、5.0 mL の水が、このバイアル中にピペットで取られた。このバイアルは、きっちりとフタが閉められ、約 5 分間、またはサンプルが溶解されるまで超音波処理された。ついで内容物が振とうされ、完全に混合された。

G. 分離度(resolution)テスト混合物(RTM)溶液

2つの成分、14 - ヒドロキシコデインおよびヒドロコドンを含む溶液が、各々の保存標準溶液から調製された。

50

分離度テスト混合物 (RTM) は、10.0 mL の上記のヒドロコドンの各保存標準溶液および上記の14-ヒドロキシコデインを、同じ100 mL 容量フラスコ中に別々にピペットで取ることによって調製され、十分な量の水で容積まで希釈され、完全に混合された。

#### H. HPLC 条件

HPLC 条件は、次のとおりであった：

カラム：ウォーターズ、アトランティス dC 18、3 × 250 mm、5 μm

カラム温度：50

検出器波長：220 nm

注入容積：6 μl

定量化：14-ヒドロキシコデインのピーク面積

移動相：(60 : 40) 17 mM アンモニウムカーボネート、pH 9.35 から 9.40 : メタノール

流速：0.4 mL / 分

運転時間：サンプルについては70分、標準溶液およびRTM 溶液については40分

#### I. 分離度テスト混合物 (RTM) テスト

系適性テストを実施する前に、新しいカラムを、0.4 mL / 分で移動相をカラムに通して送り込むことによって、一晚（少なくとも12時間）平衡化した。新しいカラムの平衡化後、6 μL のRTM 溶液を平衡化された系中に注入し、これら2つの溶離された成分ピークが互いに干渉しないことを確実にした。系適性テスト溶液の典型的な分離が、図3に示されている。

#### J. 系適性テスト

系適性テストは、100 ppm 14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液をこの系中に注入し、6 μL 注入の6つの異なる運転を行なうことによって、USP < 621 > に記載されているような系適性テストを実施することによって実施された。この系適性テスト結果は、下の表1に列挙されている次の基準に合致した。

【表1】

テスト番号	系適性テスト	規格
1	14-ヒドロキシコデインについてのピーク面積のRSD (1)	RSD ≤ 3.0%
2	14-ヒドロキシコデインについての保持時間のRSD (1)	RSD ≤ 2.0%
3	カラム効率 (14-ヒドロキシコデインの理論的プレート) (1)	N ≥ 2000
4	14-ヒドロキシコデインとヒドロコドンとの間の分離度 (2)	R ≥ 1.5
5	シグナル対ノイズ比 (3)	S/N ≥ 10

註：(1) テスト No. 1 から 3 のために 100 ppm 14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液が用いられた。

(2) テスト No. 4 のために RTM が用いられた。

(3) テスト No. 5 のために 10 ppm 14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液が用いられた。

#### 【0188】

実験を開始する前に、6 μL の水が注入され、14-ヒドロキシコデインについてのピークと同時溶離する干渉ピークがなくなることを確実にした。ついで次の手順が実施された。

#### 【0189】

100 ppmの14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液が、異なる運転において6回注入され、上の表1のテストNo. 1、2、および3について列挙されている系適性テスト規格に合致することを検証するために、この系がチェックされた。

【0190】

RTM溶液が注入され、HPLC系において一回運転され、この系が上の表1のテストNo. 4について列挙されている系適性テスト規格に合致することを確認した。

【0191】

10 ppm 14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液が注入され、HPLC系において一回運転されて、この系が上の表1のテストNo. 5についての規格に列挙されているように、10またはそれ以上のシグナル対ノイズ比S/Nを有することを確認した。

10

【0192】

この系が、上のテストのすべてに合格した後、次のHPLC手順が実施された。

【0193】

100 ppm 14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液および10 ppm 14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液が、各々別々に注入された。両方の作業標準溶液が、これらのサンプルを定量化するために用いられた。設定および積分パラメーターが、下の表2に列挙されている。

【表2】

積分設定	パラメーター
最小面積	0
最小高さ	0
閾値	2
ピーク幅	90.00
積分の阻害(inhibit integration) : 0.01から20分	溶媒先端を除去する

20

【0194】

100 ppm 14-ヒドロキシコデイン作業標準溶液およびオキシコドンAPIサンプル溶液に典型的なHPLCクロマトグラムが、それぞれ図4および5に示されている。14-ヒドロキシコデインおよびほかの関連物質の保持時間は、下の表3に表されている。

30

【表3】

ピークID	オキシコドンに対する相対保持時間(RRT)
オキシコドン-N-オキサイド(ONO)	0.16
ノルオキシコドン	0.31
オキシモルホン	0.45
7,8-ジヒドロ-8,14-ジヒドロキシコデイン(DDC)	0.58
14-ヒドロキシコデイン	0.73
14-ヒドロキシコデイン	0.79
6- $\alpha$ -オキシコドール	0.96
ヒドロコドン	0.95
オキシコドン	1.0
テバイン	1.89

40

上で得られた結果を用いて、次の計算が実施された。

50

ミレニアム（登録商標）ソフトウェアを用いて、これらのパラメーターが、次のように入力された。

サンプルセットにおいて、両方の作業標準（10および100 ppm）についての標準濃度は、次のように計算された：

$$100 \text{ ppm 標準濃度} = \text{純度について補正された } W_{std} / 250 \times 0.05$$

$$10 \text{ ppm 標準濃度} = \text{純度について補正された } W_{std} / 250 \times 0.005$$

ここで、 $W_{std}$ は、標準の重量である。

次のものも入力された：

サンプル重量 = サンプルの重量 (mg)

希釈 = 5 mL (サンプル希釈)

ラベル・クレーム = 0.0001 (結果をPPMに変換するため。

10

#### 【0195】

オキシコドンサンプル中の14-ヒドロキシコデイノン（OHCと省略される）の量（ppm）は、2つの標準（100 PPMおよび10 PPM）および下の計算において用いられた等式を用いて、線形キャリブレーションから自動的に決定することができる。

14 OHCのPPM =

$$(A_{sam} - Y_{intercept}) / \text{傾斜} \times D / W_{sam} \times 1000000$$

ここで：

$A_{sam}$  = 14 OHCのピーク面積

$Y_{intercept}$  = 2つの標準を用いた線形回帰直線からのY切片

傾斜 = 2つの標準を用いた線形回帰直線からの傾斜

$D$  = 5.0 (サンプル希釈因子)

$W_{sam}$  = サンプル重量 (mg)

1000000 = 結果をPPMに変換するための慣習的因子 (convention factor)。

20

#### 【実施例5】

#### 【0196】

154 ppm 14-ヒドロキシコデイノンを含む3.0 gのオキシコドン塩酸塩が、20 mL水中に溶解されて、250 mLパー反応ビン中に透明溶液を生じた。この溶液へ、0.05 g 5% Pd/C触媒、50%ウォーターウェット（ジョンソン・マッセイ87L型）、および1 mL蟻酸88%が添加された。この混合物が、水素供給をともなわずに不活性雰囲気下に置かれ、ついで45 から50 に加熱された。2時間の振とう後、14-ヒドロキシコデイノンの消失をチェックするために、1つのサンプルが取られた。このサンプルは、上の実施例4に記載されたHPLC方法によって14-ヒドロキシコデイノンを示さなかった。

30

#### 【0197】

ついでこの溶液は、触媒を除去するために、0.2ミクロンPTFE膜上で吸引濾過された。2 mLのアリコートが、約18 mLの濾過物溶液から取り出された。この溶液へ、2.0 mLのイソプロピルアルコールが添加されて、透明溶液が得られ、ついで4.0 mLのエチルアセテートが添加された。この溶液が攪拌され、冷却され、0から5 に20時間保持されて、オキシコドンハイドロクロライド結晶を生じた。この結晶質固体が、吸引濾過によって単離された。湿潤固体が、オープンにおいて50 および10 mmHg圧力で乾燥された。この乾燥された固体は、0.12 gの重量があった。

40

#### 【0198】

上の実施例4においてHPLC方法を用いた分析は、約11 ppm 14-ヒドロキシコデイノンが、オキシコドンハイドロクロライド塩組成物中に存在することを示した。2 mLの濾過物溶液のもう1つのアリコートにおいて、16から18 mLのイソプロピルアルコールが、この濃縮オキシコドンハイドロクロライド溶液に添加され、ついで結晶化および乾燥が行われた。この手順は、約6.8 ppm 14-ヒドロキシコデイノンを含むオキシコドンハイドロクロライド塩を生じた。

#### 【実施例6】

50

## 【 0 1 9 9 】

14 - ヒドロキシコデイノンおよびコデイノンを決定するためのサンプルの分析

## 【 0 2 0 0 】

実施例 1 から 3 の生成物が、次の代替方法によって分析され、存在するコデイノンおよび 14 - ヒドロキシコデイノンの量を決定した。この方法は、ナトリウムホスフェート緩衝液、ナトリウムドデシルスルフェート ( S D S )、アセトニトリル ( A C N )、およびメタノール ( M e O H ) の移動相を用いて、定組成溶離で 40 に維持されたウォーターズ・シンメトリー C<sub>18</sub> カラムを用いる。

用いられた試薬は、次のとおりであった：

- 1 . 水、H P L C グレードまたは同等物； 10
- 2 . リン酸、85 %、H P L C 試薬グレードまたは同等物；
- 3 . ナトリウムホスフェート一塩基、一水和物、酵素グレードまたは同等物；
- 4 . ナトリウムドデシルスルフェート ( 99 % + )、ウルトラピュア (Ultrapure)、フルカ (Fluka)、または同等物；
- 5 . アセトニトリル、H P L C グレードまたは同等物；
- 6 . メタノール、H P L C グレードまたは同等物；
- 7 . 水酸化ナトリウム、A C S 試薬グレード、または同等物；
- 8 . 標準調製物中のマトリックスの一部として用いられることになる低 A B U K を有するオキシコドン H C l ；
- 9 . ローズ・テクノロジーズ (Rhodes Technologies) からのコデイノン対照材料、または同等物； 20
- 10 . アルバニー・モレキュラー・リサーチからの 14 - ヒドロキシコデイノン対照材料、または同等物；

用いられた装置は、次のとおりであった：

## A . H P L C 系

この分析のために、二重波長検出器を有する H P L C 系が用いられた。これは、定組成条件下、1 分あたり 0 . 7 m L の流量で、@ 220 n m の U V 検出、および 40 のカラム温度を用いて操作することができた。

## B . 移動相濾過系

この分析のために、ナイロン膜フィルター ( 0 . 45 μ m ) を有する H P L C 真空濾過装置が用いられた。 30

## 溶液

## i . 50 % 水酸化ナトリウム溶液 ( w / v )

50 g の水酸化ナトリウムペレットの重さが量られ、100 - m L 容量フラスコに移された。ついで 60 - m L の水が添加され、ペレットが完全に溶解するまで超音波処理された。これらのペレットが、水で容積まで希釈され、よく混合された。(市販されている 50 % w / v N a O H 溶液もまた、用いることができる。)

i i . リン酸溶液 I ( ~ 8 . 5 % H<sub>3</sub> P O<sub>4</sub> )

10 m l の濃リン酸 ( 85 % ) が、約 50 m l の水が入っている 100 m l 容量フラスコに移された。この容積が水で希釈され、ついで混合された。 40

i i i . リン酸溶液 I I ( ~ 0 . 85 % H<sub>3</sub> P O<sub>4</sub> )

10 m L の 85 % リン酸が、1000 - m L 容量フラスコ中にピペットで取られ、水で容積まで希釈され、よく混合された。これは、サンプルおよび標準的調製物のための希釈剤であった。

## i v . 移動相

3 . 45 g ± 0 . 1 g のナトリウムホスフェート一塩基一水和物の重さを量って、1 - L フラスコ中に入れられた。1000 m L の水が添加され、ついで溶解するまで磁気攪拌機で攪拌された。5 . 41 g ± 0 . 1 g のナトリウムドデシルスルフェートが添加され、溶解するまでよく混合された。この溶液は、0 . 45 - μ m ナイロン膜フィルターでの真空濾過を用いて濾過された。この溶液の p H は、50 % N a O H 溶液で、7 . 50 ± 0 50



． 0 5 の最終 p H に調節された。

7 2 2 . 5 m l の上記溶液が、ついで 1 5 7 . 5 m l のアセトニトリルと混合され、ついで 1 2 0 m l のメタノールがこれらの溶液に添加され、よく混合された。最終 p H が、 $\sim 8 . 5$  % リン酸溶液で、 $7 . 8 0 \pm 0 . 0 1$  に調節された。この移動相は、溶解された空気を除去するために約 5 分間超音波処理された。

i . 乾燥されたサンプルに対して計算された標準溶液調製

A . コデイノン / 1 4 - ヒドロキシコデイノン保存溶液 I

2 5  $\pm$  1 m g のコデイノンおよび 1 4 - ヒドロキシコデイノン対照材料の両方の重さが量られ、1 0 0 - m l 容量フラスコ中に移され、容積まで希釈され、 $\sim 0 . 8 5$  % リン酸溶液 I I で溶解された。

i i . 1 0 0 p p m 保存標準 I I

1 - m l の保存溶液 I が、5 0 - m l 容量フラスコ中にピペットで取られ、 $\sim 0 . 8 5$  % リン酸溶液 I I で容積まで希釈され、ついで混合された。

i i i . 1 0 p p m 作業標準 I I I

5 0 0  $\pm$  5 m g のオキシコドン低 A B U K 材料が、重さを量って 1 0 - m l 容量フラスコに入れられた。1 - m l の保存標準 I I がピペットで取られ、 $\sim 0 . 8 5$  % リン酸溶液 I I で容積まで希釈され、混合された。

i v . スパイクされていない (unspiked) オキシコドン溶液

5 0 0  $\pm$  5 m g のオキシコドン低 A B U K 材料が、重さを量って 1 0 - m l 容量フラスコに入れられ、 $\sim 0 . 8 5$  % リン酸溶液 I I で容積まで希釈され、混合された。(この溶液は、作業標準中のコデイノンおよび 1 4 - ヒドロキシコデイノンの両方の残留含量を計算するために用いられた)。

E . 分離度テスト混合物 ( R T M )

1 . 0 - m l のコデイノン / 1 4 - ヒドロキシコデイノン保存溶液 I が、5 0 - m l 容量フラスコ中にピペットで取られた。マイクロピペットを用いて、1 0 0  $\mu$  l のスパイクされていないオキシコドン溶液が移され、 $\sim 0 . 8 5$  % リン酸溶液 I I で容積まで希釈された。コデイノン、1 4 - ヒドロキシコデイノン、およびオキシコドンの濃度は、約 1 0 0 p p m であった。

F . サンプル調製

i . 5 0 m g / m l オキシコドン H C l サンプル溶液

5 0 0  $\pm$  5 m g のオキシコドン H C l が、実施例 1、2、および 3 の各々のために、デュプリケートで、重さを量って別々の 1 0 - m l 容量フラスコに入れられた。ついでオキシコドン H C l は、 $\sim 0 . 8 5$  % リン酸溶液 I I で容積まで希釈され、サンプルを溶解するために渦巻状に攪拌された。十分な量のこのサンプルが、注入のために H P L C バイアルへ移された。

G . H P L C 条件

H P L C 条件は、次のように設定された：

10

20

30

【表 4】

## HPLC条件

パラメーター	条件
HPLCカラム	シンメトリーC <sub>18</sub> 、3.0×150mm、3.5μm粒子サイズ
移動相	1.8 mMホスフェート / 1.3 mM SDS pH=7.50 : ACN : MeOH (72.25 : 15.75 : 12.0) pH=7.80±0.01
流速*	0.7 mL/分
カラム温度	40 °C
検出	220 nm
注入容積	5 μL
運転時間	50分

10

\*パラメーターは、保持時間を得るために調節されてもよい。

## H. 系適性

ブランク溶液 (~ 0.85%リン酸溶液 I I) の1注入 (5 - μL) がなされ、ついでこのブランク溶液中になんらかの干渉ピークが存在するかどうかを決定するために、RTMの1注入が行なわれた。作業標準 I I I の6注入が行なわれた。ついでこの系適性注入は、これらが表 2 に示された系適性基準に合致することを検証するためにテストされた。

20

【表 5】

## 系適性基準

パラメーター	許容基準
コデインオンと14-ヒドロキシコデインオンとの間の分離度	NLT8
14-ヒドロキシコデインオンとオキシコドンとの間の分離度	NLT2
オキシコドンについての追跡因子(tailing factor)	0.7-2.0
オキシコドンに基づいたコデインオンについての相対的保持時間	約0.44
オキシコドンに基づいた14-ヒドロキシコデインオンについての相対的保持時間	約0.85
コデインオンおよび14-ヒドロキシコデインオンについて6つの系適性注入の%RSD	NMT20%

30

予想された保持時間は次のとおりであった：

成分	予想された保持時間
コデインオン	1.4 ± 2 分
14-ヒドロキシコデインオン	2.7 ± 4 分
オキシコドン	3.2 ± 6 分

40

## I. 注入手順

カラムがひとたび平衡化されたら、サンプルおよび標準溶液は、表 3 の次の順序にしたがって注入された。

【表 6】

ブランク (希釈剤)	1 注入
分離度溶液	1 注入
作業標準 I I I	R S Dのための6注入、キャリブレーションのための最後の2注入
ブランク (希釈剤)	2 注入
スパイクされていないオキシコドン溶液	2 注入
サンプル 1 調製物 (Prep) # 1	2 注入
作業標準 I I I	2 注入
サンプル 1 調製物 # 2	2 注入
サンプル 2 調製物 # 1	2 注入
サンプル 2 調製物 # 2	2 注入
作業標準 I I I	2 注入
サンプル 3、調製物 # 1	2 注入
サンプル 3、調製物 # 2	2 注入
作業標準 I I I	2 注入

10

コデインおよび 14 - ヒドロキシコデインピークは、上記のような相対保持時間を用いて同定された。

20

( 計算 )

【 0 2 0 1 】

コデインおよび 14 - ヒドロキシコデインピークの応答が測定され、記録された。コデインおよび 14 - ヒドロキシコデインの含量は、次の等式を用いて p p mとして計算された：

【 数 1 】

$$\text{ppm} = \frac{R_s \times W_{std}}{R_{std} \times W_s} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{1,000,000}{1}$$

30

【 数 2 】

$$\text{ppm} = \frac{R_s \times W_{std} \times 200}{R_{std} \times W_s}$$

ここで、

p p m = オキシコドン H C l 中のコデインまたは 14 - ヒドロキシコデインの百万分の一

R s = サンプル溶液中のコデインまたは 14 - ヒドロキシコデインの応答

R s t d = 標準溶液中のコデインまたは 14 - ヒドロキシコデインの応答マイナススパイクされていない標準の応答

40

W s t d = 純度について補正された標準の重量、m g

W s = サンプルの重量、m g

1 0 0 0 0 0 0 = p p mのための変換因子

%コデイン / 14 - ヒドロキシコデイン = p p m / 1 0 0 0 0

【 0 2 0 2 】

実施例 6 の手順を利用した実施例 1 についての結果は、< 5 p p m のコデインおよび 8 p p m の 14 - ヒドロキシコデインの結果を生じた。

【 0 2 0 3 】

実施例 6 の手順を利用した実施例 2 についての結果は、< 5 p p m のコデインおよび < 5 p p m の 14 - ヒドロキシコデインの結果を生じた。

50

【 0 2 0 4 】

実施例 6 の手順を利用した実施例 3 についての結果は、 < 5 p p m のコデイノンおよび 1 0 p p m の 1 4 - ヒドロキシコデイノンの結果を生じた。

【 0 2 0 5 】

本発明の多くのほかの変形例は、当業者に明白であろう。そしてこれらは、ここに添付された特許請求の範囲の範囲内にあると意図されている。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 2 0 6 】

【 図 1 】 図 1 は、テバインのオキシコドンヒドロクロライドへの反応の概略図であり、これは、テバインの 1 4 - ヒドロキシコデイノンおよび 8 , 1 4 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノン不純物への酸化を包含する。

10

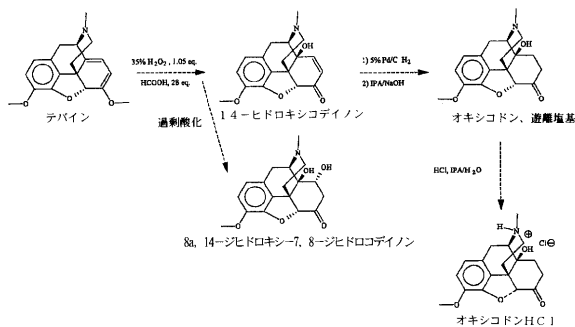
【 図 2 】 図 2 は、 8 , 1 4 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノンの 1 4 - ヒドロキシコデイノンへの脱水の概略図である。

【 図 3 】 図 3 は、実施例 4 の系適性テスト溶液の分離を表わしている。

【 図 4 】 図 4 は、実施例 4 の 1 0 0 P P M 1 4 O H C 作業標準溶液についての H P L C クロマトグラムを表わしている。

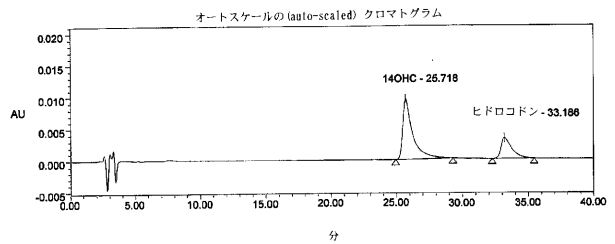
【 図 5 】 図 5 は、実施例 4 のオキシコドン A P I サンプル溶液に典型的な H P L C クロマトグラムを表わしている。

【 図 1 】



【 図 3 】

RTM溶液の典型的なHPLCクロマトグラム

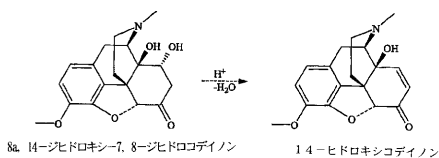


テバインからオキシコドンHClを生成するために用いられた方法の反応スキーム

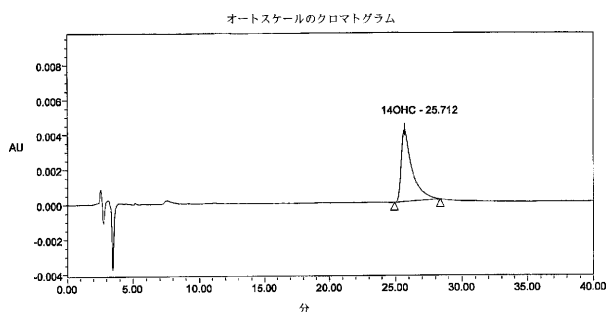
【 図 4 】

100 PPM 14OHC作業標準溶液の典型的なHPLCクロマトグラム

【 図 2 】

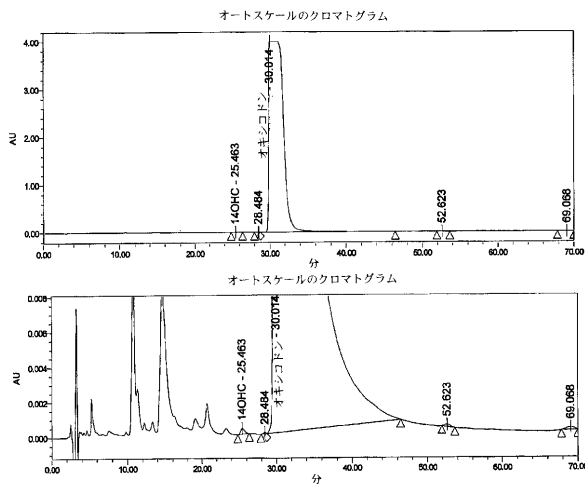


8 α , 1 4 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデイノンの脱水



## 【 図 5 】

オキシコドンAPIを含有するサンプル溶液の典型的なHPLCクロマトグラム



## 【 手続補正書 】

【 提出日 】平成23年11月17日(2011.11.17)

## 【 手続補正 1 】

【 補正対象書類名 】特許請求の範囲

【 補正対象項目名 】全文

【 補正方法 】変更

【 補正の内容 】

【 特許請求の範囲 】

【 請求項 1 】

25 ppm未満の量の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドン塩組成物の調製方法であって、

(a) 8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデインを含有するオキシコドン塩基組成物を提供する工程；

(b) 前記オキシコドン塩基組成物から8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデインを除去する工程；

(c) 得られたオキシコドン塩基組成物と酸とを反応させて、8 , 14 - ジヒドロキシ - 7 , 8 - ジヒドロコデインを14 - ヒドロキシコデインに転化し、25 ppm未満の量の14 - ヒドロキシコデインを有するオキシコドン塩組成物を調製する工程を有する、前記調製方法。

【 請求項 2 】

前記酸が塩酸であり、前記オキシコドン塩がオキシコドンハイドロクロライドである、請求項1に記載の調製方法。

【 請求項 3 】

工程(c)で形成されたオキシコドン塩組成物から14 - ヒドロキシコデインを除去することによって、工程(c)で形成されたオキシコドン塩組成物の14 - ヒドロキシコ

デイノンの量を更に低くする工程(d)を有する、請求項1または2に記載の調製方法。

【請求項4】

工程(d)において、14-ヒドロキシコデイノンをオキシコドンに水素化することによって、14-ヒドロキシコデイノンを除去する、請求項3に記載の調製方法。

【請求項5】

前記水素化が、触媒及び水素供与体を用いて実施される、請求項4に記載の調製方法。

【請求項6】

前記触媒が、炭素上のパラジウムである、請求項5に記載の調製方法。

【請求項7】

工程(c)が、還元条件下で実施される、請求項1から6のいずれかに記載の調製方法

。

【請求項8】

工程(c)において、前記酸が、オキシコドンの量と比較して1.0モル当量を超える量で存在する、請求項1から7のいずれかに記載の調製方法。

【請求項9】

工程(c)が、工程(b)のオキシコドン塩基組成物を酸で滴定することによって実施される、請求項1から8のいずれかに記載の調製方法。

【請求項10】

オキシコドン塩基組成物と、塩酸より高いpHを有する酸とを反応させることによって工程(c)を実施し、オキシコドンの対応酸付加塩を形成する工程、及び

{てきてい}オキシコドンの前記酸付加塩を、25ppm未満の量の14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物へ転化する工程を有する、請求項1から9のいずれかに記載の調製方法。

【請求項11】

工程(a)の前に、テバイン組成物を酸化して、14-ヒドロキシコデイノン組成物を形成する工程を有し、

前記酸化が、前記14-ヒドロキシコデイノン組成物中の8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンの生成を最小限にするか、または排除するのに適したpHで実施される、請求項1から10のいずれかに記載の調製方法。

【請求項12】

工程(b)が、

(i)工程(a)のオキシコドン塩基組成物を、オキシコドン塩基と比較して優先的に8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを除去する物質と接触させることによって、または

(ii)工程(a)のオキシコドン塩基組成物をクロマトグラフィー分離に付し、オキシコドン塩基と比較して優先的に8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを除去することによって実施される、請求項3に記載の調製方法。

【請求項13】

前記14-ヒドロキシコデイノンの少なくとも一部が、8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンから由来する、請求項1から12のいずれかに記載の調製方法

。

【請求項14】

前記14-ヒドロキシコデイノンが、8, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンからだけに由来する、請求項1から12のいずれかに記載の調製方法。

## フロントページの続き

(31)優先権主張番号 60/648,625

(32)優先日 平成17年1月31日(2005.1.31)

(33)優先権主張国 米国(US)

(31)優先権主張番号 60/651,778

(32)優先日 平成17年2月10日(2005.2.10)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 チャブマン, ロバート

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 02852, ノース キングスタウン, キャサンドラ レ  
ーン 111

(72)発明者 リダー, ローン, エス.

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 02825, フォスター, パープズ ヒル ロード 18

(72)発明者 ホン, クイ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02607, シャロン, グレーブ ショット ロード 3  
1

(72)発明者 キレ, ドナルド

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 18940, ニュータウン, ウェザーフィールド ドライブ  
29

(72)発明者 クーパー, ロバート

アメリカ合衆国 ロードアイランド州 02818, イースト グリーンウィッチ, メイジャー  
ポーター ロード 755

Fターム(参考) 4C086 AA04 CB23 MA01 MA04 NA05 ZA08