



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101812065 B

(45) 授权公告日 2012.03.28

(21) 申请号 201010151552.4

A61K 9/22(2006.01)

(22) 申请日 2005.03.30

A61K 9/16(2006.01)

A61K 9/28(2006.01)

(30) 优先权数据

60/557,492 2004.03.30 US

60/601,534 2004.08.13 US

60/620,072 2004.10.18 US

60/648,625 2005.01.31 US

60/651,778 2005.02.10 US

(62) 分案原申请数据

200580010647.1 2005.03.30

(73) 专利权人 欧洲凯尔特公司

地址 卢森堡卢森堡市

(72) 发明人 罗伯特·查普曼 隆·S·里德

洪琦 唐纳德·凯尔

罗伯特·库佩尔

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

公司 11227

代理人 顾晋伟 彭鲲鹏

(51) Int. Cl.

C07D 489/08(2006.01)

A61K 31/485(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

A61P 25/04(2006.01)

(56) 对比文件

US 6262266 B1, 2001.07.17,

US 6262266 B1, 2001.07.17,

Stacey J. Ackerman, et al..

Patient-Reported Utilization Patterns of Fentanyl Transdermal System and Oxycodone

Hydrochloride Controlled-Release Among

Patients With Chronic Nonmalignant Pain.

《Journal of Managed Care Pharmacy》. 2003, 第9卷(第3期),

审查员 原悦

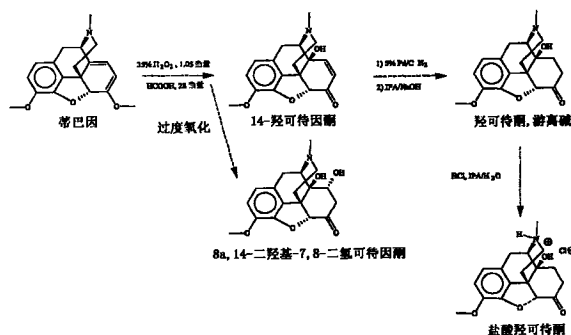
权利要求书 2 页 说明书 33 页 附图 3 页

(54) 发明名称

含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮的盐酸羟可待酮

(57) 摘要

在一些实施方案中,本发明涉及用于制备含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法。



用于从蒂巴因生产盐酸羟可待酮的方法的反应图解

1. 一种盐酸羟可待酮组合物, 含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平。
2. 权利要求 1 的盐酸羟可待酮组合物, 其含有小于 15ppm 量的 14- 羟可待因酮水平。
3. 权利要求 1 的盐酸羟可待酮组合物, 其含有小于 10ppm 量的 14- 羟可待因酮水平。
4. 权利要求 1 的盐酸羟可待酮组合物, 其含有小于 5ppm 量的 14- 羟可待因酮水平。
5. 权利要求 1-3 中任一项的盐酸羟可待酮组合物, 其具有 5ppm 的 14- 羟可待因酮下限。
6. 权利要求 1-4 中任一项的盐酸羟可待酮组合物, 其具有 2ppm 的 14- 羟可待因酮下限。
7. 权利要求 1-4 中任一项的盐酸羟可待酮组合物, 其具有 1ppm 的 14- 羟可待因酮下限。
8. 权利要求 1-4 中任一项的盐酸羟可待酮组合物, 其具有 0. 5ppm 的 14- 羟可待因酮下限。
9. 权利要求 1-4 中任一项的盐酸羟可待酮组合物, 其具有 0. 25ppm 的 14- 羟可待因酮下限。
10. 一种药物剂型, 其含有具有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物, 还含有常规赋形剂。
11. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物含有小于 15ppm 量的 14- 羟可待因酮水平。
12. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物含有小于 10ppm 量的 14- 羟可待因酮水平。
13. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物含有小于 5ppm 量的 14- 羟可待因酮水平。
14. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物中 14- 羟可待因酮的下限是 5ppm。
15. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物中 14- 羟可待因酮的下限是 2ppm。
16. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物中 14- 羟可待因酮的下限是 1ppm。
17. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物中 14- 羟可待因酮的下限是 0. 5ppm。
18. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述盐酸羟可待酮组合物中 14- 羟可待因酮的下限是 0. 25ppm。
19. 权利要求 10 的药物剂型, 其中所述剂型包含提供盐酸羟可待酮缓释的赋形剂。
20. 权利要求 19 的药物剂型, 其中所述赋形剂包含缓释物质, 并且所述缓释物质与含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物一起结合到基体中。
21. 权利要求 10-19 中任一项的药物剂型, 其中所述剂型用于口服施用, 并且包含 10mg-320mg 的含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。
22. 权利要求 21 的口服药物剂型, 其中所述剂型适合一天一次给药, 并且包含 10mg 盐酸羟可待酮、或 20mg 盐酸羟可待酮、或 30mg 盐酸羟可待酮、或 40mg 盐酸羟可待酮、或 60mg

盐酸羟可待酮、或 80mg 盐酸羟可待酮、或 100mg 盐酸羟可待酮、或 120mg 盐酸羟可待酮、或 160mg 盐酸羟可待酮、或 320mg 盐酸羟可待酮；或者

其中所述剂型适合一天两次给药，并且包含 5mg 盐酸羟可待酮、或 10mg 盐酸羟可待酮、或 15mg 盐酸羟可待酮、或 20mg 盐酸羟可待酮、或 30mg 盐酸羟可待酮、或 40mg 盐酸羟可待酮、或 50mg 盐酸羟可待酮、或 60mg 盐酸羟可待酮、或 80mg 盐酸羟可待酮、或 100mg 盐酸羟可待酮、或 160mg 盐酸羟可待酮。

23. 权利要求 21 的药物剂型，其为选自片剂、锭剂、粉末、颗粒、硬胶囊、软胶囊、微粒、溶液和悬浮液的形式。

24. 权利要求 23 的药物剂型，其中所述锭剂是糖锭。

25. 权利要求 23 的药物剂型，其中所述片剂是口腔含片。

26. 权利要求 21 的药物剂型，其为缓释口服制剂的形式。

27. 权利要求 26 的口服药物剂型，其为包衣片或多颗粒制剂的形式。

28. 权利要求 10 的药物剂型，其包含缓释包衣。

29. 一种缓释口服剂型，其包含颗粒物，所述颗粒物包含 10mg 到 320mg 的含有小于 25ppm 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮，所述颗粒物用允许盐酸羟可待酮在水性介质中以持续速率释放的材料进行膜包衣。

30. 一种包装的盐酸羟可待酮组合物，其包含含有至少 1kg 的权利要求 1-9 中任一项所定义的含小于 25ppm 量的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物或权利要求 10-29 中任一项所定义的药物剂型的药学可接受包装。

31. 权利要求 30 的包装的盐酸羟可待酮组合物，其含有 10kg-1000kg 量的盐酸羟可待酮组合物。

32. 权利要求 30 的包装的盐酸羟可待酮组合物，其含有 10kg-500kg 量的盐酸羟可待酮组合物。

33. 权利要求 30 的包装的盐酸羟可待酮组合物，其含有 20kg-100kg 量的盐酸羟可待酮组合物。

34. 权利要求 30 的包装的盐酸羟可待酮组合物，其含有 20kg-50kg 量的盐酸羟可待酮组合物。

35. 权利要求 30 的包装的盐酸羟可待酮组合物，其中所述包装是瓦楞盒容器，或者其中所述包装是鼓状物，或者其中所述包装是柔性中型散装容器。

36. 权利要求 30-35 中任一项的包装的盐酸羟可待酮组合物，其还包含在所述包装和羟可待酮组合物之间的衬里。

37. 权利要求 1-9 中任一项的盐酸羟可待酮组合物或权利要求 10-29 中任一项的药物剂型在制备用于治疗疼痛的药物中的用途。

含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮

[0001] 本申请是申请号为 200580010647.1 的中国专利申请的分案申请,原申请是国际申请 PCT/US2005/010666 的中国国家阶段申请。

[0002] 本申请要求享有在 2005 年 2 月 10 日提交的 U.S. 临时申请 No. 60/651,778、在 2005 年 1 月 31 日提交的 U.S. 临时申请 No. 60/648,625、在 2004 年 10 月 18 日提交的 U.S. 临时申请 No. 60/620,072、在 2004 年 8 月 13 日提交的 U.S. 临时申请 No. 60/601,534 和在 2004 年 3 月 30 日提交的 U.S. 临时申请 No. 60/557,492 的优先权,这些文献全部通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于减少盐酸羟可待酮制剂中 14- 羟可待因酮的量的方法。

背景技术

[0004] 羟可待酮是半合成阿片样镇痛药,其在 CNS 和其它组织中特异性、可饱和阿片样受体上施加激动剂作用。在人体中,羟可待酮可以产生包括止痛在内的多种效果。

[0005] Purdue Pharma L.P 当前以商品名 **OxyContin®** 销售的含 10、20、40 和 80mg 盐酸羟可待酮的缓释羟可待酮剂型。

[0006] U.S. 专利 No. 5,266,331、5,508,042、5,549,912 和 5,656,295 公开了缓释的羟可待酮配方。

[0007] 蒂巴因是从阿片衍生的化合物,虽然其本身没有医疗用途,但是在生产羟可待酮的合成方案中作为起始物质是有用的。在其它的方案中,可待因可以被用作生产羟可待酮的起始物质。在这些方案中 14- 羟可待因酮是直接前体。

[0008] 生产蒂巴因或 14- 羟基取代的阿片衍生物的方法已有报道,例如在 U.S. 专利 No. 3,894,026 和 U.S. 专利 No. 4,045,440 中。

[0009] 在 EP 0889045、U.S. 专利 No. 6,008,355 和 J. Am. Chem. Soc., 1051,73,4001 (Findlay) 中已经报道了在合成阿片衍生物中将可待因氧化成可待因酮的起始步骤。

[0010] 在 U.S. 专利 No. 6,008,355 和在 Tetrahedron 55,1999 (Coop and Rice) 中已经报道了可待因酮到 14- 羟可待因酮的反应。

[0011] 在 Heterocycles, 1988, 49, 43-7 (Rice) 和 EP0889045 中已经报道了可待因酮甲基化为蒂巴因。

[0012] U.S. 专利 No. 6,177,567 描述了通过利用二苯基硅烷和 Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ 或利用次磷酸钠结合 Pd/C 催化剂在乙酸水溶液中还原将 14- 羟可待因酮氢化为羟可待酮。

[0013] Krabnig et al. 在 " Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone " Arch. Pharm. (1996), 329(6), (325-326) 中描述了在所述条件下在 30psi 利用 Pd-C- 催化剂在冰醋酸中氢化 14- 羟可待因酮溶液。

[0014] 在氧化蒂巴因产生 14- 羟可待因酮期间,形成了包括 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的几种过氧化产物。在由 14- 羟可待因酮生产羟可待酮游离碱中,8,14- 二羟基 -7,

8- 二氢可待因酮贯穿整个过程。在羟可待酮游离碱转化为盐酸羟可待酮期间, 杂质经历酸催化脱水并转化为 14- 羟可待因酮。因此, 14- 羟可待因酮存在于最终盐酸羟可待酮组合物中。盐酸羟可待酮 API (有效药物成分) 可以从许多制造商例如 JohnsonMatthey 和 Mallinckrodt 获得。当前可以购得的由已知方法制备的盐酸羟可待酮 API 和盐酸羟可待酮含有超过 100ppm 水平的 14- 羟可待因酮。

[0015] 本领域中日渐需要提供盐酸羟可待酮组合物, 该组合物含有与现有技术已知的组合物相比较少量的 14- 羟可待因酮。

[0016] 所有参考文献通过引用将其全部内容并入本文。

发明内容

[0017] 本发明一些实施方案的目的是提供一种将盐酸羟可待酮组合物中 14- 羟可待因酮减少到小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 的量的方法。

[0018] 本发明一些实施方案的目的是提供一种使羟可待酮碱组合物与盐酸反应在一定条件下反应产生含有小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮的方法。

[0019] 本发明一些实施方案的另一目的是提供一种盐酸羟可待酮组合物, 该组合物含有小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0020] 本发明一些实施方案的另一目的是提供一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法, 通过在盐形成期间适合于促进 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮脱水为 14- 羟可待因酮的条件下以及在还原条件下使羟可待酮碱组合物与盐酸反应, 从而将 14- 羟可待因酮转化为羟可待酮。

[0021] 在一些实施方案中, 本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括在将 14- 羟可待因酮的量减少到小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 的水平的前提下, 使含有超过 100ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物反应。

[0022] 在一些实施方案中, 本发明涉及一种盐酸羟可待酮组合物, 该组合物含有小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0023] 在一些实施方案中, 本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括使含有超过 100ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物氢化到一定程度, 使得组合物中 14- 羟可待因酮的量减少到小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm。

[0024] 在本文所公开的一些实施方案中, 可以接着使含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物氢化, 以进一步减少 14- 羟可待因酮的量, 例如从约 15ppm 到约 10ppm 或更少。

[0025] 在一个实施方案中, 当起始物质是包含 100ppm 或更高量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物时, 最终盐酸羟可待酮组合物含有小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 的 14- 羟可待因酮水平。在另一个实施方案中, 当起始物质是包含 15ppm-25ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物时, 最终盐酸羟可待酮组合物含有小于约 10ppm 或小于约 5ppm 的 14- 羟可待因酮水平。在另一个实施方案中, 当起始物质

是包含 10ppm-25ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物时,最终盐酸羟可待酮组合物含有小于约 5ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0026] 在本发明的一些实施方案中,制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法包括在回流条件下使起始物质氢化。在一些实施方案中,该方法还包括回收含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的所得盐酸羟可待酮组合物。

[0027] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在适当溶剂中在回流下氢化含有大于 100ppm 的 14- 羟可待因酮水平的起始盐酸羟可待酮组合物充分的时间,以产生含有小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 的 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮组合物;并通过从溶剂结晶并移除(例如通过过滤)来回收含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0028] 在一些实施方案中,本发明的盐酸羟可待酮组合物具有 0.25ppm、0.5ppm、1ppm、2ppm 或 5ppm 的 14- 羟可待因酮下限。

[0029] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在适当溶剂中使羟可待酮碱组合物与盐酸反应以形成含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物,其中盐酸与羟可待酮碱组合物相比其量大于 1.0 摩尔当量,该反应步骤在还原条件下进行。

[0030] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括氢化 14- 羟可待因酮组合物以获得羟可待酮游离碱组合物、将羟可待酮游离碱组合物转化为盐酸羟可待酮和氢化盐酸羟可待酮以获得含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的羟可待酮组合物。

[0031] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括氢化 14- 羟可待因酮组合物以获得羟可待酮游离碱组合物、将羟可待酮游离碱组合物转化为盐酸羟可待酮、分离盐酸羟可待酮和氢化盐酸羟可待酮以获得含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的羟可待酮组合物。

[0032] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括氧化蒂巴因以形成 14- 羟可待因酮组合物,在适当的 pH 下实施氧化以最小化或消除 14- 羟可待因酮组合物中 8,14- 二羟基-7,8- 二氢可待因酮的产生;氢化 14- 羟可待因酮组合物以形成羟可待酮碱组合物;和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0033] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备 14- 羟可待因酮的方法,包括氧化蒂巴因以形成 14- 羟可待因酮组合物,在适当的 pH 下实施氧化以最小化或消除 14- 羟可待因酮组合物中 8,14- 二羟基-7,8- 二氢可待因酮的产生。

[0034] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备盐酸羟可待酮组合物的方法,包括使羟可待酮碱组合物与 pH 比盐酸更高的酸反应以形成羟可待酮的相应酸加成盐,使羟可待酮的酸加成盐转化为盐酸羟可待酮。

[0035] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括使含有一定量的 8,14- 二羟基-7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物接触与羟可待酮碱相比优先去除 8,14- 二羟基-7,8- 二氢可待因酮的

物质 ;和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0036] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物,包括使含有一定量的 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物进行色谱分离,与羟可待酮碱相比优先去除 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮 ;和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0037] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物,包括在适当溶剂中使含有一定量的 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物与硼化聚苯乙烯树脂反应 ;和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0038] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备盐酸羟可待酮组合物,包括在适当溶剂中使羟可待酮碱组合物与硼化聚苯乙烯树脂反应 ;和将羟可待酮碱组合物转化为盐酸羟可待酮组合物。

[0039] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物,包括在溶剂中将盐酸与含有一定量的 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;喷雾干燥该溶液以产生含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0040] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物,包括在溶剂中将盐酸与含有一定量的 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;冻干该溶液以产生含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0041] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备盐酸羟可待酮组合物,包括在溶剂中将盐酸与羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;喷雾干燥该溶液以产生盐酸羟可待酮组合物。

[0042] 在一些实施方案中,本发明涉及一种制备盐酸羟可待酮组合物,包括在溶剂中将盐酸与羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;冻干该溶液以产生盐酸羟可待酮。术语“大量”意味着至少 1kg 量的物质。在一些实施方案中,量可以是约 10kg- 约 1000kg 或约 10kg- 约 500kg。在一些实施方案中,量为约 20kg- 约 100kg、约 20kg- 约 50kg。可以包装大量盐酸羟可待酮组合物,例如在药学可接受包装如瓦楞盒容器 (corrugated box containers) (例如由塑料和 / 或纸制成) 中 ;鼓状物 (例如由金属或金属复合材料制成) 中 ;或通常被称为柔性中型散装容器 (FIBCs) 的纺织物袋中。每一种方法均使用不同构造的衬里,这些衬里通常由聚乙烯或聚丙烯制成,安装在瓦楞盒、鼓状物或 FIBC 内以防止待运输的产品被污染。优选的是,这些包装方法使用被配置为由底板支撑并且装载在该底板上的容器。

[0043] 术语“ppm”在本文中是指“百万分之几”。当用于指 14- 羟可待因酮时,“ppm”意味着在颗粒样品中百万分之几的 14- 羟可待因酮。

[0044] 术语 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮包括 8α , 14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮或 8β , 14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮,或者可以包括这两种化合物的混合物。

[0045] 盐酸羟可待酮制剂例如可以是未与或与一种或多种其它成分组合的羟可待酮有效药物成分 (API), 如盐酸羟可待酮 U. S. P. 。例如, 羟可待酮制剂可以是最终药用剂型、或者用于最终剂型的中间制剂, 可以对其进行测试以确定 14- 羟可待因酮和 / 或可待因酮的存在, 例如出于质量保证目的。优选的是, 盐酸羟可待酮制剂是盐酸羟可待酮 API 并含有至少 95% 盐酸羟可待酮、至少 98% 盐酸羟可待酮、至少 99% 盐酸羟可待酮或至少 99.9% 盐酸羟可待酮。

[0046] 检测羟可待酮制剂中 14- 羟可待因酮存在的方法可以根据下列文献来实施: 2004 年 3 月 29 日提交的名为 “Methods For Detecting 14-Hydroxycodeinone” 的共同转让的美国临时申请 60/557, 502 以及在 2005 年 1 月 31 日提交的名为 “Methods For Detecting 14-Hydroxy codeinone” 的美国临时申请。

附图说明

[0047] 图 1 是蒂巴因反应形成盐酸羟可待酮的示意图, 包括蒂巴因氧化为 14- 羟可待因酮和 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮杂质。

[0048] 图 2 是 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮脱水形成 14- 羟可待因酮的示意图。

[0049] 图 3 描述实施例 4 的系统适应性试验溶液的分离。

[0050] 图 4 描述实施例 4 的 100PPM 140HC 标准工作溶液的 HPLC 色谱图。

[0051] 图 5 描述实施例 4 的羟可待酮 API 样品溶液的典型 HPLC 色谱图。

具体实施方式

[0052] 在一些实施方案中, 本发明涉及一种用于减少盐酸羟可待酮组合物 (例如盐酸羟可待酮 API) 中 14- 羟可待因酮的量的方法, 以及从该方法回收所得的含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。在一些实施方案中, 本发明涉及用于减少盐酸羟可待酮组合物中 14- 羟可待因酮的量的方法, 包括使盐酸羟可待酮组合物与催化有效量的过渡金属化合物和包含氢的气体在一定温度下反应, 并持续足够的时间以将 14- 羟可待因酮含量减少到一定水平, 其中所得盐酸羟可待酮组合物包含小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 量的 14- 羟可待因酮。

[0053] 本发明方法还可导致在羟可待酮组合物中除 14- 羟可待因酮之外其它 α 、 β 、不饱和酮的减少, 例如可待因酮。

[0054] 根据本发明一些实施方案, 将盐酸羟可待酮组合物 (例如盐酸羟可待酮 API) 和溶剂输入到反应设备中。然后在适当条件下使该组合物氢化足够时间; 从溶剂中去除催化剂; 例如通过结晶和过滤来分离并移除含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0055] 在本发明方法中 14- 羟可待因酮的氢化可以利用例如高压催化氢化或催化转移氢化在适当酸例如乙酸中来实施。一个特定的氢化反应使用氢气或 NaHPO_2 以及钨 - 碳催化剂。在一些实施方案中, 用于 14- 羟可待因酮的氢化的氢供体可以选自氢、伯和仲醇、伯和仲胺、羧酸及其酯和胺盐、容易脱氢的烃 (例如低级烷基取代的芳香烃, 如乙苯、二乙苯、异丙苯、二异丙苯、邻乙基甲苯、间乙基甲苯、对乙基甲苯、邻异丙基甲苯、间异丙基甲苯、对异丙基甲苯、乙基萘、丙基萘、异丙基萘和二乙基萘; 链烷烃, 如乙烷、丙烷、正丁烷、异丁烷、正

戊烷、异戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、正壬烷、正癸烷及其支链异构体；环烷，如环丁烷、环戊烷、环己烷、甲基环戊烷、甲基环己烷和乙基环戊烷；烯烃，如乙烯、丙烯、1-丁烯、2-丁烯、1-戊烯、2-戊烯、1-己烯、2-己烯、3-己烯及其支链衍生物）、纯净的还原剂（例如聚合物支撑的有机锡氢化物）以及它们任意合适的组合。在一些实施方案中，可以如在 2003 年 6 月 12 日提交的名“Hydrogenation of Opioids Without Hydrogen Gas Feed.”的美国临时申请 No. 60/477, 968 中所公开一样来实施氢化。

[0056] 在一些实施方案中，可以在约 5PSIG- 约 200PSIG、或约 40PSIG- 约 60PSIG 的压力下实施氢化。在一些实施方案中，可以在约 20℃ - 约 100℃、或约 40℃ - 约 85℃ 的温度下实施氢化。

[0057] 在一些实施方案中，在小于 5、小于 3、或小于 1 例如约 0.5 的 pH 下实施氢化。

[0058] 在本发明的一些实施方案中，通过利用二苯基硅烷和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})/\text{ZnCl}_2$ 以及次磷酸钠结合 Pd/C 催化剂在有机酸水溶液中氢化或 Pd/C 催化转移氢化来将 14- 羟可待因酮转化为羟可待酮。

[0059] 氢化反应的总反应时间是足以将 14- 羟可待因酮的含量减少到小于 25ppm、小于约 15ppm、小于约 10ppm 或小于约 5ppm 水平的持续时间。实际反应时间可以根据氢化系统的温度和效率而变化。根据氢化条件（例如温度和压力），实现 14- 羟可待因酮的所需减少的总反应时间例如可以为约 10 分钟 - 约 36 小时。14- 羟可待因酮的氢化可以在贵金属催化剂存在下实施。在一些实施方案中，合适的催化剂可以选自阮内钴、阮内镍、钨碳、铂碳、钨氧化铝、氧化铂、钨氧化铝、钨氧化铝或钨碳等。用于该反应的一种特定催化剂是 5% 钨碳。钨碳催化剂的质量相对于处理的组合物可以是约 0.05% w/w- 约 50% w/w、或 0.5% w/w- 约 5%。

[0060] 可以在溶剂中实施反应，例如水、醇（如异丙醇、甲醇或乙醇）、四氢呋喃、芳香烃（如苯）、醚（如二噁烷）、低级链烷酸酯（如乙酸甲酯或乙酸乙酯）、酰胺（如二甲基甲酰胺、二乙基甲酰胺、二甲基乙酰胺或其它 N- 烷基取代的低级脂肪酸酰胺）、N- 甲基吡咯烷酮、甲酰基吗啉、 β - 甲氧基丙腈、羧酸（如甲酸、乙酸、丙酸或其它低级链烷酸）或上述溶剂中的任意两种或更多种的适当混合物。一种特定的共溶剂组合是异丙醇 / 水。

[0061] 在一些实施方案中，溶剂通常在氢化前与含 14- 羟可待因酮的组合物（例如羟可待酮组合物）混合。

[0062] 在一些实施方案中，本发明涉及羟可待酮游离碱组合物（含 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮成分）向盐酸羟可待酮的转化。在本领域已知的盐形成反应期间，8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮成分通过酸催化脱水而转化为 14- 羟可待因酮。因此，在最终产物中增加了 14- 羟可待因酮。根据本发明，这可以通过下列过程来减少：在盐形成中过量加载盐酸以促进 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮向 14- 羟可待因酮的反应并提供足以使 14- 羟可待因酮容易地转化为羟可待酮的还原条件。在这种实施方案中，盐酸的量与羟可待酮游离碱相比为大于 1 摩尔当量。在一些实施方案中，盐酸的摩尔当量可以是大于约 1.2 摩尔当量或大于约 1.4 摩尔当量。在一些实施方案中，盐酸的量可以是约 1.5 摩尔当量。例如可以由具有氢供体的催化剂来提供足以使 14- 羟可待因酮转化为羟可待酮的还原条件。

[0063] 此外，在盐形成期间，8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮脱水转化为 14- 羟可待因酮的速率随溶液的 pH 增加而降低。因此，在一些实施方案中，可以利用适当的碱性试剂例

如氢氧化钠将溶液的 pH 调整为约 1.5- 约 2.5、优选约 1.8 (例如从小于 1 的 pH)。这在结晶期间进一步使 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮形成 14- 羟可待因酮最小化。优选的是,在氢化步骤之后以及去除催化剂和分离具有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮之前实施 pH 调整。

[0064] 在一些实施方案中,可能必须实施本发明方法或本发明方法中一个或多个相关步骤多次,以将 14- 羟可待因酮的量减少到所需水平,例如小于约 10ppm 或小于约 5ppm。

[0065] 在本发明的一些实施方案中,可以通过一些作为替代的方法来制备盐酸羟可待酮组合物。这种作为替代的方法优选产生含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。一种这样的作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括氧化蒂巴因组合物以形成 14- 羟可待因酮组合物、氢化 14- 羟可待因酮组合物以形成羟可待酮碱组合物和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物,其中氧化在适当的 pH 下实施以最小化或消除 14- 羟可待因酮组合物中 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的产生。

[0066] 另一种作为替代的方法涉及制备 14- 羟可待因酮的方法,包括氧化蒂巴因组合物以形成 14- 羟可待因酮组合物,其中氧化在适当的 pH 下实施以最小化或消除 14- 羟可待因酮组合物中 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的产生。

[0067] 另一种作为替代的方法涉及制备盐酸羟可待酮组合物过程,包括使羟可待酮碱组合物与 pH 高于盐酸的酸反应以形成羟可待酮的相应酸加成盐,和将羟可待酮的酸加成盐转化为盐酸羟可待酮。在这样的实施方案中,酸可以选自酒石酸、草酸、富马酸、磷酸、硫酸及其混合物。

[0068] 另一种作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括使含有一定量 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物接触与羟可待酮碱相比优先去除 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的物质;和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。在优选实施方案中,接触物质可以是凝胶。在另一个实施方案中,接触可以包括使含羟可待酮碱组合物的溶液通过该物质或者可包括利用羟可待酮碱组合物和凝胶形成浆料。

[0069] 另一种作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括使含有一定量的 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物进行色谱分离,与羟可待酮碱相比优先去除 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮;和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。在优选实施方案中,色谱分离是模拟移动床。

[0070] 另一种作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括使含有一定量的 14- 羟可待因酮的羟可待酮碱组合物接触与盐酸羟可待酮碱相比优先去除 14- 羟可待因酮的物质;和回收含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。在优选实施方案中,接触物质可以是凝胶。在另一个实施方案中,接触可以包括使含盐酸羟可待酮组合物的溶液通过该物质或者可包括利用盐酸羟可待酮组合物和凝胶形成浆料。

[0071] 另一种作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括使含有一定量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物进行

色谱分离,与盐酸羟可待酮相比优先去除 14-羟可待因酮;和回收含有小于 25ppm 14-羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。在优选实施方案中,色谱分离是模拟移动床。

[0072] 另一种作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 量的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括使含有一定量的 8,14-二羟基-7,8-二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物与硼化聚苯乙烯树脂反应;和将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 14-羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。优选该反应在低于约 20°C 的温度下进行。

[0073] 另一种作为替代的方法涉及制备盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在溶剂中使羟可待酮碱组合物与硼化聚苯乙烯树脂反应;和将羟可待酮碱组合物转化为盐酸羟可待酮组合物。优选该反应在低于约 20°C 的温度下进行。

[0074] 另一种作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 量的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在溶剂中使盐酸与含一定量的 8,14-二羟基-7,8-二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物混合以形成溶液;和喷雾干燥该溶液以产生含有小于 25ppm 量的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0075] 另一种作为替代的方法涉及制备含有小于 25ppm 量的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在溶剂中使盐酸与含一定量的 8,14-二羟基-7,8-二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物混合以形成溶液;和冻干该溶液以产生含有小于 25ppm 量的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0076] 另一种作为替代的方法涉及制备盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在溶剂中使盐酸与羟可待酮碱组合物混合以形成溶液;和喷雾干燥该溶液以产生盐酸羟可待酮。

[0077] 另一种作为替代的方法涉及制备盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在溶剂中使盐酸与羟可待酮碱组合物混合以形成溶液;和冻干该溶液以产生盐酸羟可待酮。

[0078] 更多实施方案

[0079] 例如通过将含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物与常规赋形剂即药学可接受的有机或无机载体物质混合,从而可以将含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物结合到药物剂型中。对于口服配方,剂型可以提供缓释的活性物质。适合的药学可接受载体包括但不限于醇、阿拉伯树胶、植物油、苧基醇、聚乙二醇、凝胶、碳水化合物例如乳糖、直链淀粉或淀粉、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘性石蜡、香料油、单脂肪酸甘油酯二脂肪酸甘油酯、季戊四醇脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮等。药物制剂可以进行灭菌处理并且如果需要可以与助剂混合,例如润滑剂、崩解剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、润滑剂、用于影响渗透压缓冲剂的盐、着色、调味和/或芳香物质等。可以根据本领域中已知的任意方法来制备用于口服使用的组合物并且这种组合物可含有一种或多种选自适合于制作片剂的惰性、无毒药学可接受赋形剂的试剂。这种赋形剂例如包括惰性稀释剂如乳糖、造粒和崩解剂例如玉米淀粉、粘合剂例如淀粉以及润滑剂例如硬脂酸镁。片剂可以不包衣,或者它们可以通过已知技术来包衣从而变得美观或者延迟有效成分的释放。用于口服使用的配方可以呈现为明胶胶囊,其中有效成分与惰性稀释剂混合。本发明的口服剂型可以是片剂(缓释和/或速释)、锭剂、糖锭、粉末或颗粒、硬或软胶囊、微粒(例如微胶囊、微球等)、口腔含片、栓剂、溶液、悬浮液等形式。

[0080] 在一些实施方案中,本发明提供一种通过给人患者施用本文所述的剂型来治疗疼痛的方法。

[0081] 当剂型是口服时,本发明剂型含有约 10mg- 约 320mg 的含小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮。一天两次给药的特别优选剂量是约 5mg、约 10mg、约 15mg、约 20mg、约 30mg、约 40mg、约 50mg、约 60mg、约 80mg、约 100mg 或约 160mg。一天一次给药的特别优选剂量是约 10mg、约 20mg、约 30mg、约 40mg、约 60mg、约 80mg、约 100mg、约 120mg、约 160mg 或约 320mg。含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮还可以与适当的药学可接受赋形剂一起配制,以提供缓释的含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮。这种配方可以根据 U. S. 专利 No. 5, 266, 331、5, 508, 042、5, 549, 912 和 5, 656, 295 来制备。

[0082] 含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮可以以本领域技术人员已知的任意适当的片剂、包衣的片剂或多颗粒制剂 (multiparticulate formulation) 形式来配制为缓释的口服配方。缓释剂型可以包括结合到基体中的缓释物质以及羟可待酮或其盐。

[0083] 缓释剂型可任选地包含颗粒物,该颗粒物包含小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮。在一些实施方案中,颗粒物具有约 0.1mm- 约 2.5mm 的直径,优选约 0.5mm- 约 2mm。优选颗粒物用允许活性物质在水性介质中以持续速率释放的材料进行膜包衣。选择膜包衣以结合其它所述特征实现所需的释放特征。本发明的缓释包衣 配方应该优选能够产生坚固、连续膜,该膜是平滑和美观的、能够承载颜料和其它包衣添加剂、无毒、惰性和不粘手。

[0084] 包衣珠粒

[0085] 在本发明的一些实施方案中,利用疏水材料来涂敷惰性药物珠粒例如 nu pariel18/20 珠粒,因此可以将足量的所得固体缓释珠粒置于明胶胶囊中,以当被摄取并接触环境流体例如胃液或溶解介质时提供有效的持续释放。

[0086] 当被摄取并暴露于胃液以及随后的肠液时,本发明缓释珠粒配方缓慢释放本发明的活性物质。本发明配方的缓释特征可以改变,例如通过改变含疏水材料的保护涂层的量、改变将增塑剂加入疏水材料的方式、通过改变增塑剂相对于疏水材料的量、通过包含附加成分或赋形剂、通过改变制作方法等。最终产物的溶解特征也可以改变,例如通过增加或减少阻滞剂包衣的厚度。

[0087] 例如通过将本发明药剂溶于水中然后利用 Wuster 插入物 (insert) 将该溶液喷射到基体例如 nu pariel 18/20 珠粒上,从而制备涂敷有本发明药剂的球体或珠粒。任选地,在涂敷珠粒之前还加入附加成分,以有助于将活性物质结合到珠粒中和 / 或使溶液着色等。例如,可以将包括羟丙基甲基纤维素等以及含有或不含有着色剂 (例如 **Opadry**[®], 可以从 Colorcon, Inc. 购得) 的产品加入该溶液中,在将该溶液涂敷到珠粒之前混合该溶液 (例如约 1 小时)。在这种实施例珠粒中,然后可以任选地用隔离剂再涂敷所产生的涂敷基质,以隔离活性物质和疏水缓释包衣。隔离剂的适当实例是包含羟丙基甲基纤维素的一种隔离剂。但是,可以使用本领域中已知的任意成膜剂。优选隔离剂不影响最终产品的溶解速率。

[0088] 然后可以用疏水材料的水分散体来再涂敷珠粒。疏水材料的水分散体优选还包括有效量的增塑剂例如柠檬酸三乙酯。可以使用预先配制的乙基纤维素的水分散体,例如 **Aquacoat**[®] 或 **Surelease**[®]。如果使用 **Surelease**[®], 不必单独加入增塑剂。作为替代方案,可以

使用预先配制的丙烯酸聚合物的水分散体,例如 **Eudragit®**。

[0089] 本发明的包衣溶液优选除成膜剂之外还含有增塑剂和溶剂体系(即水)、着色剂,以提供美观和产品特性。作为替代,或者除疏水材料的水性分散体之外,还可以将颜色加入到治疗活性剂溶液中。例如,可以通过使用基于醇或丙二醇的颜料分散体、研磨的铝色淀以及遮光剂如二氧化钛,利用剪切力将颜色加入到水溶性聚合物溶液中然后利用低剪切力加入到增塑的 **Aquacoat®**中,从而将颜色加入到 **Aquacoat®**中。作为替代,为本发明制剂提供颜色的任意合适的方法都可以使用。当使用丙烯酸聚合物的水分散体时,用于为制剂提供颜色的适当成分包括二氧化钛和有色颜料,例如铁氧化物颜料。但是颜料的引入会增加包衣的阻滞作用。

[0090] 可以利用本领域中已知的任意合适的喷雾装置来喷涂,从而将增塑的疏水材料涂敷到包含药剂的基质上。在优选方法中,使用 Wurster 流化床系统,其中从底部注入的空气射流使芯材料流化并实现干燥,同时喷涂丙烯酸聚合物。当涂敷的基质暴露于水溶液时,可以涂敷足够量的疏水材料,以获得预定缓释的药剂。在涂敷疏水材料之后,可以任选地将成膜剂例如 **Opadry®**的另外保护涂层涂敷到珠粒。如果有的话,提供这种保护涂层以充分减少珠粒的凝聚。

[0091] 药剂从本发明缓释配方中释放还可通过加入一种或多种释放改性剂或通过提供一种或多种通过包衣的通道来改变,即调整至所需速率。疏水材料对水溶性材料之比由所要求的释放速率以及所选材料的溶解性特征等因素确定。

[0092] 用作成孔剂的释放改性剂可以是有机或无机的,并包括可以在使用环境中从包衣溶解、萃取或浸提的材料。成孔剂可以包含一种或多种亲水材料例如羟丙基甲基纤维素。

[0093] 本发明的缓释包衣还可包括侵蚀促进剂(erosion-promoting agents)例如淀粉和树胶。

[0094] 本发明的缓释包衣还可包括可用于在使用环境中构成微孔薄层的材料,例如由在聚合物链中重新出现(reoccur)碳酸基团的碳酸的线性聚酯组成的聚碳酸酯。

[0095] 释放改性剂还可以包含半透性聚合物。

[0096] 在一些优选实施方案中,释放改性剂选自羟丙基甲基纤维素、乳糖、金属硬脂酸盐以及上述物质的任意混合物。

[0097] 本发明的缓释包衣还可包括包含至少一个通道、孔等的出口装置。该通道可以通过在 U. S. 专利 No. 3, 845, 770、3, 916, 8989、4, 063, 064 和 4, 088, 864 中所公开的方法来形成。

[0098] 基体配方

[0099] 在本发明的其它实施方案中,通过任选具有如本文所述的缓释包衣的基体来实现缓释配方。适用于缓释基体中含有的材料可取决于用于形成基体的方法。

[0100] 例如,除了含小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮之外,基体还可包含:

[0101] 亲水和/或疏水材料,例如树胶、纤维素醚、丙烯酸树脂、蛋白质衍生材料;该清单不是排他性的,根据本发明可以使用能够赋予药剂的缓释并且熔化(或软化至挤出所必需的程度)的任意药学可接受疏水材料。

[0102] 易消化的、长链(C_8 - C_{50} ,特别是 C_{12} - C_{40})、取代或非取代烃,例如脂肪酸、脂肪醇、脂

肪酸甘油酯、矿物和植物油和蜡,硬脂基醇;和聚亚烷基二醇。

[0103] 在这些聚合物中,优选丙烯酸聚合物,特别是 **Eudragit®** RSP0- 纤维素醚,特别是羟烷基纤维素和羧烷基纤维素。口服剂型可含有 1% -80% (重量计) 的至少一种亲水或疏水材料。

[0104] 当疏水材料是烃时,该烃优选具有 25°C -90°C 的熔点。在长链烃物质中,优选脂肪(脂族)醇。口服剂型可含有至高达 60% (重量计) 的至少一种易消化的、长链烃。

[0105] 优选的是,口服剂型含有至高达 60% (重量计) 的至少一种聚亚烷基二醇。

[0106] 疏水材料优选选自烷基纤维素、丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物和共聚物、紫胶、玉米醇溶蛋白、氢化蓖麻油、氢化植物油、或其混合物。在本发明一些优选实施方案中,疏水材料是药学可接受的丙烯酸聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸酯乙氧乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。在其它实施方案中,疏水材料选自下列材料:例如羟烷基纤维素如羟丙基甲基纤维素和上述物质的混合物。

[0107] 优选的疏水材料是水不溶性的并具有或多或少的显著的亲水和/或疏水倾向。优选的是,可用于本发明中的疏水材料具有约 25°C - 约 200°C 的熔点,优选约 45°C - 约 90°C。具体而言,疏水材料可包含天然或合成蜡、脂肪醇(例如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鲸蜡醇或优选十六/十八烷醇)、脂肪酸,包括但不限于脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯(单、二和三酸甘油酯)、氢化脂肪、烃、正构蜡(normal wax)、硬脂酸、硬脂醇以及具有烃主链的疏水和亲水材料。合适的蜡包括例如蜂蜡、glycowax、蓖麻蜡(castor wax)和巴西棕榈蜡。为了本发明的目的,蜡类物质定义为在室温下通常为固体并具有约 25°C - 约 100°C 熔点的任意物质。

[0108] 可根据本发明使用的适当疏水材料包括易消化的、长链(C_8 - C_{50} ,特别是 C_{12} - C_{40})、取代或非取代烃,例如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸甘油酯、矿物和植物油以及天然和合成的蜡。优选具有约 25°C - 约 90°C 熔点的烃。在这些长链烃材料中,在一些实施方案中优选脂肪(脂族)醇。口服剂型可含有至高达 60% (重量计) 的至少一种易消化的、长链烃。

[0109] 优选的是,两种或更多种疏水材料的组合被包含在基体配方中。如果包含附加的疏水材料,它优选选自天然或合成蜡、脂肪酸、脂肪醇及其混合物。实例包括蜂蜡、巴西棕榈蜡、硬脂酸和硬脂醇。该清单并不是排他性的。

[0110] 一种特别适合的基体包含至少一种水溶性羟烷基纤维素、至少一种 C_{12} - C_{36} 优选 C_{14} - C_{22} 的脂族醇和任选的至少一种聚亚烷基二醇。所述至少一种羟烷基纤维素优选为羟(C_1 - C_6)烷基纤维素,例如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素,特别是羟乙基纤维素。其中所述至少一种羟烷基纤维素在本口服剂型中的量将由所需的盐酸羟可待酮释放的精确速率来确定。所述至少一种脂族醇例如可以是月桂醇、肉豆蔻醇或硬脂醇。但是,在本口服剂型的特别优选实施方案中,所述至少一种脂族醇是鲸蜡醇或十六/十八醇。所述至少一种羟烷基纤维素在本口服剂型中的量如上所述将由所需的盐酸羟可待酮释放的精确速率来确定。还取决于至少一种聚亚烷基二醇存在或不存在于口服剂型中。在至少一种聚亚烷基二醇不存在时,口服剂型优选含有 20% -50% (重量计) 的至少一种脂族醇。当至少一种聚

亚烷基二醇存在于口服剂型中时,至少一种脂族醇和至少一种聚亚烷基二醇的组合重量优选构成总剂量的 20% -50% (重量计)。

[0111] 在一个实施方案中,测定例如至少一种羟烷基纤维素或丙烯酸树脂与至少一种脂族醇 / 聚亚烷基二醇之比,优选至少一种羟烷基纤维素与至少一种脂族醇 / 聚亚烷基二醇之比 (w/w) 为 1 : 2-1 : 4,特别优选比率为 1 : 3-1 : 4。

[0112] 例如,所述至少一种聚亚烷基二醇可以是聚丙二醇或优选的聚乙二醇。所述至少一种聚亚烷基二醇的数均分子量优选为 1000-15000,特别是 1500-12000。

[0113] 另一个合适的缓释基体包含烷基纤维素 (特别是乙基纤维素)、 C_{12} - C_{36} 脂族醇和任选的聚亚烷基二醇。

[0114] 在另一个优选实施方案中,基体包含至少两种疏水材料的药学可接受组合物。

[0115] 除上述成分之外,缓释基体还可包含适量的其它材料,例如制药领域中常规的稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂、着色剂、香料和助流剂 (glidant)。

[0116] 基体 - 微粒

[0117] 为了方便制备根据本发明的固体、缓释、口服剂型,可以使用本领域技术人员已知的制备基体配方的任意方法。例如,可以通过下列过程来实现在基体中的结合:例如 (a) 形成包含至少一种水溶性羟烷基纤维素和含小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮的颗粒;(b) 将含颗粒的羟烷基纤维素与至少一种 C_{12} - C_{36} 脂族醇混合;和 (c) 任选地压缩并成型该颗粒。优选的是,通过利用水来进行羟烷基纤维素颗粒的湿造粒。

[0118] 在又一个可替代实施方案中,球化剂和活性物质一起可以被球化形成球状体。微晶纤维素是优选的球化剂。适合的微晶纤维素例如是以 Avicel PH 101 (商标, FMCCorporation) 出售的物质。在这种实施方案中,除了有效成分和球化剂之外,球状体还可含有粘合剂。适合的粘合剂对制药领域中技术人员而言是公知的,例如低粘度、水溶性聚合物。但是,优选水溶性羟基低级烷基纤维素,例如羟丙基纤维素。另外 (或作为替代),球状体可含有水不溶性聚合物,特别是丙烯酸聚合物、丙烯酸共聚物例如甲基丙烯酸 - 丙烯酸乙酯共聚物、或乙基纤维素。在这种实施方案中,缓释包衣一般将包含疏水材料例如 (a) 蜡,单独或与脂肪醇混合;或 (b) 紫胶或玉米醇溶蛋白。

[0119] 熔融挤出基体

[0120] 缓释基体还可以经熔融造粒或熔融挤出技术来制备。通常,熔融造粒技术涉及将正常固体疏水材料例如蜡熔化并将粉末化药物结合到其中。为了获得缓释剂型,需要将附加的疏水物质例如乙基纤维素或水不溶性丙烯酸聚合物结合到熔融的蜡疏水材料中。经熔融造粒技术制备的缓释配方的实例在 U. S. 专利 No. 4, 861, 598 中公开。

[0121] 另外的疏水材料可包含一种或多种比所述一种或多种水不溶性蜡类物质更不疏水的蜡类热塑性物质。为了实现恒定的释放,配方中各个蜡类物质在初始释放阶段在肠胃液中应该基本不可降解和不可溶。可用的水不溶性蜡类物质可以是水溶性小于约 1 : 5000 (w/w) 的那些物质。

[0122] 除了上述成分之外,缓释基体还可包含适量的其它物质,例如制药领域中常规的稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂、着色剂、香料和助流剂。这些附加物质的量将足以所需配方提供所述效果。

[0123] 除了上述成分之外,并入熔融挤出的多颗粒的缓释基体还可包含适量的其它物

质,例如制药领域中常规的稀释剂、润滑剂、粘合剂、造粒助剂、着色剂、香料和助流剂,根据需要使用量至高达颗粒重量的约 50%。

[0124] 可用于配制口服剂型的药学可接受载体和赋形剂的具体实例在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association(1986) 中有描述。

[0125] 熔融挤出多颗粒

[0126] 制备根据本发明的适当熔融挤出基体例如可包括将含小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮与至少一种疏水材料和优选附加疏水材料一起共混以获得均匀混合物的步骤。然后将该均匀混合物加热到足以至少软化该混合物以充分将其挤出的温度。然后将所得均匀混合物挤出以形成线 (strands)。挤出物优选被冷却并切成多颗粒。然后将该多颗粒分成单位剂量。挤出物优选具有约 0.1- 约 5mm 的直径并且提供约 8- 约 24 小时的治疗活性剂的持续释放。

[0127] 用于制备本发明熔融挤出物的任选方法包括直接将疏水材料、含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮和任选的粘合剂计量输入挤出机中、加热均匀的混合物、将该均匀混合物挤出由此形成线、使含有均匀混合物的线冷却、将该线切成尺寸为约 0.1mm- 约 12mm 的颗粒以及将所述颗粒分成单位剂量。在本发明的该方面,实现了相对连续的制造程序。

[0128] 挤出机孔或出口的直径可以调整以改变挤出的线的厚度。此外,挤出机的出口部分不必是圆的;它可以是椭圆形、长方形等。可以利用热钢丝钳或闸刀等将挤出的线弄成颗粒。

[0129] 熔融挤出的多颗粒体系例如可以是颗粒、球体或小丸形式,这取决于挤出机出口。为了本发明的目的,术语“熔融挤出的多颗粒”和“熔融挤出的多颗粒体系”进而“熔融挤出的颗粒”是指多个单元,优选在相似尺寸和/或形状的范围并含有一种或多种活性剂以及一种或多种赋形剂,优选包括如本文所述的疏水材料。在这方面,熔融挤出的多颗粒长度为约 0.1- 约 12mm 并且直径为约 0.1- 约 5mm。此外,应该理解的是,熔融挤出的多颗粒可以为该尺寸范围内的任意几何形状。作为替代方案,挤出物可以简单地被切成所需长度和被分成单位剂量的治疗活性剂,而不需要球化步骤。

[0130] 在一个实施方案中,口服剂型被制备为在胶囊中包括有效量的熔融挤出的多颗粒。例如,可以将足量的多个熔融挤出的多颗粒置于明胶胶囊中,以被摄取并在接触胃液时提供有效的缓释剂量。

[0131] 在另一个优选实施方案中,利用标准技术采用常规压片装置将适量的多颗粒挤出物压成口服片剂。用于制备片剂(压缩和模制)、胶囊(硬和软胶囊)以及药丸的技术和组合物在 Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593(1980) 中也有描述。

[0132] 在又一个实施方案中,挤出物可以被成型为上文中其它细节中所描述的片剂,如在 U.S. 专利 No. 4,957,681 (Klimesch, et. al.) 中所提出的。

[0133] 任选地,缓释的熔融挤出多颗粒体系或片剂可以利用诸如上文所描述的缓释包衣的缓释涂层来涂敷,或者可以利用利用诸如上文所描述的缓释包衣的缓释涂层来进一步涂敷包含多颗粒的明胶胶囊。这种包衣优选包括足量的疏水材料以获得约 2- 约 30 百分比的

重量增加水平,尽管该保护包衣根据所需释放速率等可以更大。

[0134] 本发明熔融挤出的单位剂型还可以包括在装入胶囊之前熔融挤出颗粒的组合。此外,单位剂型还可以包括一定量的用于促进释放的速释剂。速释剂可以例如作为单独小丸被结合到明胶胶囊中,或者可以在制备剂型(例如缓释包衣或基于基体)之后涂敷在多颗粒的表面上。本发明的单位剂型还可以含有缓释珠粒和基体多颗粒的组合以获得所需效果。

[0135] 本发明的缓释配方优选缓慢释放的药剂,例如当摄取并暴露于胃液和随后暴露于肠液时。本发明熔融挤出配方的缓释特征可以改变,例如通过改变阻滞剂即疏水材料的量、通过改变增塑剂相对于疏水材料的量、通过包括附加添加剂或赋形剂、通过改变制作方法等。

[0136] 在本发明的其它实施方案中,制备熔融挤出物质而不包含含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮,该盐酸羟可待酮可以随后加入到挤出物中。这种配方通常将使药剂与挤出的基体物质一起共混,然后将该混合物压片以提供缓释配方。

[0137] 包衣

[0138] 本发明剂型可任选地用一种或多种适用于调控释放或适合于保护配方的材料来涂敷。在一个实施方案中,提供包衣以允许 pH 依赖型或 pH 无关型释放。pH 依赖型包衣用于在胃肠(GI)道所需区域即胃和小肠中释放活性物质以便提供吸收特征,其能够为患者提供至少约 8 小时并优选约 12 小时直到约 24 小时的止疼。当需要 pH 无关型包衣时,设计包衣以实现最佳释放,而与环境流体即 GI 道中 pH 变化无关。还可以配制在 GI 道的一个所需区域例如胃中释放部分剂量并且在 GI 道的另一个所需区域例如小肠中释放剩余剂量的组合物。

[0139] 利用 pH 依赖型包衣获得配方的根据本发明的制剂还可赋予重复作用效果,由此无保护的药物涂敷在肠溶衣上并在胃中释放,而由肠溶衣保护的剩余部分沿肠胃道向下进一步释放。可以根据本发明使用的 pH 依赖型包衣包括紫胶、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、聚醋酸乙烯苯二甲酸酯(PVAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物、玉米醇溶蛋白等。

[0140] 在一些优选实施方案中,利用选自下列的疏水材料来涂敷包含含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮的基质(例如片剂芯珠粒、基体颗粒):(I) 烷基纤维素;(ii) 丙烯酸聚合物;或(iii) 它们的混合物。可以以有机或水溶液或分散体的形式来涂敷包衣。可以涂敷包衣以获得约 2- 约 25% 的基质的重量增加,从而获得所需的缓释特征。例如在 U. S. 专利 No. 5, 273, 760 和 5, 286, 493 中具体描述了从水性分散体获得的包衣。

[0141] 可以根据本发明使用的缓释配方和包衣的其它实例包括在 U. S. 专利 No. 5, 324, 351、5, 356, 467 和 5, 472, 712 中所描述的那些。

[0142] 烷基纤维素聚合物

[0143] 包括烷基纤维素的纤维素材料和聚合物提供十分适用于涂敷根据本发明的珠粒的疏水材料。仅作为实例,一种优选的烷基纤维素聚合物是乙基纤维素,尽管本领域技术人员将理解,其它纤维素和/或烷基纤维素聚合物可容易地单独或以任意组合的形式用作根据本发明的疏水包衣的全部或部分。

[0144] 丙烯酸聚合物

[0145] 在本发明的其它优选实施方案中,包含缓释包衣的疏水材料是药学可接受的丙烯酸聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸酯乙氧乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基酰胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚甲基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸甲酯)共聚物、聚丙烯酰胺、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0146] 在一些优选实施方案中,丙烯酸聚合物由一种或多种铵基甲基丙烯酸酯共聚物组成。铵基甲基丙烯酸酯共聚物在本领域中是公知的,并在 NF XVII 中描述作为具有低含量季铵基的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的完全聚合的共聚物。

[0147] 为了获得所需的溶解特征,可将两种或更多种具有不同物理特性的季铵基甲基丙烯酸酯共聚物结合,例如相对于中性(甲基)丙烯酸酯具有不同摩尔比的季铵基。

[0148] 一些甲基丙烯酸酯型的聚合物可用于制备可根据本发明使用的 pH 依赖型包衣。例如,存在由二乙基氨基乙基甲基丙烯酸酯和其它中性甲基丙烯酸酯合成的一类共聚物,也被称为甲基丙烯酸共聚物或聚合甲基丙烯酸酯,可以从 from **Röhm Tech, Inc** 以 **Eudragit®** 购得。存在几种不同类型的 **Eudragit®**。例如, **Eudragit® E** 是在酸性介质中溶胀和溶解的典型甲基丙烯酸共聚物。 **Eudragit® L** 是在约 pH < 5.7 时不溶胀并在约 pH > 6 时可溶的甲基丙烯酸共聚物。 **Eudragit® S** 在约 pH < 6.5 时不溶胀并在约 pH > 7 时可溶。 **Eudragit® RL** 和 **Eudragit® RS** 是水可溶胀的,由这些聚合物所吸收的水量依赖于 pH,但是涂敷有 **Eudragit® RL** 和 **RS** 的剂型是 pH 无关型的。

[0149] 在一些优选实施方案中,丙烯酸包衣包含从 Rohm Pharma 分别以 **Eudragit® RL30D** 和 **Eudragit® RS30D** 商品名购得的两种丙烯酸树脂涂料的混合物。 **Eudragit® RL30D** 和 **Eudragit® RS30D** 是具有低含量季铵基的丙烯酸和甲基丙烯酸酯的共聚物,季铵基对剩余中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比在 **Eudragit® RL30D** 中为 1 : 20 和在 **Eudragit® RS30D** 中为 1 : 40。平均分子量为约 150000。代号 RL(高渗透性)和 RS(低渗透性)是指这些试剂的渗透性特征。 **Eudragit® RL/RS** 混合物在水中和在消化液中不可溶。但是,由这些物质形成的包衣在水溶液和消化液中是可溶胀和可渗透的。

[0150] 本发明的 **Eudragit® RL/RS** 分散体可以以任意所需的比例混合,以最终获得具有所需溶解特征的缓释配方。所需缓释配方例如可以由阻滞剂包衣获得,该阻滞剂包衣由 100% **Eudragit® RL**、50% **Eudragit® RL** 和 50% **Eudragit® RS** 以及 10% **Eudragit® RL:Eudragit® 90% RS** 获得。本领域技术人员将理解,也可以使用其它丙烯酸聚合物,例如 **Eudragit® L**。

[0151] 增塑剂

[0152] 在包衣包含疏水材料的水性分散体的本发明实施方案中,在疏水材料的水性分散体中包含有效量的增塑剂将进一步改善缓释包衣的物理特性。例如,由于乙基纤维素具有相对高的玻璃化转变温度并且在正常涂敷条件下不形成柔性膜,因此优选在含有缓释包衣的乙基纤维素包衣被用作包衣材料之前将增塑剂结合到其中。通常,包含在包衣溶液中增塑剂的量基于成膜剂的浓度,例如大多数一般为成膜剂的约 1wt-约 50wt%。但是增塑剂的浓度可以仅仅在利用特定包衣溶液和涂敷方法小心试验之后正确地测定。

[0153] 适用于乙基纤维素的增塑剂实例包括水不溶性增塑剂例如癸二酸二丁酯、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯和甘油三乙酸酯,但是也可以使用其它的水不溶性增塑剂(例如乙酰化甘油一酸酯、邻苯二甲酸酯、蓖麻油等)。对本发明乙基纤维素的水性分散体而言,柠檬酸三乙酯是特别优选的增塑剂。

[0154] 适用于本发明丙烯酸聚合物的增塑剂实例包括但不限于柠檬酸酯例如柠檬酸三乙酯 NF XVI、柠檬酸三丁酯、邻苯二甲酸二丁酯以及可能的 1,2-丙二醇。已经证实为适用于增强由丙烯酸膜例如 **Eudragit**[®] RL/RS 涂料溶液形成膜的弹性的其它增塑剂包括聚乙二醇、丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、蓖麻油和甘油三乙酸酯。对本发明乙基纤维素的水性分散体而言,柠檬酸三乙酯是特别优选的增塑剂。

[0155] 还发现,加入少量的滑石减少水性分散体在加工过程中粘结的趋势,并用作抛光剂。

[0156] 缓释渗透性剂型

[0157] 根据本发明的缓释剂型还可以制备为渗透性剂型。渗透性剂型优选包括包含药物层(包含具有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮)和递送或推送层的双层芯,其中双层芯由半透性壁包围,在所述半透性壁中任选地具有至少一个通道。

[0158] 术语“通道”在本文中包括孔隙、口、钻孔、细孔、多孔元件,通过这些通道,含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮可以被泵送、扩散或迁移通过纤维、毛细管、多孔覆盖层、多孔插入物、微孔膜或多孔复合物。通道还可以包括在所使用的流体环境中侵蚀壁或从壁中浸提的化合物,以产生至少一个通道。形成通道的典型化合物包括在壁中可侵蚀的聚乙醇酸或聚乳酸、凝胶丝、水可去除的聚(乙烯醇)、可浸提的化合物例如流体可去除的成孔多糖、酸、盐或氧化物。可以通过从壁中浸提化合物例如山梨糖醇、蔗糖、乳糖、麦芽糖或果糖以形成缓释立体孔通道,从而形成通道。可以在剂型的一个或多个表面上制作具有一个通道或处于间隔分离关系的多个通道的剂型。在 U.S. 专利 No. 3,845,770、3,916,899、4,063,064 和 4,088,864 中公开了通道和用于形成通道的装置。在 U.S. 专利 No. 4,200,098 和 4,285,987 中公开了一些通道,这些通道通过水性浸提而形成,包含依尺寸制作、成型并调整作为释放孔的缓释尺寸,从而提供缓释速率的释放孔。

[0159] 在一些实施方案中,药物层还可以包含至少一种聚合物水凝胶。聚合物水凝胶可具有约 500-约 6000000 的平均分子量。聚合物水凝胶的实例包括但不限于:包含式 $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$ 的麦芽糖糊精聚合物,其中 n 是 3-7500,麦芽糖糊精聚合物具有 500-1250000 的数均分子量;聚(环氧烷),例如由具有 50000-750000 重均分子量的聚(环氧乙烷)和聚(环氧丙烷)作为代表,更具体地由 100000、200000、300000 或 400000 重均分子量中至少一种的聚(环氧乙烷)作为代表;碱金属羧烷基纤维素,其中碱金属是钠或钾,烷基是甲基、乙基、丙基或丁基,并具有 10000-175000 的重均分子量;和乙烯丙烯酸共聚物,包括 10000-500000 数均分子量的甲基丙烯酸和乙基丙烯酸。

[0160] 在本发明一些实施方案中,递送或推送层包含渗透聚合物(osmopolymer)。渗透聚合物的实例包括但不限于选自聚环氧烷和羧烷基纤维素中的物质。聚环氧烷具有 1000000-10000000 的重均分子量。聚环氧烷可以选自聚氧化亚甲基(polymethyleneoxide)、聚环氧乙烷、聚环氧丙烷、具有 1000000 平均分子量的聚环氧乙烷、具有 5000000 平均分子量的聚环氧乙烷、具有 7000000 平均分子量的聚环氧乙烷、具有

1000000 平均分子量的交联聚氧化亚甲基和具有 1200000 平均分子量的聚环氧丙烷。典型的渗透聚合物羧烷基纤维素包括选自碱金属羧烷基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钾、羧乙基纤维素钠、羧甲基纤维素锂、羧乙基纤维素钠、羧烷基羟烷基纤维素、羧甲基羟乙基纤维素、羧乙基羟乙基纤维素和羧甲基羟丙基纤维素的物质。用于置换层的渗透聚合物表现出横跨半透壁的渗透压梯度。渗透聚合物将流体吸入剂型中,从而溶胀和膨胀为渗透性水凝胶(也称为渗透性凝胶(osmogel)),由此它们将含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮从渗透剂型中推送。

[0161] 推送层还可以包括一种或多种被称为渗透剂(osmagent)和渗透性有效溶质的渗透性有效化合物。它们从例如胃肠道将环境流体吸入到剂型中并有助于置换层的递送动力学。渗透性有效化合物的实例包括选自渗透性盐和渗透性烃的物质。具体的渗透剂实例包括但不限于氯化钠、氯化钾、硫酸镁、磷酸锂、氯化锂、磷酸钠、硫酸钾、硫酸钠、磷酸钾、葡萄糖、果糖和麦芽糖。

[0162] 推送层可任选地包括具有 9000-450000 数均分子量的羟丙基烷基纤维素。羟丙基烷基纤维素的代表性实例选自羟丙基甲基纤维素、羟丙基乙基纤维素、羟丙基异丙基纤维素、羟丙基丁基纤维素和羟丙基戊基纤维素。

[0163] 推送层可任选地包含无毒着色剂或染料。着色剂的实例包括但不限于 Food and Drug Administration Colorant (FD&C), 例如 FD&C No. 1 蓝色染料、FD&C No. 4 红色染料、红色氧化铁、黄色氧化铁、二氧化钛、碳黑和靛蓝。

[0164] 推送层还可任选地包含抗氧化剂以抑制成分的氧化。抗氧化剂的一些实例包括但不限于选自下列的物质:抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、2-叔丁基-4-羟茴醚和 3-叔丁基-4-羟茴醚的混合物、丁羟甲苯、异抗坏血酸钠、二氢瓜耳酸(dihydroguaretic acid)、山梨酸钾、硫酸氢钠、偏硫酸氢钠、山梨酸、抗坏血酸钾、维生素 E、4-氯-2,6-二叔丁基苯酚、 α -生育酚和没食子酸丙酯。

[0165] 在一些作为替代的实施方案中,剂型包含均质芯,该芯包含含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮、药学可接受聚合物(例如聚环氧乙烷)、任选的崩解剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、任选的吸附增强剂(例如脂肪酸、表面活性剂、螯合剂、胆汁盐等)。均质芯由具有用于释放含有小于 25ppm 的 14-羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮的通道(如上所定义)的半透性壁所包围。

[0166] 在一些实施方案中,半透性壁包含选自纤维素酯聚合物、纤维素醚聚合物和纤维素酯醚聚合物的物质。典型壁聚合物包含选自纤维素酰化物、纤维素二酰化物、纤维素三酰化物、乙酸纤维素、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、一、二和三纤维素链烯化物、一、二和三纤维素链炔化物的物质。用于本发明的聚(纤维素)具有 20000-7500000 的数均分子量。

[0167] 用于本发明目的其它半透性聚合物包含乙醛二甲基纤维素乙酸酯、乙酸纤维素氨基甲酸乙酯、乙酸纤维素氨基甲酸甲酯、二乙酸纤维素、氨基甲酸丙酯、乙酸纤维素二乙基氨基乙酸酯、半透性甲酰胺、半透性聚氨酯、半透性磺化聚苯乙烯、如在 U.S. 专利 No. 3,173,876、3,276,586、3,541,005、3,541,006 和 3,546,876 中公开的由聚阴离子和聚阳离子共沉淀而形成的半透性交联聚合物、如 Loeb 和 Sourirajan 在 U.S. 专利 No. 3,133,132 中所公开的半透性聚合物、半透性交联聚苯乙烯、半透性交联聚(苯乙烯磺酸钠)、半透性交联聚(乙烯基苯甲基三甲基氯化铵)和具有 2.5×10^{-8} - 2.5×10^{-2} (cm²/

h • atm) 流体渗透率 (表示为横跨半透性壁的每大气压的流体静压或渗透压差) 的半透性聚合物。可用于本发明的其它聚合物在本领域中在 U. S. 专利 No. 3, 845, 770、3, 916, 899 和 4, 160, 020 以及在 Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. and W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio 中是已知的。

[0168] 在一些实施方案中, 优选半透性壁是无毒、惰性的并且在药物分配寿命期间保持它的物理和化学完整性。在一些实施方案中, 剂型包含粘合剂。粘合剂的实例包括但不限于治疗学可接受的 5000-350000 粘均分子量的乙烯聚合物, 例如选自聚 -n- 乙烯酰胺、聚 -n- 乙烯乙酰胺、也被称为聚 -n- 乙烯吡咯烷酮的聚 (乙烯吡咯烷酮)、聚 -n- 乙烯己内酯、聚 -n- 乙烯 -5- 甲基 -2- 吡咯烷酮, 以及聚 -n- 乙烯吡咯烷酮与选自乙酸乙烯酯、乙烯醇、氯乙烯、氟乙烯、丁酸乙烯酯、月桂酸乙烯酯 (vinyl laurate) 以及硬脂酸乙烯酯的物质的共聚物。其它的粘合剂例如包括金合欢胶、淀粉、明胶以及具有 9200-250000 平均分子量的羟丙基烷基纤维素。

[0169] 在一些实施方案中, 剂型包含润滑剂, 其可以在制造剂型期间使用以防止粘附模具壁或冲压面。润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钠、硬脂酸、硬脂酸钙、油酸镁、油酸、油酸钾、辛酸、硬脂基富马酸钠和棕榈酸镁。

[0170] 在一些优选实施方案中, 本发明包括治疗组合物, 该组合物包含相当于 10-40mg 盐酸羟可待酮量的含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮、25-500mg 具有 150000-500000 平均分子量的聚环氧烷、1-50mg 的具有 40000 平均分子量的聚乙烯吡咯烷酮以及 0- 约 75mg 的润滑剂。

[0171] 栓剂

[0172] 本发明的缓释配方可以配制为用于直肠给药的药物栓剂, 包含适当栓剂基质 (base) 和含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮。缓释栓剂配方的制备例如在 U. S. 专利 No. 5, 215, 758 中有描述。

[0173] 在吸收前, 药物必须溶解。在栓剂的情况下, 必须通过溶解栓剂基质或熔融基底来先进行溶解, 随后将药物从栓剂基质分配到直肠液中。可以通过栓剂基质来改变躯体对药物的吸收。因此, 考虑到药物的物理特性, 必须选择用于结合特定药物的特定栓剂基质。例如, 脂溶性药物将不容易分配到直肠液中, 但是在脂质基底中仅稍微可溶的药物即可容易地分配到直肠液中。

[0174] 影响药物溶解时间 (或释放速率) 的不同因素包括存在于溶解溶剂介质中药物的表面积、溶液的 pH、在具体溶剂介质中物质的溶解性以及溶剂介质中饱和浓度的溶解物质的驱动力。通常, 影响药物从直肠给药的栓剂中吸收的因素包括栓剂载体、吸收部位的 pH、药物 pKa、离子化程度以及脂溶性。

[0175] 所选的栓剂基质应该与本发明的活性物质相配合。此外, 栓剂基质优选是无毒并且对黏膜无刺激性、在直肠液中熔融或溶解, 并且在储存期间稳定。

[0176] 在本发明的一些优选实施方案中, 对于水溶性和水不溶性药物, 栓剂基质包含选自链长为 C_{12} - C_{18} 的饱和、天然脂肪酸的甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯的脂肪酸蜡。

[0177] 在制备本发明的栓剂中, 可以使用其它赋形剂。例如可以使用蜡以形成用于经直肠给药的适当形状。也可以不用蜡但添加稀释剂以填充用于直肠和口服给药的明胶胶囊, 从而使用这种系统。

[0178] 适当的市售甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯实例包括以下列商品名销售的 12-18 碳原子链的饱和天然脂肪酸：由 Henkel 制造的 Novata™ (AB、AB-B、BC、BD、BBC、E、BCF、C、D 和 299 型) 和由 Dynamit Nobel 制造的 Witepsol™ (H5、H12、H15、H175、H185、H19、H32、H35、H39、H42、W25、W31、W35、W45、S55、S58、E75、E76 和 E85 型)。

[0179] 其它药学可接受栓剂基质可全部或部分由上述甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯来构成。栓剂中基质的量由剂型的尺寸 (即实际重量)、使用的基质 (例如藻酸盐) 和药物的量来确定。通常, 栓剂基质的量为栓剂总重量的约 20wt% - 约 90wt%。优选的是, 栓剂中栓剂基质的量为栓剂总重量的约 65wt% - 约 80wt%。

[0180] 其它实施方案

[0181] 含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮可用作任意现有商品例如 **Tylox®**、**Roxilox®**、**Roxicet®**、**Percocet®**、**Oxycet®**、**Percodan®**、**Roxycodone®**、**OxyContin®** 和 **OxylR®** 中盐酸羟可待酮的取代物。这种配方在 PDR 58th Edition (2004) 和 FDA Orange Book 中列出。

[0182] 下列实施例阐述本发明的多个方面。这些实施例不能认为是以任意的方式来限制权利要求。

[0183] 实施例 1

[0184] 在实施例 1 中, 将 37.7g 盐酸羟可待酮 (35.4g 干基, 约 500ppm 的 14- 羟可待因酮) 置于 500mL 的 Parr 反应瓶中, 并与 50% 水润湿的 0.55g 5% Pd/C 催化剂 (JohnsonMatthey 87L 型) 和 182.2g 的 61.9% 异丙醇 / 水 (w/w) 结合。将该混合物置于惰性气氛下, 然后在摇晃下加热到 45-50°C。当所有起始材料溶解时, 将瓶中压力释放到大气压力并施加氢压 (45PSIG) 4 小时。在氢化结束之后, 将氢排放掉, 使溶液冷却到室温。

[0185] 第二天将该混合物加热到 75°C 以溶解结晶的固体, 然后在 0.2 μm PTFE 膜上抽滤到 1L 的夹套的圆筒烧瓶 (配有冷凝器、氮气气氛、机械搅拌器、K 型热电偶、可编程的冷冻再循环器) 中。利用通过过滤器加入到 1L 烧瓶中的去离子水 (11.7g) 来冲洗 Parr 瓶。将异丙醇 (334.7g) 加入烧瓶中, 在搅拌下将混合物再加热到 75°C 并保持, 以溶解所有结晶固体。在搅拌下将溶液在 8 小时时间内冷却到 0-10°C (线性下降) 并保持在 0-10°C 20 小时。然后通过抽滤收集结晶固体并用 107g 冷的 95 : 5 异丙醇 / 水 (w/w) 洗涤。

[0186] 为了从产物中去除异丙醇, 将溶剂润湿的材料转移到干燥盘中并置于带有去离子水开口容器的真空干燥器中。在真空下以这种方式保持固体过夜。然后在真空下在 60°C 干燥该材料。

[0187] 利用下文实施例 4 的低 14- 羟可待因酮方法分析干燥的材料得到了 6ppm 的 14- 羟可待因酮。

[0188] 利用下文实施例 6 的方法分析干燥的材料得到了 < 5ppm 的可待因酮和 8ppm 的 14- 羟可待因酮。

[0189] 实施例 2

[0190] 在实施例 2 中, 将 235.0g 盐酸羟可待酮 (33.3g 干燥质, 约 4000ppm 的 14- 羟可待因酮) 置于 500mL 的 Parr 反应瓶中, 并与 50% 水润湿的 0.49g 5% Pd/C 催化剂 (Johnson Matthey 87L 型) 和 159.9g 的 62.3% 异丙醇 / 水结合。将该混合物置于惰性气氛下, 然后在摇晃下加热到 45-50°C。当起始材料溶解时, 将瓶中压力释放到大气压力并施加氢压

(45PSIG)。在摇晃 5.25 小时之后,将氢排放掉,使溶液冷却到室温。第二天再加热该混合物并持续氢化 4.75 小时。

[0191] 将该混合物加热到 75℃然后在 0.2 μm PTFE 膜上抽滤到 1L 的夹套的圆筒烧瓶(配有蒸馏设备、氮气气氛、机械搅拌器、K 型热电偶、可编程的冷冻再循环器)中。利用通过过滤器加入到 1L 烧瓶中的去离子水(11.7g)来冲洗 Parr 瓶。

[0192] 将异丙醇(295.6g)加入烧瓶中,将该混合物加热到沸腾(约 81℃)。为了去除水和增加产率,从烧瓶中蒸馏异丙醇/水共沸混合物,直到收集 305.7g。加入新鲜丙醇(305.6g),移除蒸馏设备并用冷凝器置换。

[0193] 在搅拌下将混合物在 8 小时时间内从沸腾冷却到 0-10℃(线性下降)并保持在 0-10℃ 20 小时。然后通过抽滤收集结晶固体并用 107g 冷的 95 : 5 异丙醇/水(w/w)洗涤。如在实施例 1 中所述干燥材料。

[0194] 利用下文实施例 4 的低 14-羟可待因酮方法分析干燥的材料得到了 < 5ppm 的 14-羟可待因酮。

[0195] 利用下文实施例 6 的方法分析干燥的材料得到了 < 5ppm 的可待因酮和 < 5ppm 的 14-羟可待因酮。

[0196] 实施例 3

[0197] 在实施例 3 中,在 500mL 的 Parr 振动式瓶中,将水湿润的 327.83g 羟可待酮游离碱(24.57g 干燥质,0.0779mol,约 3000ppm 的 14-羟可待因酮)、39.8g 去离子水、81.9g 异丙醇、50%水润湿的 0.49g 5% Pd/C 催化剂(Johnson Matthey 87L 型)和浓盐酸(11.3g, 0.117mol,基于 37.7% HCl 分析的 1.50 当量)结合。

[0198] 将该混合物置于惰性气氛下,然后在摇晃下加热到 75℃。释放瓶中的压力并用氢给该体系加压(45PSIG)。将该溶液在这些条件下保持 21.7 小时。HPLC 分析表明,在该期间 8,14-二羟基-7,8-二氢可待因酮峰面积对羟可待酮峰面积之比从 0.29%减少到 0.04%。

[0199] 将氢压排放,并将该体系置于惰性气氛下。为了防止任意的 8,14-二羟基-7,8-二氢可待因酮进一步脱水,利用 20.7g NaOH 饱和的异丙醇(一些固体氢氧化钠还存在)将溶液的 pH 从 0.5 调整为 1.8。

[0200] 将该溶液再加热到 75℃,然后通过容纳在热扫描 47mm SS 过滤器容器中的 0.2 μm PTFE 膜压力过滤到 1L 的夹套的圆筒烧瓶(配有冷凝器、机械搅拌器、可编程的冷冻再循环器)中。利用通过过滤器加入到 1L 烧瓶中的 8.6g 去离子水来冲洗 Parr 瓶。

[0201] 将异丙醇(222.5g)加入烧瓶中的溶液,将所得浆料加热到约 75℃以将固体再溶解。在达到所需温度之后,将溶液保持两小时(模拟典型的处理时间)。保持两小时之后在结晶混合物样品中没有检测到 14-羟可待因酮。

[0202] 设置循环器使其在 8 小时时间内从 80℃冷却到 0℃。在启动冷却程序之后约 24 小时,通过抽滤收集固体,并用 95 : 5 异丙醇/水(总共 232.8g)洗涤三次。如在实施例 1 中所述干燥该材料。

[0203] 利用下文实施例 4 的低 14-羟可待因酮方法分析干燥的材料得到了 5ppm 的 14-羟可待因酮。

[0204] 利用下文实施例 6 的方法分析干燥的材料得到了 < 5ppm 的可待因酮和 10ppm 的 14-羟可待因酮。

[0205] 实施例 4

[0206] 分析样品以测定 14- 羟可待因酮水平。

[0207] 通过 HPLC 法在百万分之 100 (PPM) 水平下分析实施例 1-3 的产物以测定 14- 羟可待因酮水平, HPLC 法采用温度保持为 50℃ 的 Waters Atlantis 5 μ m dC18, 3X250mm 柱以及利用 pH 9.35 的 17mM 碳酸铵缓冲液和甲醇 (60 : 40) 等度洗脱。利用外标物在 220nm 下进行 UV 检测, 通过测量 UV 检测所响应的峰面积来实现定量。该方法利用了含有与 LC/MS 分析相适应的挥发性组份的流动相。

[0208] 使用的试剂如下 :

[0209] 1. 碳酸铵, 分析试剂级 (Aldrich) ;

[0210] 2. 水, HPLC 级 ;

[0211] 3. 甲醇, HPLC 级 ;

[0212] 4. 乙酸, 试剂级 (J. T Baker Glacial Acetic Acid) ;

[0213] 5. 氢氧化铵, 试剂级 ;

[0214] 6. 磷酸, 约 85%, A. C. S. 试剂 ;

[0215] 7. 14- 羟可待因酮基准物质, 购自 Albany Molecular Research, Inc。

[0216] 使用的设备如下 :

[0217] A. HPLC 系统

[0218] 1. HPLC 系统, 能够输送 0.4mL/ 分钟的流动相 (Waters Alliance) ;

[0219] 2. UV/ 可见光检测器, 用于在 220nm 下检测洗脱液 (Waters 2487UV/Vis) ;

[0220] 3. 自动采样器, 能够进样 6 μ L ;

[0221] 4. 积分仪或适当的数据记录系统 (Waters Millennium 32chromatographsystem.) ;

[0222] 5. Waters, Atlantis dC18 柱, 3x 250mm, 5 μ m ;

[0223] 6. 柱加热器, 能够维持 50℃ 的恒温 ;

[0224] 7. 在线真空脱气装置。

[0225] B. 用于流动相制备的设备

[0226] 1. pH 计, 优选具有自动温度补偿 (ATC) ;

[0227] 2. 超声池, 5200 型, Branson ;

[0228] 3. 用于水性溶剂的 0.45- μ m 膜过滤器, Whatman 或 Millipore, 醋酸纤维素或尼龙。

[0229] 溶液

[0230] 17mM 碳酸铵, pH9.35

[0231] 称重 1.6 $\pm$ 0.1g 的碳酸铵并将其置于 1-L 烧杯中。将 1000mL 水加入烧杯中并利用磁力搅拌器搅拌直到碳酸铵溶解。利用氢氧化铵将 pH 调节至 9.35-9.40。

[0232] B. 流动相

[0233] 将 400mL HPLC 级的甲醇与如上制备的 pH9.35-9.40 的 600mL 的 17mM 碳酸铵混合。通过溶剂膜过滤器过滤该混合物, 然后利用 HPLC 系统中的在线真空脱气装置脱气。

[0234] C. 0.85% 磷酸溶液

[0235] 将 10.0mL 85% H₃PO₄ 移入 1 升容量瓶中, 然后用水稀释到刻度并充分混合。

[0236] D. 14-羟可待因酮工作标准溶液

[0237] 通过称重 $25 \pm 2\text{mg}$ 的 14-羟可待因酮基准物质并转移到 250-mL 容量瓶中来制备 14-羟可待因酮标准储备液。将约 100mL 0.85% H_3PO_4 溶液加入该容量瓶中并超声处理约 2 分钟或直到溶解。用 0.85% H_3PO_4 溶液稀释到刻度并充分混合。得到 14-羟可待因酮标准储备液。

[0238] 通过将 5.0mL 的 14-羟可待因酮标准储备液移取到 100-mL 容量瓶中,用水稀释到刻度并充分混合,从而制备用于系统适应性的 100ppm 的 14-羟可待因酮标准溶液的工作液。

[0239] 通过将 5.0mL 的 100ppm 14-羟可待因酮标准溶液的工作液移取到 50-mL 容量瓶中,用水稀释到刻度并充分混合,从而制备用于灵敏度的 10ppm 的 14-羟可待因酮标准溶液的工作液。

[0240] 通过称重 $25 \pm 2\text{mg}$ 的羟可待酮基准物质并将其转移到 250-mL 容量瓶中来制备羟可待酮标准储备液。将约 100mL 0.85% H_3PO_4 溶液加入该容量瓶中并超声处理约 2 分钟或直到溶解。用 0.85% H_3PO_4 溶液稀释到刻度并充分混合。

[0241] E. 羟可待酮工作标准溶液

[0242] 通过称重 $25 \pm 2\text{mg}$ 的羟可待酮基准物质并将其转移到 250-mL 容量瓶中来制备羟可待酮标准储备液。将约 100mL 0.85% H_3PO_4 溶液加入该容量瓶中并超声处理约 2 分钟或直到溶解。用 0.85% H_3PO_4 溶液稀释到刻度并充分混合。

[0243] F. 样品溶液

[0244] 通过称重约 250mg 羟可待酮 API 样品放入闪烁管中来制备样品溶液。移取 5.0mL 的水注入该管中以溶解样品。轻轻地将该管盖住并超声处理约 5 分钟或直到样品溶解。然后摇晃内含物并充分混合。

[0245] G. 分离试验混合物 (RTM) 溶液

[0246] 由各个标准储备液来制备含有两种组份 14-羟可待因酮和羟可待酮的溶液。

[0247] 通过分别将 10.0mL 的上述羟可待酮标准储备液和 10.0mL 的上述 14-羟可待因酮标准储备液移取到相同的 100mL 容量瓶中、用足量的水稀释到刻度并充分混合,从而制备分离试验混合物 (RTM)。

[0248] H. HPLC 条件

[0249] HPLC 条件如下:

[0250] 柱:Waters, Atlantis dC18, $3 \times 250\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$ 。

[0251] 柱温: 50°C

[0252] 检测器波长: 220nm

[0253] 进样体积: $6 \mu\text{l}$

[0254] 定量: 14-羟可待因酮的峰面积

[0255] 流动相: (60 : 40) pH9.35-9.40 的 17mM 碳酸铵: 甲醇

[0256] 流速: $0.4\text{mL}/\text{分钟}$

[0257] 运行时间: 样品 70 分钟, 标准和 RTM 溶液 40 分钟

[0258] I. 分离试验混合物 (RTM) 试验

[0259] 在实施系统适应性试验之前,通过以 $0.4\text{mL}/\text{min}$ 的流速泵送流动相过柱来平衡新

柱过夜（至少 12 小时）。在新柱平衡之后，将 6 μ l 的 RTM 溶液注入平衡的系统中，以确保两种洗脱的组份峰相互不干扰。系统适应性测试溶液的典型分离在图 3 中示出。

[0260] J. 系统适应性试验

[0261] 系统适应性试验实施如下：将 100ppm 14- 羟可待因酮标准工作液注入系统中，如 USP<621> 中所述通过进行 6 μ l 进样的六次不同运行来实施系统适应性试验。系统适应性试验结果符合下列表 1 中所列的标准。

[0262] 表 1

[0263]

试验号	系统适应性试验	规格
1	14- 羟可待因酮峰面积的 RSD(1)	$RSD \leq 3.0\%$
2	14- 羟可待因酮保留时间的 RSD(1)	$RSD \leq 2.0\%$
3	柱效率 (14- 羟可待因酮的理论塔板数) (1)	$N \geq 2000$
4	14- 羟可待因酮和羟可待酮之间的分离 (2)	$R \geq 1.5$
5	信噪比 (3)	$S/N \geq 10$

[0264] 注：(1) 试验号 1-3 使用 100ppm 14- 羟可待因酮标准工作液。

[0265] (2) 试验号 4 使用 RTM。

[0266] (3) 试验号 5 使用 10ppm 14- 羟可待因酮标准工作液。

[0267] 在实验开始之前，注入 6 μ l 的水以保证没有与 14- 羟可待因酮峰共洗脱的干扰峰。然后实施下列程序。

[0268] 在不同的运行过程中六次进样 100ppm 14- 羟可待因酮标准工作液，检查系统以证实它符合上表 1 中试验号 1、2 和 3 所列的系统适应性试验规格。

[0269] 将 RTM 溶液注入 HPLC 系统并运行一次，以确认系统符合上表 1 中试验号 4 所列的系统适应性试验规格。

[0270] 将 10ppm 14- 羟可待因酮标准工作液注入 HPLC 系统并运行一次，以确认系统具有大于或等于 10 的信噪比 S/N，如上表 1 中试验号 5 的规格中所列。

[0271] 在系统通过了所有上述试验之后，实施下列 HPLC 程序。

[0272] 将 100ppm 14- 羟可待因酮标准工作液和 10ppm 14- 羟可待因酮标准工作液分别各自注入。两种标准工作液被用于量化样品。设置和积分参数在下表 2 中列出。

[0273] 表 2

[0274]

积分设置	参数
最小面积	0
最小高度	0
阈值	2
峰宽	90.00
禁止积分：0.01-20 分钟	消除溶剂前沿

[0275] 100ppm 14- 羟可待因酮标准工作液和羟可待酮样品溶液的典型 HPLC 色谱分别在图 4 和图 5 中示出。14- 羟可待因酮和其它相关物质的保留时间在下表 3 中列出。

[0276] 表 3

[0277]

ID 峰	相对于羟可待酮的相对保留时间 (RRT)
羟可待酮-N-氧化物 (ONO)	0.16
去甲羟可待酮	0.31

羟吗啡酮	0.45
7,8-二氢-8,14-二羟可待因酮 (DDC)	0.58
14-羟可待因	0.73
14-羟可待因酮	0.79
6- α -Oxycodol	0.96
氢可酮	0.95
羟可待酮	1.0
蒂巴因	1.89

[0278] 利用上面获得的结果来进行下列计算。

[0279] 利用软件 **Millennium®**, 如下输入参数：

[0280] 在样品系列中, 两种工作标准物的标准浓度 (10ppm 和 100ppm) 计算如下：

[0281]

$$100 \text{ PPM 标准浓度} = \frac{\text{纯度修正的 } W_{std}}{250} \times 0.05$$

[0282]

$$10 \text{ PPM 标准浓度} = \frac{\text{纯度修正的 } W_{std}}{250} \times 0.005$$

[0283] 其中 W_{std} 是标准物重量。

[0284] 再输入下列参数：

[0285] 样品重量 = 以 mg 计的样品的重量

[0286] 稀释 = 5ml (样品稀释)

[0287] Label claim = 0.0001 (将结果转换为 PPM)。

[0288] 可以从利用两个标准物 (100PPM 和 10PPM) 的线性标准曲线以及下文计算中所用的等式来确定羟可待酮样品中 14-羟可待因酮 (缩写为 OHC) 的量。

$$[0289] \text{ PPM of 14OHC} = \frac{A_{sam} - Y_{intercept}}{Slope} \times \frac{D}{W_{sam}} \times 1000000$$

[0290] 其中：

[0291] A_{sam} = 14OHC 的峰面积

[0292] $Y_{intercept}$ = 利用两个标准物的线性回归曲线的截距

[0293] Slope = 利用两个标准物的线性回归曲线的斜率

[0294] $D = 5.0$ (样品稀释因子)

[0295] W_{sam} = 以 mg 计的样品重量

[0296] 1000000 = 将结果转换为 PPM 的转换系数

[0297] 实施例 5

[0298] 在 250mL Parr 反应瓶中将 3.0g 含有 154ppm 14-羟可待因酮的羟可待酮盐酸盐溶于 20mL 水中, 以提供澄清溶液。将 50% 水润湿的 0.05g 5% Pd/C 催化剂 (JohnsonMatthey 87L 型) 和 1mL 甲酸加入该溶液中。将该混合物置于没有氢进料的惰性气氛中, 然后加热到 45°C - 50°C。在摇晃 2 小时之后, 检查样品 14-羟可待因酮的消失。通过上文实施例 4 中所描述的 HPLC 法, 表明样品没有 14-羟可待因酮。

[0299] 然后在 0.2 μ m PTFE 膜上抽滤该溶液以去除催化剂。从约 18mL 的滤出液中取出

2mL 的试样量。将 2.0mL 异丙醇加入该溶液中以获得澄清溶液,接着加入 4.0mL 乙酸乙酯。搅拌该溶液,冷却并保持在 0-5℃ 20 小时,以提供盐酸羟可待酮晶体。通过抽滤来分离结晶固体。在烘箱中在 50℃ 以及 10mmHg 下干燥该湿润固体。干燥的固体重量为 0.12g。

[0300] 利用上文实施例 4 中 HPLC 法的分析表明,约 11ppm 的 14-羟可待因酮存在于羟可待酮盐酸盐组合物中。在另一个滤出液的 2mL 试样量中,将 16-18mL 的异丙醇加入到浓盐酸羟可待酮溶液中,接着结晶并干燥。该程序产生了含有约 6.8ppm 的 14-羟可待因酮的羟可待酮盐酸盐。

[0301] 实施例 6

[0302] 分析样品以测定 14-羟可待因酮和可待因酮

[0303] 通过下列作为替代的方法来分析实施例 1-3 的产物,以测定存在的可待因酮和 14-羟可待因酮的量。该方法采用温度保持为 40℃ 的 Waters Symmetry C₁₈ 柱以及利用磷酸钠缓冲液、十二烷基硫酸钠 (SDS)、乙腈 (ACN) 和甲醇 (MeOH) 的流动相等度洗脱。

[0304] 使用的试剂如下:

[0305] 1. HPLC 级水或等同物;

[0306] 2. 磷酸,85%,HPLC 试剂级,或等同物;

[0307] 3. 磷酸二氢钠,一水合物,酶级 (Enzyme grade),或等同物;

[0308] 4. 十二烷基硫酸钠 (99%+),超纯、Fluka,或等同物;

[0309] 5. HPLC 级乙腈,或等同物;

[0310] 6. HPLC 级甲醇,或等同物;

[0311] 7. ACS 试剂级氢氧化钠,或等同物;

[0312] 8. 具有低 ABUK 的盐酸羟可待酮,用作标准制剂中基体的一部分;

[0313] 9. 来自 Rhodes Technologies 的可待因酮基准物质,或等同物;

[0314] 10. 来自 Albany Molecular Research 的 14-羟可待因酮基准物质,或等同物。

[0315] 使用的设备如下:

[0316] A. HPLC 系统

[0317] 为了分析,使用具有双波长检测器的 HPLC 系统,该系统能够在下列条件下操作:等度条件,0.7mL/min 的流速,220nm 下的 UV 检测以及 40℃ 的柱温。

[0318] B. 流动相过滤系统

[0319] 为了分析,使用具有尼龙膜过滤器 (0.45 μm) 的 HPLC 真空过滤装置。

[0320] 溶液

[0321] i. 50% 的氢氧化钠溶液 (w/v)

[0322] 称重 50g 氢氧化钠小丸并转移到 100mL 容量瓶中。然后加入 60mL 水并超声处理直到小丸完全溶解。用水将小丸稀释到刻度并良好混合。(也可以使用市售的 50% w/v NaOH 溶液)

[0323] ii. 磷酸溶液 I (~ 8.5% H₃PO₄)

[0324] 将 10mL 浓磷酸 (85%) 转移到含有约 50mL 水的 100mL 容量瓶中。用水稀释到刻度然后混合。

[0325] iii. 磷酸溶液 II (~ 8.5% H₃PO₄)

[0326] 将 10mL 85% 磷酸移取到 1000mL 容量瓶中,用水稀释到刻度然后充分混合。这是

样品和标准制剂的稀释剂。

[0327] iv. 流动相

[0328] 称取 $3.45\text{g} \pm 0.1\text{g}$ 的磷酸二氢钠一水合物并放入 1L 烧杯中。加入 1000mL 的水然后用磁力搅拌器搅拌直到溶解。加入 $5.41\text{g} \pm 0.1\text{g}$ 的磷酸二氢钠一水合物并良好混合直到溶解。利用 $0.45\text{ }\mu\text{m}$ 尼龙膜过滤器来真空过滤该溶液。例如由 50% NaOH 溶液将该溶液的 pH 调整为 7.50 ± 0.05 的最终 pH。

[0329] 然后将 722.5ml 上述溶液与 157.5mL 的乙腈混合,然后将 120mL 的甲醇加入该溶液并良好混合。用 $\sim 8.5\%$ 磷酸溶液将最终 pH 调整为 7.80 ± 0.01 。超声处理流动相约 5 分钟以去除溶解的空气。

[0330] i. 相对于干燥样品计算制备标准溶液

[0331] A. 可待因酮 /14- 羟可待因酮储备液 I

[0332] 分别称取 $25 \pm 1\text{mg}$ 的可待因酮以及 14- 羟可待因酮基准物质并转移到 100mL 容量瓶中,用 $\sim 0.85\%$ 磷酸溶液 II 稀释到刻度并溶解。

[0333] ii. 100ppm 储备标准物 II

[0334] 将 1ml 的储备液 I 移取到 50-mL 容量瓶中,用 $\sim 0.85\%$ 磷酸溶液 II 稀释到刻度并混合。

[0335] iii. 10ppm 工作标准物 III

[0336] 称取 $500 \pm 5\text{mg}$ 的羟可待酮低 ABUG 物质并放入 10ml 的容量瓶中。移取 1ml 的储备标准物 II 并用 $\sim 0.85\%$ 磷酸溶液 II 稀释到刻度并混合。

[0337] iv. 未加料的羟可待酮溶液

[0338] 称取 $500 \pm 5\text{mg}$ 的羟可待酮低 ABUG 物质并放入 10-mL 的容量瓶中,用 $\sim 0.85\%$ 磷酸溶液 II 稀释到刻度并混合。(该溶液用于计算工作标准物中可待因酮以及 14- 羟可待因酮的残留量)。

[0339] E. 分离试验混合物 (RTM)

[0340] 将 1.0-mL 的可待因酮 /14- 羟可待因酮储备液 I 移取到 50mL 容量瓶中。利用微量吸管,移取 $100\text{ }\mu\text{L}$ 的无稀释剂羟可待酮溶液并用 $\sim 0.85\%$ 磷酸溶液 II 稀释。可待因酮、14- 羟可待因酮和羟可待酮的浓度为约 100ppm。

[0341] F. 样品制备

[0342] i. 50mg/mL 盐酸羟可待酮样品溶液

[0343] 对于实施例 1、2 和 3,均称重 $500 \pm 5\text{mg}$ 的盐酸羟可待酮两份,并放入单独的 10mL 容量瓶中。然后用 0.85% 磷酸溶液 II 将盐酸羟可待酮稀释到刻度并旋转以溶解样品。经进样将足量的该样品转移至 HPLC。

[0344] G. HPLC 条件

[0345] HPLC 条件如下：

[0346] 表 4HPLC 条件

[0347]

参数	条件
HPLC 柱	Symmetry C18, $3.0 \times 150\text{mm}$, $3.5\text{ }\mu\text{m}$ 粒径
流动相	18mM 磷酸盐 /13mM SDS pH = 7.50 : ACN : MeOH (72.25 : 15.75 : 12.0) pH = 7.80 ± 0.01
流速*	0.7mL/min

柱温	40℃
检测	220nm
进样体积	5 μ l
运行时间	50 分钟

[0348] *可以调整参数以达到保留时间。

[0349] H. 系统适应性

[0350] 进样一次 (5 μ l) 空白溶液 (~ 0.85% 磷酸溶液 II), 然后进样一次 RTM, 以测定在空白溶液中是否有干扰峰。进样 6 次工作标准物 III。然后测试系统适应性进样, 以证实它们符合表 2 中所示的系统适应性标准。

[0351] 表 5 系统适应性标准

[0352]

参数	接受标准
可待因酮和 14- 羟可待因酮之间的分离	NLT 8
14- 羟可待因酮和羟可待因酮之间的分离	NLT 2
羟可待因酮的拖尾因子	0.7-2.0
可待因酮基于羟可待因酮的相对保留时间	约 0.44
14- 羟可待因酮基于羟可待因酮的相对保留时间	约 0.85
可待因酮和 14- 羟可待因酮的 6 次系统适应性进样的 % RSD	NMT 20%

[0353] [0353] 预期的保留时间如下：

[0354] 成分 预期保留时间

[0355] 可待因酮 14 $\pm$ 2min

[0356] 14- 羟可待因酮 27 $\pm$ 4min

[0357] 羟可待因酮 32 $\pm$ 6min

[0358] I. 进样程序

[0359] 一旦柱平衡时, 根据表 3 的下列次序将样品和标准溶液注入：

[0360] 表 6

[0361]

空白 (稀释剂)	1 次进样
分离溶液	1 次进样
工作标准物 III	6 次进样用于 RSD, 最后 2 次用于校准
空白 (稀释剂)	2 次进样
未加料的羟可待因酮溶液	2 次进样
样品 1Prep#1	2 次进样
工作标准物 III	2 次进样
样品 1Prep#2	2 次进样
样品 2Prep#1	2 次进样
样品 2Prep#2	2 次进样
工作标准物 III	2 次进样
样品 3Prep#1	2 次进样
样品 3Prep#2	2 次进样
工作标准物 III	2 次进样

[0362] 利用如上所述的相对保留时间来鉴定可待因酮和 14- 羟可待因酮峰。

[0363] 结论

[0364] 测量并记录可待因酮和 14- 羟可待因酮的响应。利用下列等式来计算可待因酮和 14- 羟可待因酮的含量：

$$[0365] \quad \text{ppm} = \frac{Rs \times Wstd}{Rstd \times Ws} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{1,000,000}{1}$$

$$[0366] \quad \text{ppm} = \frac{Rs \times Wstd \times 200}{Rstd \times Ws}$$

[0367] 其中：

[0368] ppm = 盐酸羟可待酮中百万分之一的可待因酮或 14- 羟可待因酮

[0369] Rs = 样品溶液中可待因酮或 14- 羟可待因酮的响应

[0370] Rstd = 标准溶液中可待因酮或 14- 羟可待因酮的响应减去未加料标准物的响应

[0371] Wstd = 标准物重量, 纯度校正, mg

[0372] Ws = 样品重量, mg

[0373] 1000000 = ppm 转换系数

[0374] 可待因酮 / 14- 羟可待因酮 % = ppm / 10000

[0375] 对于实施例 1, 利用实施例 6 的程序得到了 < 5ppm 的可待因酮和 8ppm 的 14- 羟可待因酮。

[0376] 对于实施例 2, 利用实施例 6 的程序得到了 < 5ppm 的可待因酮和 < 5ppm 的 14- 羟可待因酮。

[0377] 对于实施例 3, 利用实施例 6 的程序得到了 < 5ppm 的可待因酮和 10ppm 的 14- 羟可待因酮。

[0378] 对本领域技术人员而言, 本发明的许多其它变化方案是显而易见的并且落入本发明所附权利要求的范围之内。

[0379] 以下对应母案权利要求的技术方案：

[0380] 1. 一种制备含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括在适当溶剂中氢化含有至少 100ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物, 以产生含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的羟可待酮组合物。

[0381] 2. 技术方案 1 的方法, 其中所述氢化利用氢供体和催化剂进行。

[0382] 3. 技术方案 1 的方法, 其中所述氢化在回流下进行。

[0383] 4. 技术方案 1 的方法, 其中溶剂是醇。

[0384] 5. 技术方案 4 的方法, 其中醇选自甲醇、乙醇和异丙醇。

[0385] 6. 技术方案 1 的方法, 还包括从溶剂中回收含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0386] 7. 技术方案 6 的方法, 其中回收步骤包括从溶剂中使含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物结晶并过滤结晶组合物。

[0387] 8. 技术方案 6 的方法, 包括进一步氢化含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0388] 9. 技术方案 6 的方法, 其中盐酸羟可待酮组合物含有小于 15ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0389] 10. 技术方案 2 的方法, 其中氢化利用氢供体来进行。

[0390] 11. 技术方案 10 的方法, 其中氢化还利用催化剂来进行。

[0391] 12. 技术方案 10 的方法, 其中氢供体选自氢气、甲酸、二氢吡啶、环己烯、硼氢化

钠、四氢喹啉、2,5- 二氢呋喃、磷酸及其组合。

[0392] 13. 一种制备含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括在溶剂中在一定条件下使盐酸与羟可待酮游离碱组合物反应, 以形成含有小于 25ppm14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮。

[0393] 14. 技术方案 13 的方法, 其中盐酸羟可待酮含有小于 15ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0394] 15. 技术方案 13 的方法, 其中相对于羟可待酮游离碱组合物, 盐酸存在的量大于 1 摩尔当量。

[0395] 16. 技术方案 13 的方法, 其中盐酸存在的量大于约 1.2 摩尔当量。

[0396] 17. 技术方案 13 的方法, 其中盐酸存在的量大于约 1.5 摩尔当量。

[0397] 18. 技术方案 13 的方法, 还包括利用碱性试剂增加溶液的 pH。

[0398] 19. 技术方案 18 的方法, 其中溶液 pH 小于 1.0 并且调整为约 1.5- 约 2.0 的 pH。

[0399] 20. 技术方案 18 的方法, 其中碱性试剂是氢氧化钠。

[0400] 21. 技术方案 1 的方法, 其中氢化产生含有小于 15ppm 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0401] 22. 技术方案 1 的方法, 其中氢化产生含有小于 10ppm 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0402] 23. 技术方案 1 的方法, 其中氢化产生含有小于 5ppm 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0403] 24. 技术方案 13 的方法, 其中盐酸羟可待酮组合物含有约 15ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0404] 25. 技术方案 13 的方法, 其中盐酸羟可待酮组合物含有小于 10ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0405] 26. 技术方案 13 的方法, 其中盐酸羟可待酮组合物含有约 5ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0406] 27. 技术方案 1 的方法, 其中氢化产生含有 15ppm-25ppm 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮组合物, 还包括附加的氢化以产生含有小于 10ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0407] 28. 技术方案 1 的方法, 其中氢化产生含有 10ppm-25ppm 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮组合物, 还包括附加的氢化以产生含有小于 5ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0408] 29. 技术方案 13 的方法, 其中氢化产生含有 15ppm-25ppm 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮组合物, 还包括附加的氢化以产生含有小于 10ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0409] 30. 技术方案 13 的方法, 其中氢化产生含有 10ppm-25ppm 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮组合物, 还包括附加的氢化以产生含有小于 5ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0410] 31. 技术方案 13 的方法, 其中氢化产生含有 10ppm-25ppm 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮组合物, 还包括附加的氢化以产生含有小于 5ppm 量的 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

可待酮组合物。

[0411] 32. 技术方案 1 的方法,其中氢化步骤在没有氢气进料的情况下进行。

[0412] 33. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在适当溶剂中使含有一定量 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物与盐酸反应,以促进 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮脱水成为 14- 羟可待因酮,从而形成含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物,所述盐酸与羟可待酮碱组合物相比其量大于 1.0 摩尔当量;所述反应步骤在还原条件下进行以促进 14- 羟可待因酮转化为羟可待酮。

[0413] 34. 技术方案 33 的方法,还包括回收含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0414] 35. 技术方案 33 的方法,其中回收步骤包括从溶剂中使含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的羟可待酮组合物结晶并过滤结晶组合物。

[0415] 36. 技术方案 33 的方法,包括利用碱性试剂增加溶液的 pH。

[0416] 37. 技术方案 33 的方法,其中溶液 pH 小于 1.0 并且调整为约 1.5- 约 2.0 的 pH。

[0417] 38. 技术方案 33 的方法,包括氢化所产生的含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0418] 39. 技术方案 38 的方法,其中在氢化步骤期间不利用酸调整 pH。

[0419] 40. 技术方案 38 的方法,其中 pH 大于 2。

[0420] 41. 一种制备含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括利用盐酸滴定含有 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物,以减少过量盐酸的量并在形成含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物期间使得 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮脱水形成 14- 羟可待因酮最小化。

[0421] 42. 技术方案 33 和 41 的方法,其中盐酸羟可待酮组合物含有小于 15ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0422] 43. 技术方案 33 和 41 的方法,其中盐酸羟可待酮组合物含有小于 10ppm 的 14- 羟可待因酮水平。

[0423] 44. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括在适当溶剂中使羟可待酮碱组合物与相比于羟可待酮碱组合物大于 1.0 摩尔当量的盐酸反应以形成含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物,所述反应步骤在还原条件下进行。

[0424] 45. 一种制备含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括氢化 14- 羟可待因酮组合物以获得羟可待酮游离碱组合物;

[0425] 将羟可待酮游离碱组合物转化为盐酸羟可待酮;和

[0426] 氢化盐酸羟可待酮以获得含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的羟可待酮组合物。

[0427] 46. 一种制备含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括氢化 14- 羟可待因酮组合物以获得羟可待酮游离碱组合物;

[0428] 将羟可待酮游离碱组合物转化为盐酸羟可待酮;

[0429] 分离盐酸羟可待酮;和

[0430] 氢化盐酸羟可待酮以获得含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的羟可待酮组合物。

[0431] 47. 一种制备含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括

[0432] 氧化蒂巴因组合物以形成 14- 羟可待因酮组合物, 所述氧化在适当的 pH 下进行以最小化或消除在所述 14- 羟可待因酮组合物中 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮的产生;

[0433] 氢化所述 14- 羟可待因酮组合物以形成羟可待酮碱组合物; 和

[0434] 将羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0435] 48. 一种制备 14- 羟可待因酮的方法, 包括

[0436] 氧化蒂巴因组合物以形成 14- 羟可待因酮组合物, 所述氧化在适当的 pH 下进行以最小化或消除在所述 14- 羟可待因酮组合物中 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮的产生。

[0437] 49. 一种制备盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括

[0438] 使羟可待酮碱组合物与 pH 比盐酸更高的酸反应以形成羟可待酮的相应酸加成盐, 和

[0439] 使所述羟可待酮的酸加成盐转化为盐酸羟可待酮。

[0440] 50. 技术方案 49 的方法, 其中所述盐酸羟可待酮组合物含有小于 25ppm 的 14- 羟可待因酮。

[0441] 51. 技术方案 49 的方法, 其中所述酸选自酒石酸、草酸、富马酸、磷酸、硫酸及其混合物。

[0442] 52. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括

[0443] 使含有一定量 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物接触与羟可待酮碱相比优先去除 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮的物质; 和

[0444] 将所述羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0445] 53. 技术方案 52 的方法, 其中所述物质是凝胶。

[0446] 54. 技术方案 52 的方法, 其中所述接触包括使包含所述羟可待酮碱组合物的溶液通过所述物质。

[0447] 55. 技术方案 53 的方法, 其中所述接触包括利用所述羟可待酮碱组合物和所述凝胶形成浆料。

[0448] 56. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括

[0449] 使含有一定量 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物进行色谱分离, 与羟可待酮碱相比优先去除 8, 14- 二羟基 -7, 8- 二氢可待因酮; 和

[0450] 将所述羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0451] 57. 技术方案 56 的方法, 其中所述色谱分离是模拟移动床。

[0452] 58. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法, 包括

[0453] 使含有一定量 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物接触与盐酸羟可待酮相比

优先去除 14- 羟可待因酮的物质 ;和

[0454] 回收含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0455] 59. 技术方案 58 的方法,其中所述物质是凝胶。

[0456] 60. 技术方案 58 的方法,其中所述接触包括使包含所述盐酸羟可待酮组合物的溶液 通过所述物质。

[0457] 61. 技术方案 59 的方法,其中所述接触包括利用所述盐酸羟可待酮组合物和所述凝胶形成浆料。

[0458] 62. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括

[0459] 使含有一定量 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物进行色谱分离,与盐酸羟可待酮相比优先去除 14- 羟可待因酮 ;和

[0460] 回收含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0461] 63. 技术方案 62 的方法,其中所述色谱分离是模拟移动床。

[0462] 64. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括

[0463] 在适当溶剂中使含有一定量 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物与硼化聚苯乙烯树脂反应 ;和

[0464] 将所述羟可待酮碱组合物转化为含有小于 25ppm 14- 羟可待因酮的盐酸羟可待酮组合物。

[0465] 65. 一种制备盐酸羟可待酮组合物的方法,包括

[0466] 在适当溶剂中使羟可待酮碱组合物与硼化聚苯乙烯树脂反应 ;和

[0467] 将所述羟可待酮碱组合物转化为盐酸羟可待酮组合物。

[0468] 66. 技术方案 64-65 的方法,其中所述反应在低于约 20℃ 的温度下进行。

[0469] 67. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括

[0470] 在溶剂中将盐酸与含有一定量 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;和

[0471] 喷雾干燥所述溶液以产生含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

[0472] 68. 一种制备含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物的方法,包括

[0473] 在溶剂中将盐酸与含有一定量 8,14- 二羟基 -7,8- 二氢可待因酮的羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;和

[0474] 冻干所述溶液以产生含有小于 25ppm 量的 14- 羟可待因酮水平的盐酸羟可待酮组合物。

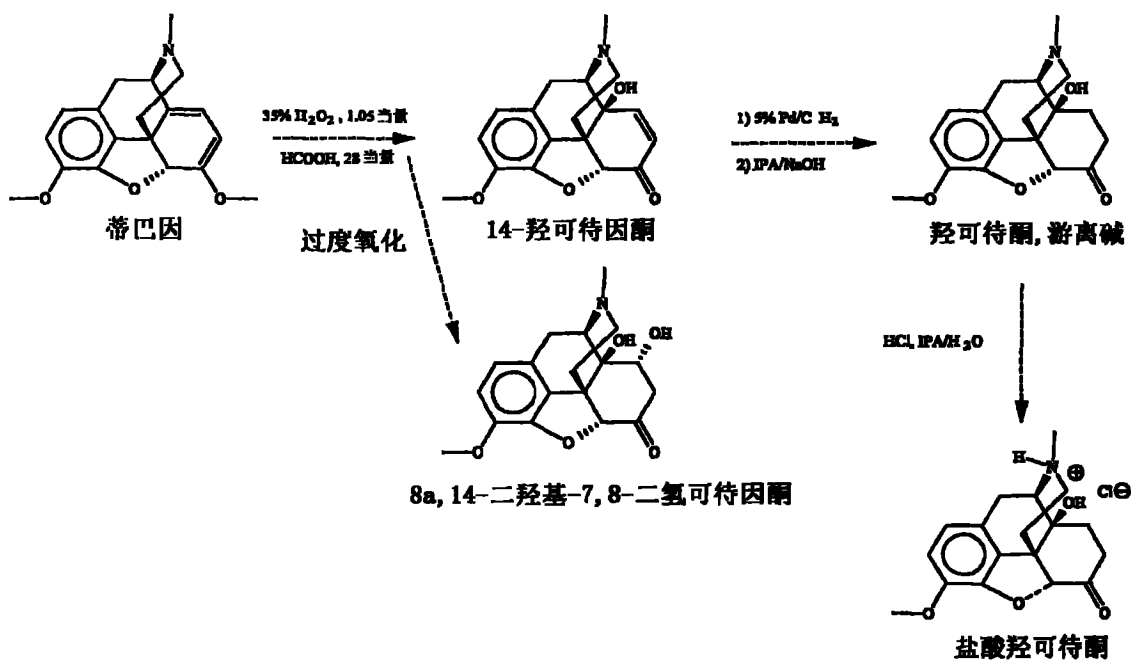
[0475] 69. 一种制备盐酸羟可待酮组合物的方法,包括

[0476] 在溶剂中将盐酸与羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;和

[0477] 喷雾干燥所述溶液以产生盐酸羟可待酮。

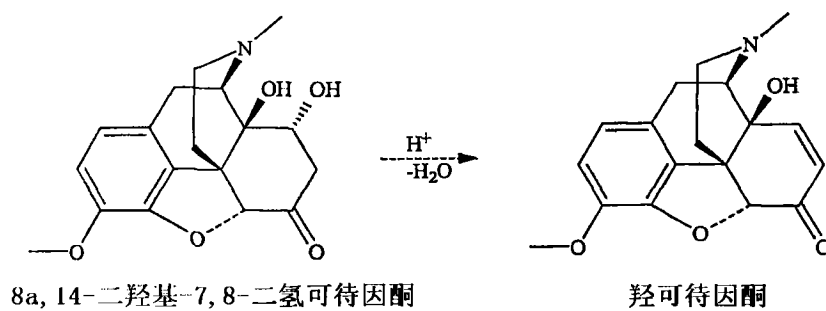
[0478] 70. 一种制备盐酸羟可待酮组合物的方法,包括

- [0479] 在溶剂中将盐酸与羟可待酮碱组合物混合以形成溶液 ;和
- [0480] 冻干所述溶液以产生盐酸羟可待酮。



用于从蒂巴因生产盐酸羟可待酮的方法的反应图解

图 1



8α, 14-二羟基-7,8-二氢可待因酮的脱水

图 2

RTM溶液的典型HPLC色谱图

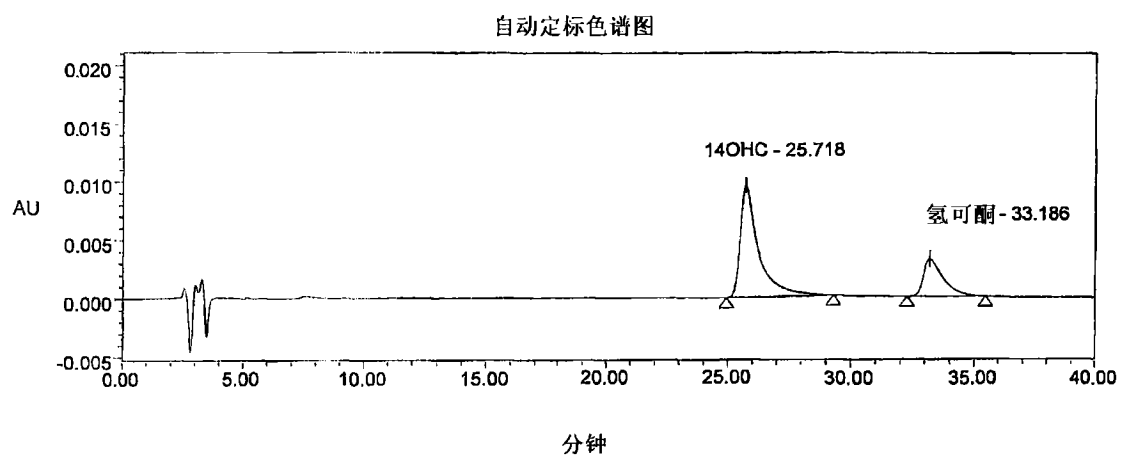


图 3

100PPM 14OHC标准工作液的典型HPLC色谱图

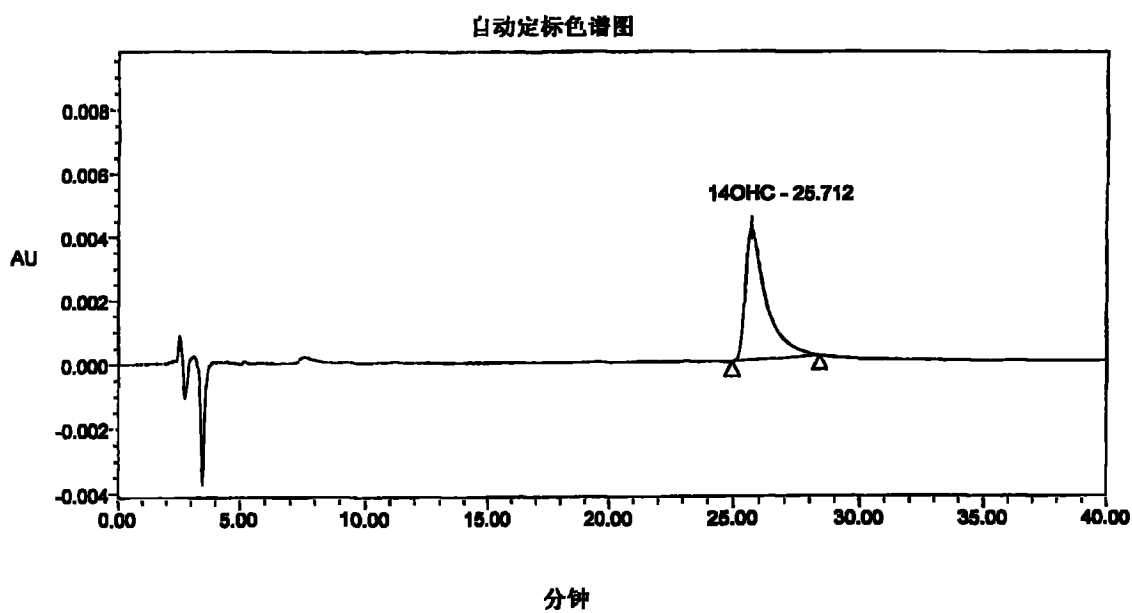


图 4

含有羟可待酮API的样品溶液的典型HPLC色谱图

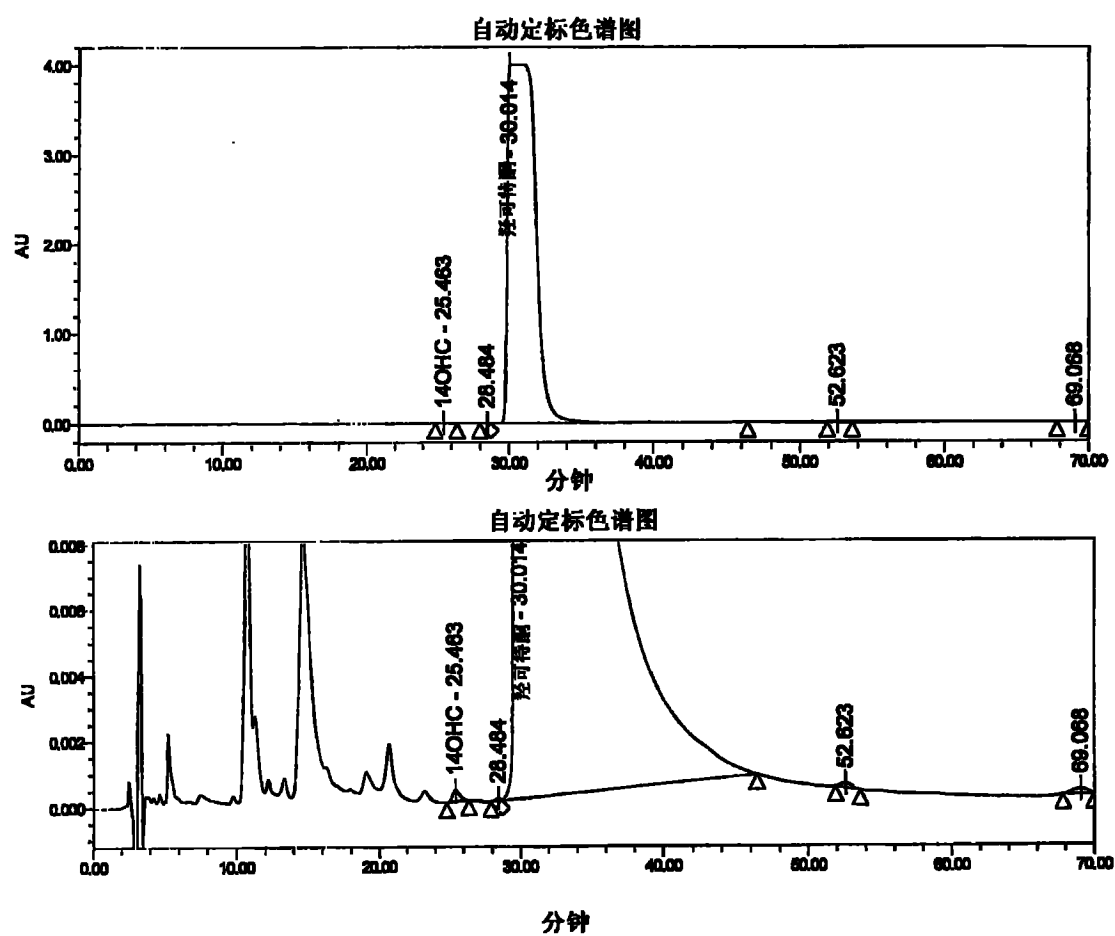


图 5