



</

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **옥시코돈 및 다른 조성물에서 오염물질인 마이클 수용체 수준을 감소시키는 방법**

(57) 요약

본 발명은, 마이클 수용체 및 결과되는 티올-마이클 부가물을 제거하기 충분한 조건 하에 조성물을 티올-함유 화합물로 처리하는, 특정 조성물로부터 마이클 수용체를 제거하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 특정 구현에는 마이클 수용체 및/또는 마이클 수용체 전구체의 정량 및/또는 제거를 가능하게 한다.

명세서

청구범위

청구항 1

단일의 티올-마이클 부가물 또는 그의 염이 25 ppm을 초과하는 양으로 존재하지 않는 생성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 마이클 수용체 및 결과되는 티올-마이클 부가물을 제거하기 충분한 조건 하에 조성물을 티올-함유 화합물로 처리하는, 특정 조성물로부터 마이클 수용체를 제거하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 약제학적 물질, 식품 또는 생물에 의해 흡수되는 다른 조성물에서 오염물질로 마이클 수용체가 존재하는 것은, 마이클 수용체가 친핵성 세포 구성성분과 세포독성의 반응을 진행할 수 있기 때문에 일반적으로 바람직하지 않다. 특히 우려되는 것은 마이클 수용체와 핵산 친핵체와의 강력한 유전독성의 반응이다 (예, Chem. Res. Toxicol. 2004, 17, 827-838; Chem. Res. Toxicol. 1991, 4, 50-7; Environmental Health Perspectives 1990, 88, 99-106).

[0003] 흥미롭게도, 동물은 흡수되거나 대사에 의해 생성된 마이클 수용체를 비활성화하는 방어 체계를 갖는다. 그러한 비활성화 체계의 하나는 마이클 수용체와 내생의 세포 친핵체인 환원된 글루타티온이 반응하여 글루타티온 부가물을 형성하는 것을 수반한다 (개관을 위해, Advances in Enzyme Regulation 1993, 33, 281-296을 참조). 최근의 연구(Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2849-2855, Chem. Commun. 2005, 886-888)는 상기 반응이 가역적임을 지적한다. 따라서, 마이클 수용체의 유전독성 및 발암 가능성은 상기 마이클 수용체가 글루타티온과 완전한 반응을 진행하는 데 실패하거나 티올 부가의 가역성을 반영할 수 있다. 결과적으로, 의약 또는 생물에 투여할 다른 제품에 존재하는 마이클 수용체 오염물질(또는 마이클 수용체 전구체)의 양을 최소화하는 것이 중요하다.

[0004] 발명의 명칭이 "25 PPM 미만의 14-히드록시코데인온을 갖는 옥시코돈 히드로클로라이드의 제조 방법"인 최근 반포된 특허 출원(20050222188 A1)은, 오염물질인 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 히드로클로라이드 조성물을 산성 용액에서 수소화하는 것을 수반하는, 진통제 조성물 옥시코돈로부터 마이클 수용체 14-히드록시코데인온의 제거 방법을 기재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 20050222188A1(및 다른 문헌)에 기재된 것들과 같은 기술이 마이클 수용체 오염물질의 제거 및 검출을 위해 존재하지만, 기술적 개량이 생물에 의해 소비되는 의약 및 다른 조성물의 안전성을 증가시킬 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 발명의 요약

[0007] 하나의 국면에서 본 발명은 첨부된 청구항에 언급된 것과 같은 방법을 포함한다.

[0008] 본 발명은 마이클 수용체 및 티올-마이클 부가물을 제거하기 충분한 조건 하에 조성물을 티올-함유 화합물로 처리하는, 의약 또는 생물에 의해 흡수될 수 있는 성분을 함유하는 다른 조성물 또는 생물에 의해 흡수되도록 의도된 성분과 접촉하게 될 조성물로부터 마이클 수용체 및/또는 그의 전구체를 제거하는 방법에 관한 것이다. 이하의 명세서에서는 하나의 방법을 언급하고 있지만, 여기에 기재된 방법 중 임의의 것이 적용될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0009] 하나의 국면에서 본 발명은 일련의 방법을 제공한다. 하나의 방법은, 적어도 1종의 마이클 수용체, 및/또는 티올-함유 화합물을 적어도 1종의 마이클 수용체에 첨가함으로써 형성될 수 있는 티올-마이클 부가물의 적어도 일부를 제거하기 충분한 조건 하에, 다음 조성물: 생물에 의해 흡수될 수 있는 조성물; 생물과 접촉할 수 있는 조

성물; 또는 생물에 의해 흡수되기 적합한 물질과 접촉할 수 있는 조성물을 티올-함유 화합물로 처리하는 것을 포함하는, 상기 조성물 중의 하나 또는 임의의 조합으로부터 적어도 1종의 마이클 수용체를 제거하는 것을 수반한다.

[0010] 본 발명의 또 하나의 방법은 적어도 1종의 마이클 수용체와 반응하기 충분한 조건 하에, 다음 조성물: 생물에 의해 흡수될 수 있는 조성물; 생물과 접촉할 수 있는 조성물; 또는 생물에 의해 흡수되기 적합한 물질과 접촉할 수 있는 조성물을 적합한 용해성 티올-함유 화합물로 처리하고, 수득되는 티올-마이클 부가물 및 반응하지 않은 티올-함유 화합물을 상기 조성물로부터 제거하는 것을 포함하고, 상기 티올-함유 화합물은 상기 처리하고자 하는 조성물로부터 제거될 수 있는 용해성 티올-마이클 부가물을 형성하는 그의 능력으로 선택되며, 바람직하다면 상기 처리하고자 하는 조성물의 마이클 수용체 함량의 결정이 가능하도록 정량되는, 상기 조성물 중의 하나 또는 임의의 조합으로부터 적어도 1종의 마이클 수용체를 제거하는 것을 수반한다.

[0011] 본 발명의 방법에서, 처리하고자 하는 조성물은 고체 지지체 상에 고정된 적합한 티올로 처리될 수 있다. 처리하고자 하는 조성물은 다음의 조성물: 옥시코돈; 히드로코돈; 옥시모르폰; 히드로모르폰; 날록손; 날트렉손 또는 이들의 허용되는 염; 이들의 관련된 알칼로이드 또는 허용되는 염 중의 1종 또는 임의의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0012] 본 발명의 방법은 단일의 마이클 수용체 또는 그의 염이 5 ppm을 초과하거나 10 또는 25 ppm을 초과하는 양으로 존재하지 않는 생성물을 제조하는 것을 포함할 수 있다.

[0013] 단일의 티올-마이클 부가물 또는 그의 염이 25 ppm을 초과하는 양으로 존재하지 않는 생성물이 제조될 수 있다. 14-히드록시코데인은 또는 그의 염을 함유하는 옥시코돈 또는 그의 허용되는 염을 25 ppm 미만, 10 ppm 미만, 5 ppm 미만 또는 1 ppm 미만의 양으로 함유하는 생성물이 제조될 수 있다.

[0014] 14-히드록시코데인은 또는 그의 염을 1 ppm 미만의 양으로 함유하는 옥시코돈 또는 그의 허용되는 염을 함유하는 생성물이 제조될 수 있다. 7,8-데히드로날트렉손 또는 그의 염을 25 ppm 미만, 10 ppm 미만, 5 ppm 미만, 또는 1 ppm 미만의 양으로 함유하는 날트렉손 또는 그의 허용되는 염을 함유하는 생성물이 제조될 수 있다.

[0015] 본 발명의 방법은 또한 티올-마이클 부가물의 양을 측정하고 조성물의 마이클 수용체 함량에 대하여 관련시키며, 임의의 1종의 마이클 수용체 오염물질의 양의 정량 한계가 10 ppm 미만이거나, 임의의 1종의 마이클 수용체 오염물질의 양의 정량 한계가 0.001 내지 10 ppm의 범위인, 적어도 1종의 마이클 수용체를 정량하는 것을 수반할 수 있다.

[0016] 본 발명의 방법은, 티올-마이클 부가물의 양을 측정하고 상기 조성물의 마이클 수용체 함량에 대하여 관련시키며, 임의의 1종의 마이클 수용체 오염물질의 양의 정량 한계가 10 ppm 이하, 또는 1 ppm 이하, 또는 0.001 내지 10 ppm의 범위인, 다음 조성물: 옥시코돈; 히드로코돈; 옥시모르폰; 히드로모르폰; 날록손; 날트렉손 또는 이들의 허용되는 염 중의 1종 또는 임의의 조합의 마이클 수용체 함량을 정량하는 것을 또한 수반할 수 있다.

[0017] 본 발명의 방법은 또한 14-히드록시코데인의 부가물의 양을 측정하고 조성물 중 14-히드록시코데인은 함량에 대하여 관련시키며, 14-히드록시코데인은 오염물질의 수준의 정량 한계가 10 ppm 이하, 또는 1 ppm 이하, 또는 0.001 내지 10 ppm의 범위 내인, 옥시코돈 또는 그의 허용되는 염의 14-히드록시코데인은 함량을 정량하는 것을 수반한다.

[0018] 본 발명의 방법에서, 처리하고자 하는 조성물은 pH의 증가에 따라 수용해도가 감소하는 유기 염기일 수 있고; 여기에서 상기 처리하고자 하는 조성물을 적합한 티올-함유 화합물의 수용액으로 적합한 pH 값에서 처리하여 (오염물질인 마이클 수용체와 함께) 용해성 티올-마이클 부가물을 형성하며; 처리하고자 하는 유기 염기는 그 후, pH를 적합한 값으로 올려 처리하고자 하는 조성물을 용해성 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물의 용액으로부터 침전시킴으로써, 상기 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물로부터 분리된다.

[0019] 본 발명의 방법에서, 처리하고자 하는 조성물은 pH의 감소에 따라 수용해도가 감소하는 유기 산일 수 있고; 여기에서 상기 처리하고자 하는 조성물을 적합한 티올-함유 화합물의 수용액으로 적합한 pH 값에서 처리하여 (오염물질인 마이클 수용체와 함께) 용해성 티올-마이클 부가물을 형성하며; 처리하고자 하는 유기 산을 그 후, pH를 적합한 값으로 낮추어 처리하고자 하는 조성물을 용해성 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물의 용액으로부터 침전시킴으로써, 상기 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물로부터 분리한다.

[0020] 본 발명의 방법에서, 처리하고자 하는 조성물을 물 및/또는 다른 용매를 이용하는 선택적 침전 및/또는 추출에 의해서, 및/또는 비제한적으로 이온-교환 수지, 및/또는 고정된 리간드화 금속 이온을 함유하는 다른 고체 지지

체, 및/또는 고정된 말레이미드, 및/또는 고정된 반응성 디설파이드, 및/또는 고정된 향체 및/또는 고정된 효소와 같은 매질 상에서의 선택적 흡수에 의해 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물로부터 분리할 수 있다.

[0021] 본 발명의 또 하나의 방법은 적어도 1종의 마이클 수용체 수화물을 마이클 수용체로 변환시킴으로써 적어도 1종의 마이클 수용체 수화물을 제거하기 충분한 조건 하에, 다음 조성물: 생물에 의해 흡수될 수 있는 조성물; 생물과 접촉할 수 있는 조성물; 또는 생물에 의해 흡수되기 적합한 물질과 접촉할 수 있는 조성물을 산 촉매로 처리한 다음; 상기 조성물로부터 반응하지 않은 티올-함유 화합물, 상기 조성물에 원래부터 존재하는 적어도 1종의 마이클 수용체; 및 적어도 1종의 마이클 수화물로부터 형성된 마이클 수용체를 제거하기 충분한 조건 하에 적합한 용해성 티올-함유 화합물로 상기 조성물을 처리하는 것을 포함하고; 상기 티올-함유 화합물은 상기 처리하고자 하는 조성물로부터 제거될 수 있는 용해성 티올-마이클 부가물(들)을 형성하는 그의 능력으로 선택되며, 바람직하다면 상기 처리하고자 하는 조성물의 마이클 수용체 수화물 함량 및 마이클 수용체 함량의 결정이 가능하도록 정량되는, 상기 조성물 중의 하나 또는 임의의 조합으로부터 적어도 1종의 마이클 수용체 및/또는 적어도 1종의 마이클 수용체 수화물을 제거하는 것을 수반한다. 본 발명의 상기 또는 다른 방법에서, 방법은 8-히드록시옥시코돈 또는 그의 염을 100 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만 또는 5 ppm 미만의 양으로 함유하는, 옥시코돈 또는 그의 허용되는 염을 함유하는 생성물을 제조하는 것을 수반할 수 있다. 본 발명의 상기 또는 다른 방법에서, 방법은 100 ppm 미만, 또는 10 ppm 미만 또는 5 ppm 미만이 양으로 8-히드록시나트렉손 또는 그의 염을 함유하는, 나트렉손 또는 그의 허용되는 염을 함유하는 생성물을 제조하는 것을 수반할 수 있다.

[0022] 본 발명은 또한, 여기에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있거나, 본 발명의 방법에 의해 제조될 수 있는 생성물과 실질적으로 유사하거나 동일한 생성물일 수 있는 일련의 생성물을 제공한다. 여기에 기재되었거나 여기에 기재된 방법으로부터 결과될 임의의 생성물이 본 발명의 범위 내에 있다.

[0023] 발명의 상세한 설명

[0024] 본 발명은, 조성물을 마이클 수용체 및 티올-마이클 부가물을 제거하기 충분한 조건 하에 티올-함유 화합물로 처리하는, 의약, 또는 생물에 의해 흡수될 수 있는 성분을 함유하는 조성물, 또는 생물에 의해 흡수되도록 의도된 성분과 접촉할 수 있는 다른 조성물로부터 마이클 수용체 및 그의 전구체를 제거하는 방법에 관한 것이다. 이하의 본문이 하나의 방법을 언급할 경우, 여기에 기재된 방법 중 임의의 것이 적용될 수 있음이 이해되어야 한다.

[0025] 여기에 사용된 정의들은 다음과 같다:

[0026] "마이클 수용체"는 비제한적으로 α, β -불포화 카르보닐 유도체 또는 α, β -불포화 니트릴과 같은 α, β -불포화 친전자체를 의미한다.

[0027] 마이클 수용체를 정의하는 맥락에서: "친전자체"는 전자쌍을 수용할 수 있는 것을 의미하고; " α, β -불포화 친전자체"는 α, β -불포화 카르보닐 유도체, α, β -불포화 니트릴, α, β -불포화 술폰 또는 비제한적으로 니트로기와 같은 강력한 전자 당김 기로 치환된 다른 비닐 유도체를 비제한적으로 포함하는 화합물 부류를 의미하며; " α, β -불포화 카르보닐 유도체"는 α, β -불포화 케톤, 퀴논 또는 그의 유도체, α, β -불포화 알데히드, 비제한적으로 에스테르, 아마이드, 치환된 아마이드 또는 말레이미드 또는 이들의 유도체와 같은 α, β -불포화 카르복실산 유도체를 비제한적으로 포함하는 화합물 부류를 의미한다.

[0028] "티올(들)" 또는 "티올-함유 화합물(들)"은, "티올 작용기화된" 등의 용어에서와 같이 그 사용의 문맥이 티올 잔기 또는 기를 나타내는 경우 외에는, 티올-함유 화합물(들)을 의미한다. 당업자는 "티올"이 황-함유 화합물, 일반적으로 황-함유 유기 화합물임을 알고 있다.

[0029] "티올-마이클 부가물"은 티올-함유 화합물을 마이클 수용체에 첨가한 결과로 형성된 티오에테르 또는 티오에테르의 혼합물을 의미한다.

[0030] "머캅토-티올-마이클 부가물"은 마이클 수용체가 과량의 디티올 또는 폴리티올(적어도 2 개의 티올 기를 함유하는 화합물)과 반응할 때 형성되는 머캅토-티오에테르 또는 머캅토-티오에테르의 혼합물을 의미한다.

[0031] "마이클 수용체 전구체"는 물질이 본 발명의 맥락에서 존재할 수 있는 환경과 조화되는 조건 하에 마이클 수용체로 변환될 수 있는 임의의 물질(티올-마이클 부가물 또는 마이클 수용체 수화물)을 의미한다. 예를 들면, 약제학적 또는 다른 치료적 제제의 맥락에서, 마이클 수용체 전구체는 약제학적 또는 치료적 조성물이, 대상에 투여 이전이건 이후건, 그 합성, 형성, 보관 및/또는 사용 도중 존재할 수 있는 조건의 결과 마이클 수용체로 변

환될 수 있는 물질이다. 마이클 수용체 수화물은 마이클 수용체 전구체의 한 예이다.

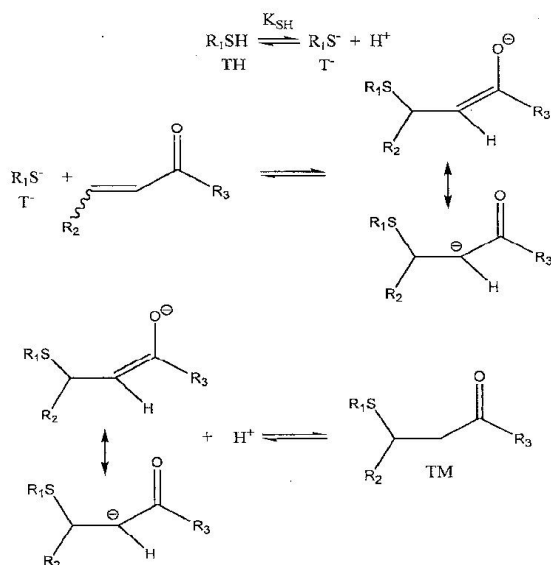
- [0032] "마이클 수용체 수화물"은 비제한적으로 α, β -히드록시케톤과 같은 α, β -불포화 친전자체에 대한 물의 부가 생성물을 의미한다.
- [0033] "처리된 조성물" 또는 "처리된 생성물"은 본 발명의 방법이 실시된 조성물을 의미한다.
- [0034] "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 의미한다.
- [0035] "PPM" 또는 "ppm"은 중량 기준 백만 분의 부를 의미한다.
- [0036] "허용되는 속도"는 경쟁적 가격의 처리된 생성물을 제조하는 데 필요한 제조 주기 시간과 조화되는 속도를 의미한다.
- [0037] "적합한 티올" 또는 "마이클 수용체 및/또는 전구체 제거에 적합한 티올"은 경쟁적 가격의 처리된 생성물의 제조를 가능하게 하기 위해 마이클 수용체 및 티올-마이클 부가물의 효율적인 제거를 가능하게 하는 티올-함유 화합물을 의미한다. 적합한 티올-함유 화합물을 선택하기 위한 고찰 및 방법이 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0038] 여기에 사용된 "제거하는", "제거하다", "제거된" 또는 "제거"는 적어도 1종의 마이클 수용체 및/또는 상응하는 티올-마이클 부가물, 및/또는 티올 함유 화합물의 양을 감소시키는 것, 또는 그 양의 감소에 관한다. 일련의 구현예에서, 상기 화학종은 5, 10, 20, 40, 60, 100, 500 또는 그 이상의 인자로 제거된다. 또 하나의 일련의 구현예에서, 제거는 조성물 중 상기 화학종의 존재, 농도 및/또는 양을 검출하기 충분한 양으로 상기 화학종을 제거하는 것을 수반한다.
- [0039] 여기에서 사용되는 "분리하는", "분리하다", "분리된" 또는 "분리"는 작업에 관계될 경우, 하나 이상의 조성물을 둘 이상의 부분으로 나누는 것에 관한 것이며, 여기에서 특정 성분은 하나의 부분에 풍부하고 다른 것은 다른 부분에 풍부하여, 특정 성분이 적어도 하나의 부분으로부터 실질적으로 완전히 배제된 상황을 포함한다. 예를 들면, 성분들이 두 상들(예, 두 비혼화성 액체 또는 고체 침전물 및 액체 상) 사이에 분포되어 분리될 경우, 하나 이상의 성분의 함량은 하나의 상에서 풍부하고 다른 것에서는 배제된다. 하나의 상에 풍부한 조성물이 다른 것에서는 더 낮은 수준으로 존재할 수도 있음이 이해되어야 한다.
- [0040] "생물에 의해 흡수될 수 있는 조성물"이란 식품, 약제학적 제품 등을 비제한적으로 포함하는 것으로 당업자에게 이해되는 어구이다.
- [0041] "생물에 의해 흡수되기 적합한 물질과 접촉할 수 있는 조성물"이란 약제학적 전달 장치, 식품 포장, 및 물질의 제조, 보관 또는 사용에 의해 생물에 의해 흡수되는 조성물과 일상적으로 접촉하거나 접촉할 수 있는 다른 조성물 및/또는 물질을 비제한적으로 포함하는 것으로 당업자에게 이해되는 어구이다.
- [0042] "핵산과 반응할 수 있는 마이클 수용체 또는 친전자체"는 역으로 핵산과 상호작용할 수 있는 화학종, 예를 들면 핵산 친핵체와 함께 잠재적으로 유전독성인 반응에 참여할 수 있는 화학종을 의미한다.
- [0043] 마이클 수용체가 유기 티올과 반응하여 티올-마이클 부가물을 형성하는 것은 잘 알려진 반응이다 (Chem. Commun. 2005, 669-671 및 거기 인용된 문헌). 상기 반응은 물 및 유기 용매에서 진행되는 것으로 나타났다. 산성 및 염기성 촉매의 양자가 티올-마이클 부가물 형성을 촉진하고 부반응을 최소화하기 위해 사용되었다.
- [0044] 티올-마이클 부가물 형성의 보고된 가역성(Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2849-2855; Chem. Commun. 2005, 886-888)은, 티올 시약을 이용하여 조성물로부터 마이클 수용체를 제거하여 마이클 수용체 수준이 20 이상의 인자만큼 저하된 생성물을 제조하는 것은 문제가 많을 것임을 시사한다.
- [0045] 그러나, 첨부된 실시예 및 청구항을 포함하는 본 발명의 기재는, 마이클 수용체 수준이 어떻게, 일부 구현예에서는 20-배 이상, 감소되어 여기에 기재된 100 ppm 미만 또는 다른 수준의 마이클 수용체 수준을 갖는 처리된 생성물을 제조하는지 보여주며; 더 나아가서, 첨부된 실시예 및 청구항을 포함하는 본 발명의 기재는 마이클 수용체 수준을 10 ppm 또는 여기에 기재된 다른 수준 또는 그 아래의 정량 한계로 어떻게 정량하는지를 보여준다.
- [0046] 간행된 문헌(Bioorg. Med. Chem. 1999 7, 2849-2855; Chem. Commun. 2005, 886-888)은 수용액에서 티올의 마이클 수용체에 대한 첨가 속도는, 티올레이트 음이온의 증가된 형성으로 인하여, pH가 증가함에 따라 증가함을 보여준다. 즉, 본 발명은 티올-마이클 부가물(TM)의 형성에 대한 관찰된 유사 1차 속도 상수 k_R 은 하기 수학적식에 의해 티올의 총 농도($[T]_t = [TH] + [T^-]$), 마이클 수용체 농도 $[M]$ 및 수소 이온 농도 $[H^+]$ 에 따라 변해야 함을

인식한다.

$$k_R = k_s \cdot [T]_t / (1 + [H^+] / K_{SH})$$

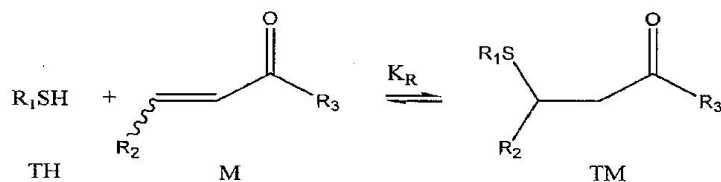
상기 식에서 k_s 는 티올레이트 음이온(T^-)과 마이클 수용체(M)의 반응에 대한 속도 상수이고, K_{SH} 는 티올(TH)에 대한 산 해리 상수이다.

이는, 티올-마이클 부가물로부터 티올레이트 음이온의 제거 속도가 탄소음이온으로 존재하는 티올-마이클 부가물의 분해에 의존하는 미시적 가역성의 법칙에 따른다. 즉, 전체 반응은 다음의 3-단계 반응 경로에 의한 과정으로 나타낼 수 있다.



상기 반응 경로의 첫 번째 및 세 번째 단계는 열역학적으로 유리한 방향에서 확산 조절되는 것으로 나타나는 양성자 전이 반응을 수반하는 한편, 두 번째 단계에서 부가물의 형성 및 분해 속도는 전체 반응 경로에 대한 속도 결정 단계로 나타난다. 티올레이트 음이온을 마이클 수용체에 가하는 것의 평형 속도 및 위치는, 물론, 상기 티올레이트 음이온 및 마이클 수용체의 성질을 반영할 것이다. 이러한 고찰은 티올, 마이클 수용체 및 티올-마이클 부가물의 평형 속도가 pH 증가에 따라 증가한다는 관찰을 설명한다. 그러나 평형에서 부가물 형성의 정도는 pH 증가에 따라 감소한다는 관찰(Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2849-2855)은 정량적으로 설명되지 않았다.

전체 반응:



및 상기 전체 반응 및 티올 기의 이온화에 대한 평형 환산에 대한 수학적식:

$$K_R = [TM] / [TH][M] \quad K_{SH} = [T^-][H] / [TH]$$

으로부터, 다음 식이 출현한다.

$$[TM] / [M] = K_R [T]_t / (1 + K_{SH} / [H^+])$$

이러한 환산은, 먼저는 본 발명에 의한 공현으로, 수소 이온 농도에 대한 티올-마이클 부가물[TM] 및 마이클 수

용체[M]의 평형 농도 비의 의존성의 정량적 예측을 가능하게 한다. 여기에 기재된 K_R 에 대한 식과 함께 나중의 식은 수소 이온 농도의 감소가 어떻게 티올-마이클 부가물 형성의 정도를 감소시키고 부가물 형성 속도를 증가시키며 옥시코돈 및 다른 조성물로부터 마이클 수용체의 제거를 위한 본 발명의 방법의 디자인을 가능하게 하는 지 가르쳐준다.

[0059] 옥시코돈은 다음 반응식에 도시된 것과 같이 천연 산물인 테바인의 14-히드록시코데인으로의 산화성 변환에 의해 제조되는 반-합성의 진정제이다.



[0060]

[0061] 옥시코돈 전구체인 14-히드록시코데인온은 옥시코돈 제제를 일반적으로 오염시키는 마이클 수용체이다. 마이클 수용체 제거를 위한 본 발명의 방법은 옥시코돈에서 14-히드록시코데인온을 제거하는 데 유용하다. 이는 옥시코돈을 티올로 처리하여 14-히드록시코데인온을 티올-마이클 부가물로 변환시키는 것을 수반한다. 본 발명의 하나의 구현예에서 반응은 적합한 pH의 물에서 수행된다. pH는 합리적으로 농축된 옥시코돈의 균질 용액 및 경쟁적인 가격의 옥시코돈 처리된 생성물의 제조와 조화되는 합리적인 반응 속도의 양자를 수득할 수 있도록 선택된다. 본 발명의 특정 구현예에서, 티올-마이클 부가물을 물에서 형성하기 위해, 마이클 수용체 함량을 10 ppm 미만으로 감소시킬 수 있는 성질을 갖는 티올-마이클 부가물을 형성하도록 수용성 티올이 선택된다. 다른 구현예에서, 마이클 수용체 함량은 본 발명에 따라 2000, 1000, 500, 200, 100, 50, 25, 10, 5, 2, 1, 0.5, 또는 0.25 ppm 미만으로 감소된다. 본 발명은 또한 마이클 수용체 수준을 20 배 이상, 예를 들면 적어도 40 배, 60 배, 80 배, 100 배, 500 배, 1,000 배 또는 적어도 2,000 배 감소시킬 수 있다. 옥시코돈의 정제에 대한 본 발명의 하나의 응용에서, 7.5% 옥시코돈 용액을 20 mM 소듐 디옥글리콜레이트 및 2 mM EDTA(미량 금속 이온 촉매된 티올 산화를 억제하기 위해 첨가된)로 pH 6에서 2.8 시간 동안 실온에서 처리한다.

[0062] 옥시코돈 용해도는 다음 수학식에 의해 수소 이온 농도 $[H^+]$ 가 증가함에 따라 증가한다는 것을 아는 것과:

[0063] 용해된 옥시코돈의 총 농도 = $[Oxy]_s + [OxyH^+] = [Oxy]_s(1 + [H^+]/K)$

[0064] (식 중, $[Oxy]_s$ 는 옥시코돈 유리 염기의 용해도이고, K는 옥시코돈의 짝산($OxyH^+$)에 대한 산 해리 상수이며, k_R , 티올 농도 및 수소 이온 농도 사이의 관계는 상기 개시된 것과 같음), 여기에 개시된 것과 함께, 반응 속도는 온도와 함께 증가한다는 것을 이해하는 것이, 당업자로 하여금 다른 바람직한 반응 조건을 효율적으로 정의할 수 있게 한다. 예를 들면, 용해된 옥시코돈의 수득가능한 양을 증가시키기 위해 pH를 낮춤으로써 실질적으로 더 높은 옥시코돈 농도에서 균질 반응을 수행할 수 있었다. 보다 낮은 pH에서 낮은 반응 속도를 보상하기 위해, 여기에 기재된 인자들에 의해 지침을 받은 당업자는, 필요에 따라 티올의 농도, 및/또는 온도, 및/또는 반응 시간을 적절히 증가시킬 수 있다.

[0065] 흡광도, 형광, 광 산란, 컨덕턴스, 굴절율 또는 질량 스펙트럼과 같이 배출류의 성질을 모니터링하는 시스템에 연결된 고성능 액체 크로마토그래피 또는 기체 크로마토그래피를 이용하는 것들과 같은 잘-구축된 분석 방법이 산 중화된 반응 혼합물 중 티올-마이클 부가물의 측정을 정량하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있으며, 그럼으로써 마이클 수용체의 티올-마이클 부가물로의 변환의 티올 구조, 티올 농도, 반응 매질 및 온도의 함수로서의 시간 의존성을 특징화한다. 예를 들면, 티올레이트 음이온으로 존재하는 티올의 분획을 일정하게 유지하면서 (물에서, 산이나 염기의 첨가에 의해 반응 도중 일정한 pH를 유지함으로써, 또는 적합한 완충액의 첨가에 의해; 유기 용매에서, 유기 산 또는 염기 또는 이들의 혼합물의 첨가에 의해) 마이클 수용체를 10 배 이상 물 과량의 티올 존재 하에 반응시킬 경우, 당업자는 티올-마이클 부가물 형성에 대한 유사 1차 속도 상수를 결정할 수 있다. 상기 유사 1차 속도 상수는 여기에 기재된 것과 같이 티올레이트 음이온 농도, 뿐만 아니라 티올의 구조와 온도의 함수에 비례하므로, 유사 1차 속도 상수의 측정은 소수의 반응으로 하여금, 티올-마이클 부가물로의 변환의 허용되는 정도를 수득하기 위해 적합한 티올, 적합한 티올 농도, 적합한 pH (물에서 반응하는 경우)

또는 염기 (유기 용매에서 반응하는 경우), 적합한 시간, 및 적합한 온도를 효율적으로 선택할 수 있게 한다. 티올레이트 음이온으로 존재하는 0.1 내지 10%의 티올을 갖는 20 mM 티올 (pH의 적절한 조절에 의해 (물에서 반응하는 경우) 또는 적절한 염기의 첨가에 의해 (유기 용매에서 반응하는 경우) 수득된), 및 처리하고자 하는 조성물의 존재 또는 부재 하에 2 mM 미만의 마이클 수용체로 이루어진 반응 혼합물이 통상적으로 적정의 반응 조건을 정의하기 위한 분석을 위한 적합한 출발점이다.

[0066] 티올-마이클 부가물 형성에 이어, 본 발명의 특정 구현예에서 처리하고자 하는 조성물이 티올-마이클 부가물 및/또는 과량의 티올로부터 제거될 수 있다. 이러한 제거는 예를 들면 조성물을 인체 소비 또는 다른 임상적 사용에 적합하게 하는 수정을 위해 다량이거나, 상기 제거는 조성물 중 마이클 수용체의 존재 및/또는 양의 검출/결정을 위해 다양한 양(예, 보다 적은 양)일 수 있다. 반응에 사용하기 적합한 티올은 첨부된 청구항에 나타난 것들을 포함하여 여기에 기재된 것들을 비제한적으로 포함한다. 아래 문단에서 논의되고, 실시예 및 첨부된 청구항에 예시된 것과 같이, 티올의 적합성은 처리하고자 하는 조성물 및 티올의 사용 맥락에 의존한다.

[0067] 적합한 티올은 처리하고자 하는 조성물로부터 효율적으로 제거되고 처리하고자 하는 조성물로부터 효율적으로 제거될 수 있는 티올-마이클 부가물을 형성하며, 처리하고자 하는 조성물로부터 티올-마이클 부가물을 제거하기 위해 사용되는 조건 하에 마이클 수용체로 거의 또는 전혀 다시 변환되지 않는 티올-마이클 부가물을 형성할 수 있고, 흡수 후 마이클 수용체로 실질적으로 다시 변환되지 않는 (티올-마이클 부가물이 처리하고자 하는 조성물로부터 적절히 제거되지 않는 경우) 것들이다. 처리된 조성물에 티올-마이클 부가물이 남아있는 경우, 상기 처리된 조성물의 보관 수명 도중, 상기 처리된 조성물에 남아있는 티올-마이클 부가물로부터 형성된 티올-마이클 부가물의 양은 식품 또는 의약 또는 의학적 장치의 안전성을 감독하는 경쟁적인 개인 및 기관에 의한 우려를 발생시키지 않는다.

[0068] 특정 매질에서 (예, 티올-마이클 부가물로부터 처리하고자 하는 조성물을 분리하기 위해 고려되는 매질, 또는 티올-마이클 부가물이 흡수 후 접촉하게 될 생리적 유체) 또는 보관 도중 티올-마이클 부가물의 안정성은 티올-마이클 부가물 농도의 시간-의존적 감소를 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0069] 본 발명의 특정 구현예에서, 처리된 생성물은 100, 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.1 또는 0.01 ppm 미만인 마이클 수용체 수준 및 500, 100, 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.1 또는 0.01 ppm 미만인 티올-마이클 부가물 수준으로 제조된다.

[0070] 본 발명의 구현예는 처리하고자 하는 조성물로부터 효과적으로 제거될 수 있고, 그렇지 않으면 처리하고자 하는 조성물로부터 간섭으로 인하여 직접 측정하기 어려운 조성물 중 낮은 수준의 마이클 수용체 오염물질 정량을 용이하게 하는 용해성 티올-마이클 부가물을 형성하도록 용해성 티올-함유 화합물이 선택되는 방법을 포함한다. 즉, 본 발명의 특정 구현예에서, 조성물의 마이클 수용체 함량은 상기 조성물을 적합한 티올-함유 화합물로 처리하고, 처리하고자 하는 조성물 및/또는 티올-함유 화합물로부터 티올-마이클 부가물을 제거하여 상기 티올-마이클 부가물의 정량을 가능하게 하고, 티올-마이클 부가물의 양을 처리하고자 하는 조성물 중 마이클 수용체에 대하여 관련시킴으로써 결정된다. 배출류의 흡광도, 형광, 광 산란, 컨덕턴스, 굴절률 또는 질량 스펙트럼과 같이 배출류의 성질을 모니터링하는 시스템에 연결된 고성능 액체 크로마토그래피 또는 기체 크로마토그래피를 이용하는 것들과 같은 잘-구축된 분석 방법이 티올-마이클 부가물을 정량하기 위해 당업자에 의해 사용될 수 있다. 즉, 본 발명의 특정 구현예는 100, 10, 5, 1, 0.1 및 0.01 ppm 미만인 정량 한계를 가지고 처리하고자 하는 처리된 및 처리되지 않은 조성물 중 마이클 수용체 수준을 정량한다.

[0071] 티올 부가물의 형성에 이어 티올-마이클 부가물 및/또는 과량의 티올이 처리하고자 하는 조성물로부터 제거되는 본 발명의 구현예에서, 티올은 처리하고자 하는 조성물의 것과 다른 성질을 갖는 티올-마이클 부가물을 부여하도록 선택된다. 이러한 성질은 유기 용매 또는 물/유기 용매 혼합물 중, 또는 적합한 pH 값에서 물 중 상이한 용해도, 및/또는 고정된 디설피드-함유 화합물, 고정된 말레이미드-함유 화합물과 같은 이온-교환 수지 및/또는 또 다른 고체 매질에 대한 상이한 친화성, 및/또는 고정된 항체 또는 그의 단편, 또는 고정된 효소 또는 그 단편 위에서의 상이한 친화성을 비제한적으로 포함한다.

[0072] 다음의 고찰은 본 발명의 지침이 적합한 티올-함유 화합물의 선택을 어떻게 안내하는지를 잘 설명한다. 옥시코돈에서 14-히드록시코데인을 제거하기 위해 사용되는 방법의 한 구현예에서 pH 약 6에서 티올-마이클 부가물의 형성에 이어, 반응 혼합물의 pH를 증가시켜 수용액으로부터 옥시코돈 유리 염기를 침전 및/또는 추출하며, 티올-마이클 부가물의 대부분 및 과량의 소듐 티오글리콜레이트는 수용액에 남게 한다. 옥시코돈 수용해성의 pH-의존성에 대한 이미 언급된 식은 옥시코돈 유리 염기의 효율적인 침전 및/또는 추출을 위해 염기성 pH가 바람직함을 나타낸다. 본 발명에서 개시된 수학적식 $[TM]/[M] = K_R[T]_t/(1+K_{SH}/[H^+])$ 의 관계는, 소듐 티오글리콜레

이트(pK_{SH} 10.3)가 사용되는 경우 pH를 9로 올리면 티올-마이클 부가물(옥시코돈이 용해성인 경우 pH 약 6에서 형성된)이 14-히드록시코데인온으로 거의 변환되지 않는 결과를 가져올 것임을 나타낸다. pK_{SH} 가 10.3인 티올을 이용할 경우, pH를 6에서 9로 올리는 것은 $[TM]/[M]$ 평형 비에 있어서 단지 5% 감소를 초래할 것이다. 즉, 티올-부가물 형성이 특정 티올 농도의 경우 pH 6에서 고도로 촉진되는 조건 하에, pH를 6에서 9로 올리는 것은 마이클 수용체 함량을 단지 5%만큼 증가시킬 것이다. 그러나 pK 9의 티올을 이용하는 것은, pH를 6에서 9로 증가시킬 경우 $[TM]/[M]$ 평형 비에서 2 배의 감소를 초래할 것이다. 옥시코돈을 침전 또는 추출하기 위해 사용되는 pH를 낮추는 것은 물론 역 반응의 정도를 감소시킬 것이지만, pH를 낮추는 것은 옥시코돈의 수용해성을 증가시키므로 옥시코돈 생성물의 회수를 또한 더 어렵게 할 것이다. 본 발명에 포함된 실시예는 옥시코돈의 침전 및/또는 추출을 위해 보다 낮은 pH를 사용하는 방법들 및/또는 보다 낮은 pK 의 티올을 사용하는 방법들을 예시한다. 5-머캅토-2-니트로벤조산(pK 4.8)은 5-머캅토-2-니트로-벤조산으로부터 형성된 티올-마이클 부가물을 함유하는 염기 용액으로부터 옥시코돈의 침전 및/또는 추출을 수반하는 방법과 쉽게 조화되지 않지만, 상기 티올-함유 화합물은 티올-마이클 부가물 및 반응하지 않은 티올로부터 마이클 수용체를 제거하기 위해 다른 방법을 이용하는 방법들(특히 조성물 중 마이클 수용체 오염물의 정량을 수반하는 방법들)을 위해 사용될 수 있다.

[0073]

즉, 본 발명의 특정 구현예에서, 티올-함유 화합물을 이용하는 처리에 이어, 처리하고자 하는 조성물은 다음 작업 중 하나 또는 임의의 조합에 의해 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물로부터 실질적으로 제거되지만, 이에 국한되지는 않는다: 용액의 pH 조절에 의해 유도된 수용액으로부터 선택적 침전; 적절한다면 수용액의 pH (추출을 촉진하기 위해), 티올-함량 (티올-마이클 부가물의 분해를 억제하기 위해) 및 염 함량(상 분리를 촉진하기 위해)을 조절하면서 수용액으로부터 물과 비혼화성인 용매 내로의 선택적 추출; 물과 혼화성인 1종 이상의 유기 용매의 첨가에 의해 수용액으로부터 선택적 침전; 적절한 pH 및 티올-함량에서 물과 비혼화성인 유기 용매로부터 수용액 내로의 선택적 추출; 수용액의 첨가에 의해 물과 혼화성인 유기 용매로부터 선택적 침전; 제 2의 유기 용매 또는 유기 용매 혼합물의 첨가에 의해 유기 용매 또는 유기 용매 혼합물로부터 선택적 침전; 고정능 액체 크로마토그래피; 또는 다음 고체 매질 중 1종 또는 임의의 조합으로 비제한적으로 이루어진 고체 매질 상의 선택적 흡수 또는 그와의 반응: 이온-교환 수지; 말레이미드 잔기로 작용기화된 고체 매질; 반응성 디술피드로 작용기화된 고체 매질; 킬레이트화된 금속 이온으로 작용기화된 고체 매질; 또는 고정된 단백질을 함유하는 고체 매질.

[0074]

본 발명의 다른 구현예에서, 비제한적으로 티오글리콜산, 2-머캅토에탄술폰산, 글루타티온, 시스테인, 호모시스테인, 머캅토숙산산, 티오글리세롤, 2-아미노에탄티올, 비제한적으로 에탄디티올, 디티오프레이톨, 환원된 리포산(그것이 머캅토-티올-마이클 부가물을 형성하기 바람직한 경우)과 같은 디티올, 또는 고체 지지체 상에 고정된 티올-함유 화합물과 같은 티올-함유 화합물이 처리하고자 하는 조성물로부터 효율적으로 제거될 수 있는 티올-마이클 부가물을 형성하기 위해 (처리하고자 하는 조성물 및 마이클 수용체의 성질에 따라) 사용된다. 고정된 티올을 함유하는 고체 지지체는 중금속 이온을 격리시키기 위해 통상적으로 사용되며 시판된다. 티올 작용기화된 고체 매질은 또한 고정된 N-히드록시숙신이미드 에스테르 또는 p-니트로페닐 에스테르, 또는 비제한적으로 글루타티온, 2-아미노에탄티올, 또는 시스테인과 같은 아미노티올과의 다른 아민 반응성 에스테르를 함유하는 고체 지지체의 반응에 의해, 또는 유기 할라이드 또는 말레이미드로 작용기화된 고체 매질을 비제한적으로 에탄디티올 또는 환원된 리포산과 같은 디티올과 반응시킴으로써 수득될 수도 있다.

[0075]

방법을 위해 가장 적합한 티올을 선택하는 것은 특성의 용해성 티올-함유 화합물이 보다 짧은 제조 주기를 가능하게 할 수 있고, 비용을 절감하며, 마이클 수용체 수준의 쉬운 결정을 가능하게할 수 있는 한편, 특성의 티올 작용기화된 고체 매질은 티올-마이클 부가물의 보다 편리한 제거를 제공할 수 있다는 관찰을 감안하는 상기 방법의 상세한 비용 분석을 필요로 할 수 있음을 인지하는 것이 중요하다.

[0076]

본 발명의 특정 구현예는, 그 수용해도가 pH 증가에 따라 감소하는, 옥시코돈과 같은 유기 염기로 이루어진 조성물로부터 마이클 수용체의 제거를 수반한다. 그러한 구현예는 비제한적으로 소듐 티오글리콜레이트, 시스테인 히드록로라이드, 소듐 2-머캅토에탄술포네이트, 5-머캅토-2-니트로-벤조산 또는 N-단실시스테인과 같은 적합한 용해성 티올-함유 화합물로 처리하고자 하는 조성물을 처리하는 것과, 용해성 티올-마이클 부가물의 형성 (적합한 pH에서 수용액으로)을 수반할 수 있다. 처리하고자 하는 유기 염기는 pH를 적합한 값으로 올림으로써 용해성 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물의 용액으로부터 침전될 수 있다. 침전된 조성물로부터 공-침전된 티올-마이클 부가물을 제거하기 위해 추가의 단위 작업이 필요할 수 있다.

[0077]

본 발명의 다른 구현예는 조성물로부터, 그 수용해도가 pH 감소에 따라 감소하는, 유기 산과 같은 마이클 수용

체의 제거를 수반한다. 그러한 구현에는 처리하고자 하는 조성물을 비제한적으로 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 2-머캅토에탄술포네이트, 또는 2-아미노에탄티올과 같은 적합한 용해성 티올-함유 화합물로 처리하는 것과, 용해성 티올-마이클 부가물의 형성(적합한 pH에서 수용액으로)을 수반할 수 있다. 처리하고자 하는 유기 조성물은 pH를 적합한 값으로 낮춤으로써 용해성 티올-마이클 부가물 및 과량의 티올-함유 화합물의 용액으로부터 침전될 수 있다. 침전된 조성물로부터 공-침전된 티올-마이클 부가물을 제거하기 위해 추가의 단위 작업이 필요할 수 있다.

[0078] 본 발명의 다른 구현에는 처리하고자 하는 조성물이 물에 조악한 용해도를 가지므로 비-수성 용매에서 반응을 수행하는 것이 바람직한, 오염물질인 마이클 수용체의 제거를 수반할 수 있다. 그러한 경우는 티올 및/또는 티올-마이클 부가물이 처리하고자 하는 조성물로부터 제거될 수 있도록 적합한 티올로 처리하고자 하는 조성물을 처리하는 것을 수반할 수 있다. 비제한적으로 2-아미노에탄티올과 같은 티올이 본 발명의 상기 구현에 적합한 티올일 수 있는데, 그 이유는 2-아미노에탄티올이 산 수용액 내로 추출될 수 있는 티올-마이클 부가물을 형성하고, 그럼으로써 처리하고자 하는 수불용성의 조성물로부터 제거될 수 있기 때문이다. 처리하고자 하는 침전된 조성물로부터 공-침전된 티올-마이클 부가물을 제거하기 위해 추가의 단위 작업이 필요할 수 있다.

[0079] 본 발명의 또 다른 구현에는 마이클 수용체 수화물의 검출 및 제거를 포함한다. 이러한 마이클 수용체 전구체의 조성물로부터의 제거는 그의 마이클 수용체로의 변환이 상당한 경우에 바람직할 수 있다. 본 발명의 특정 구현에는, 산성 촉매로의 처리 및 그를 본 발명의 지침에 따라 티올-마이클 부가물로 변환시킴으로써 마이클 수용체의 후속되는 제거 및/또는 정량에 의해 마이클 수용체 수화물을 마이클 수용체로 변환시키는 것을 포함한다.

[0080] 첨부된 실시예는 본 발명 방법의, 옥시코돈 및 관련 조성물 중 마이클 수용체 수준을 감소시키고/거나 옥시코돈 및 관련 조성물 중 마이클 수용체 수준을 정량하기 위한 응용을 예시한다.

[0081] 청구항을 포함하는 본 명세서의 다른 지침지침, 첨부된 실시예는 당업자로 하여금 본 발명의 구현예를 실시예에 의해 구체적으로 예시되지 않은 경우에 적용할 수 있게 한다. 본 발명의 이들 추가의 구현예는 다음의 경우를 비제한적으로 포함한다.

[0082] 마이클 수용체 및 처리하고자 하는 조성물은 다음의 예 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다:

[0083] i. 마이클 수용체는 아크릴로니트릴이고; 처리하고자 하는 조성물은 아크릴로니트릴을 이용하는 방법에 의해 제조되며, 다음 조성물 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다: 스티렌-아크릴로니트릴; 및 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌; 및 아크릴로니트릴-메틸 메타크릴레이트 중합체.

[0084] ii. 마이클 수용체는 아크릴아미드이고; 처리하고자 하는 조성물은 아크릴아미드를 이용하는 방법에 의해 제조되며, 다음 조성물 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다: 폴리아크릴아미드 및 이들의 공중합체.

[0085] iii. 마이클 수용체는 메틸 아크릴레이트이고; 처리하고자 하는 조성물은 메틸 아크릴레이트를 이용하는 방법에 의해 제조되며, 다음 조성물 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다: 비타민 B1; 폴리(메틸 아크릴레이트) 및 이들의 공중합체.

[0086] iv. 마이클 수용체는 에틸 아크릴레이트이고; 처리하고자 하는 조성물은 에틸 아크릴레이트를 이용하는 방법에 의해 제조되며, 다음 조성물 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다: 폴리(에틸 아크릴레이트) 및 이들의 공중합체.

[0087] v. 마이클 수용체는 메틸 메타크릴레이트이고; 처리하고자 하는 조성물은 메틸 메타크릴레이트를 이용하는 방법에 의해 제조되며; 다음 조성물 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다: 폴리(메틸 메타크릴레이트) 및 이들의 공중합체.

[0088] vi. 마이클 수용체는 2-에틸헥실 아크릴레이트이고; 처리하고자 하는 조성물은 2-에틸 아크릴레이트를 이용하는 방법에 의해 제조되며, 다음 조성물 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다: 폴리(2-에틸헥실 아크릴레이트) 및 이들의 공중합체.

[0089] vii. 마이클 수용체는 크로톤알데히드이고; 처리하고자 하는 조성물은 크로톤알데히드를 이용하는 방법에 의해 제조되며, 다음 조성물 중 하나 이상에서 비제한적으로 선택된다: 2-에틸헥실 알코올; 부티르알데히드 및 퀴날딘.

[0090] viii. 마이클 수용체는 메틸 비닐 케톤이고; 처리하고자 하는 조성물은 메틸 비닐 케톤을 이용하는 방법에 의해

제조되며, 비타민 A에서 비제한적으로 선택된다.

[0091] ix. 마이클 수용체는 아크롤레인이고, 처리하고자 하는 조성물은 껌, 연승연 또는 파이프 담배이다.

발명의 효과

[0092] 본 발명의 특정 구현에는 마이클 수용체 및/또는 마이클 수용체 전구체의 정량 및/또는 제거를 가능하게 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0093] 달리 명시되지 않는 한, 하기 실시예의 모든 작업은 실온에서 수행되었다.

[0094] 실시예 1A

[0095] 옥시코돈 조성물로부터 14-히드록시코데인온의 제거

[0096] 본 실시예는 300 ppm 초과, 1000 ppm 미만의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 유리 염기 조성물을 pH 6에서 20 mL의 소듐 티오글리콜레이트로 처리하여 14-히드록시코데인온 및 티올-마이클 부가물의 제거를 수행하고 (다른 작업과 함께), 10 ppm 미만의 14-히드록시코데인온을 함유하는 처리된 생성물을 제조하는 것을 기재한다.

[0097] 300 ppm을 초과하는 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 시료를 pH 6.0의 물에 용해시켜 4 M HCl을 이용하는 7.5% 용액(75 mg/mL)을 제조하여 상기 옥시코돈의 pH 6.0으로의 중화 및 용해를 수행하였다. 충분한 고체 EDTA 및 고체 소듐 티오글리콜레이트를 가하여 상기 성분들의 반응 혼합물 중 농도를 2 mM EDTA 및 20 mM 티오글리콜레이트로 만들었다. 실온에서 2.8 시간 동안 pH 6.0으로 pH를 유지하고, 그 후 상기 반응 혼합물을 pH 9로 올려 티오글리콜레이트-마이클 부가물, 및 과량의 티오글리콜레이트를 함유하는 용액으로부터 옥시코돈을 침전시켰다. 침전된 옥시코돈을 pH 9, 0.05 M 중탄산 나트륨 완충액으로 세척하고, 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 옥시코돈의 에틸 아세테이트 용액을 pH 9.0, 0.05 M 중탄산 나트륨 완충액으로 추출하고, 에틸 아세테이트를 감압 하에 제거하여 10 ppm 미만의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈을 수득하였다.

[0098] 실시예 1B

[0099] 20 mM의 소듐 티오글리콜레이트를 이용하여 옥시코돈 조성물로부터 14-히드록시코데인온의 제거

[0100] 본 실시예는 3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 유리 염기 조성물을 20 mM 소듐 티오글리콜레이트로 처리하여 조성물의 14-히드록시코데인온 함량을 800배 이상 감소시키는 것을 수행하고 (다른 작업과 함께) 14-히드록시코데인온 및 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 함량의 합이 5 ppm 미만인 생성물을 제조하는 것을 기재한다.

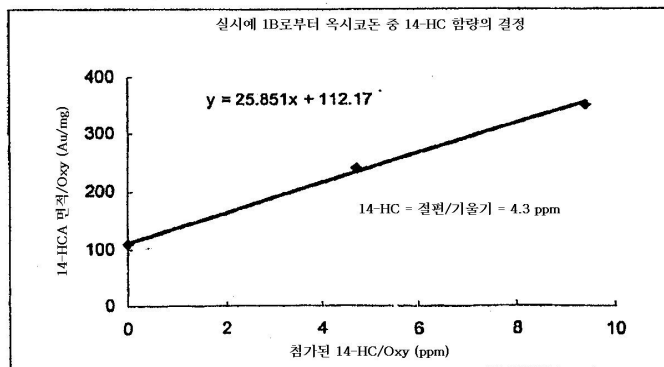
[0101] 3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈(5.0 g, 15.9 mmol)을 50 mL의 0.33 N HCl에 용해시켰다. 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 가하여 수득되는 용액의 pH를 6.1 내지 6.2로 올렸다. 탄산 나트륨의 첨가 도중 침전된 임의의 옥시코돈을 용해시킨 후, 티올-함유 화합물로 선택된 소듐 티오글리콜레이트(0.114 g, 1 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 1 시간 동안 교반한 다음, 고체의 탄산 나트륨(1.5 g, 14.2 mmol)을 상기 용액에 격렬히 교반하면서 가하였다. 약 6 분 후 (용액의 pH가 약 7.6으로 증가됨), 상기 옥시코돈 현탁액을 에틸 아세테이트(250 mL) 내로 추출하고, 에틸 아세테이트 추출액을 50 mL의 20 mM 소듐 티오글리콜레이트 수용액과 함께 20 분 동안 격렬히 교반하였다. 소듐 티오글리콜레이트 세척액을 분리한 후, 옥시코돈의 에틸 아세테이트 용액을 50 mL의 물로 세척하고 50 mL의 0.33 N HCl과 함께 30 분 동안 교반하여 옥시코돈을 산 수용액 내로 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 M 탄산 나트륨(약 22 mL)으로 pH를 9.1 내지 9.3으로 올려 옥시코돈 유리 염기를 침전시켰다. 침전물을 수거하고, 25 mL의 물로 세척하고, 감압 하에 데시케이터에서 건조시켜, 14-히드록시코데인온 및 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 (티올-마이클 부가물) 함량의 합이 5 ppm 미만인 4.7 g(94% 수율)의 옥시코돈 생성물을 수득하였다 (실시예 2-3 참조).

[0102] 실시예 2

[0103] 실시예 1B의 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인온 함량 및 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 함량의 합의 결정

[0104] 실시예 1B의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 0.2 N HCl (10 mL)에 용해시켰다. 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)(0.005 g, 0.017 mmol)을 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 이용하여 용액 pH를 6.1 내지 6.2로

올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.025 g, 0.22 mmol)를 가하였다. 별도의 스파이크 실험에서는, 소듐 티오글리콜레이트를 첨가하기 전에 알려진 양의 14-히드록시코데인을 도입하였다. 1.5 시간 후, 1 M 탄산 나트륨(약 1.6 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.2 내지 8.4로 올리고, 상기 현탁액을 30 mL 들이 분액 깔때기에서 디클로로메탄(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 물층을 분리하고, 1 N HCl(1.7 mL)으로 pH 2.6 내지 3.6까지 산성화하였다. 소정 부피의 상기 수용액(15 내지 16 mL)의 분액(2 mL)을 감압 하에 30 내지 40℃의 회전식 증발기에서 증발 건조시키고, 잔류물을 0.07% 트리플루오로아세트산/물(200 μ L)에 용해시켰다. 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류 중 분석물을 280 nm에서 그의 흡광도에 의해 정량하였다. 14-히드록시코데인은 함량 및 2-(옥시코돈-8-술파닐)-아세트산 함량의 합은, 아래 그래프에 나타난 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(옥시코돈-8-술파닐)-아세트산 피크 아래의 면적의, 첨가된 14-히드록시코데인의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인의 마이크로그램)에 대한 그래프로부터 계산할 때 4.3 ppm이었다.



세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(옥시코돈-8-술파닐)-아세트산 (14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

실시예 3

실시예 1B의 옥시코돈 생성물 중 2-(옥시코돈-8-술파닐)-아세트산 함량의 결정

실시예 1B의 옥시코돈 생성물(0.51 g, 1.6 mmol)을 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 그 용액을 물(3 mL)로 추출하였다. 수성 추출물의 분액(1 mL)을 1 N HCl(10 μ L)로 산성화하고 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 0.07% 트리플루오로아세트산/물(200 μ L)에 용해시키고 상기 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 상기 배출류 중 분석물을 280 nm의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료 중 2-(옥시코돈-8-술파닐)-아세트산의 함량은 0.1 ppm 이하였다.

실시예 4

실시예 1B의 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인 함량의 결정

실시예 2에서 결정된 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인은 함량 및 2-(옥시코돈-8-술파닐)-아세트산 함량의 합으로부터, 실시예 3에서 결정된 옥시코돈 생성물 중 2-(옥시코돈-8-술파닐)-아세트산 함량을 제하여, 14-히드록시코데인 함량을 결정하였다. 즉, 실시예 1의 옥시코돈 생성물의 14-히드록시코데인 함량은 4.3 ppm 이하였다.

실시예 5

20 mM 소듐 2-머캅토에탄술포네이트를 이용하여 옥시코돈 조성물로부터 14-히드록시코데인의 제거

본 실시예는 3525 ppm의 14-히드록시코데인을 함유하는 옥시코돈 유리 염기 조성물을 20 mM 소듐 2-머캅토에탄술포네이트로 처리하여 (다른 작업과 함께) 조성물 중 14-히드록시코데인 함량의 300배 이상 감소를 수행하고 14-히드록시코데인 및 2-(옥시코돈-8-술파닐)-에탄술포산 함량의 합이 15 ppm 미만인 생성물을 제조하는 것을 기재한다.

3525 ppm의 14-히드록시코데인을 함유하는 옥시코돈(5.0 g, 15.9 mmol)을 50 mL의 0.33 N HCl에

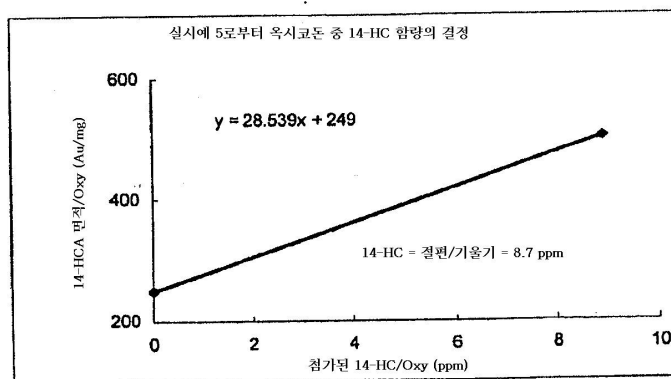
용해시켰다. 수득되는 용액을 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 가하여 용액의 pH를 6.1 내지 6.2로 올렸다. 탄산 나트륨의 첨가 도중 침전된 임의의 옥시코돈을 용해시킨 후, 소듐 2-머캅토에탄술포네이트(0.165 g, 1 mmol)를 가하고 수득되는 용액을 1 시간 동안 교반한 후, 고체 탄산 나트륨(1.5 g, 14.2 mmol)을 상기 용액에 격렬히 교반하면서 가하였다. 약 6 분 후 (용액의 pH는 약 7.6으로 증가됨), 상기 옥시코돈 현탁액을 에틸 아세테이트(250 mL)로 추출하고, 상기 에틸 아세테이트 추출물을 50 mL의 20 mM 소듐 2-머캅토에탄술포네이트 용액과 함께 20 분 동안 격렬히 교반하였다. 소듐 2-머캅토에탄술포네이트 세척액을 제거 후, 옥시코돈의 에틸 아세테이트 용액을 50 mL의 물로 세척하고 50 mL의 0.33 N HCl과 함께 10 분 동안 교반하여 옥시코돈을 산 수용액 내에 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 M 탄산 나트륨(약 22 mL)을 이용하여 pH를 9.2 내지 9.4로 올려 옥시코돈 유리 염기를 침전시켰다. 침전물을 수거하고, 25 mL의 물로 세척하고, 데시케이터에서 감압 하에 건조시켜 4.7 g(94% 수율)의 옥시코돈 생성물을 수득하였으며, 이 때 14-히드록시코데인은 함량 및 2-(옥시코돈-8-술팜닐)-에탄술포산 함량의 합은 15 ppm 미만이었다 (실시예 6-7 참조).

[0117] 실시예 6

[0118] 실시예 5의 옥시코돈 생성물의 14-히드록시코데인은 함량의 결정

[0119] 실시예 5의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 0.2 N HCl(10 mL)에 용해시켰다. EDTA(0.005 g, 0.017 mmol)를 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 이용하여 용액의 pH를 6.1 내지 6.2로 올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.025 g, 0.22 mmol)를 가하였다. 별도의 스파이크 실험에서, 소듐 티오글리콜레이트의 첨가 전에 알려진 양의 14-히드록시코데인을 도입하였다. 1.5 시간 후, 1 M 탄산 나트륨(약 1.6 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.2 내지 8.4로 올리고, 현탁액을 30 mL 들이 분액 깔때기에서 디클로로메탄(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 N HCl(1.7 mL)을 이용하여 pH 2.6 내지 3.6으로 산성화하였다. 소정 부피의 수용액(15 내지 16 mL)의 분액(2 mL)을 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시키고, 잔류물을 0.07%의 트리플루오로아세트산/물(200 μ L)에 용해시켰다. 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인은 함량은 하기 그래프에 나타난 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(옥시코돈-8-술팜닐)-아세트산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 8.7 ppm이었다.

[0120] 대조 실험은 본 실시예(2-(옥시코돈-8-술팜닐)-에탄술포산)의 분석물 중 함유되고 여기에 기재된 다른 실시예의 분석물에 함유된 티올-마이클 부가물의, 소듐 티오글리콜레이트를 이용하는 분석 결정 도중 상응하는 2-(옥시코돈-8-술팜닐)-아세트산 티올-마이클 부가물의 변환은 무시할 만함(<15%)을 나타냈다.



[0121] 세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(옥시코돈-8-술팜닐)-아세트산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

[0123] 실시예 7

[0124] 실시예 5의 옥시코돈 생성물 중 2-(옥시코돈-8-술팜닐)-에탄술포산 함량의 결정

[0125] 실시예 5의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 그 용액을 물(3 mL)로 1 회 추출하였다. 수성 추출물의 분액(1 mL)을 1 N HCl(10 μ L)로 산성화하고 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지

40℃에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 0.07% 트리플루오로아세트산/물(200 μ L)에 용해시키고 시료를 HPLC로 분석하였는데, 상기 배출류 중 분석물을 280 nm의 흡광도에 의해 정량하였다. 실시예 5에서 제조된 옥시코돈 생성물 중 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-에탄술폰산의 함량은 1.3 ppm으로 결정되었다.

실시예 8

40 mM L-시스테인을 이용하여 옥시코돈 조성물로부터 14-히드록시코데인온의 제거

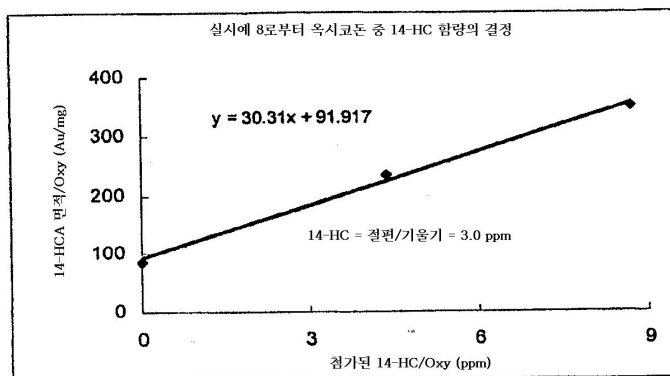
본 실시예는 3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 유리 염기 조성물을 40 mM L-시스테인 히드로클로라이드로 처리하여 (다른 작업과 함께) 조성물 중 14-히드록시코데인온 함량의 500배 이상 감소를 수행하고 14-히드록시코데인온 및 2-(R)-아미노-3-(옥시코돈-8-술폰닐)-프로피온산 함량의 합이 10 ppm 미만인 생성물을 제조하는 것을 기재한다.

3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈(5.0 g, 15.9 mmol), 및 티올-함유 화합물로 선택된 L-시스테인 히드로클로라이드 수화물(0.352 g, 2 mmol)을 50 mL의 0.33 N HCl에 용해시켰다. 수득되는 용액을 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 가하여 용액의 pH를 6.0 내지 6.1로 올려, 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 수득된 용액을 1 시간 동안 교반한 후, 고체 탄산 나트륨(1.6 g, 15.1 mmol)을 상기 용액에 격렬히 교반하면서 가하였다. 약 7 분 후 (용액의 pH는 약 7.6으로 증가됨), 상기 옥시코돈 현탁액을 에틸 아세테이트(250 mL)로 추출하고, 상기 에틸 아세테이트 추출물을 50 mL의 40 mM L-시스테인(pH 8.0) 수용액과 함께 45 분 동안 격렬히 교반하였다. L-시스테인 세척액을 제거 후, 옥시코돈의 에틸 아세테이트 용액을 50 mL의 물로 세척하고 50 mL의 0.33 N HCl과 함께 10 분 동안 교반하여 옥시코돈을 산 수용액 내에 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 M 탄산 나트륨 (약 22 mL)을 이용하여 pH를 9.1 내지 9.3으로 올려 옥시코돈 유리 염기를 침전시켰다. 침전물을 수거하고, 25 mL의 물로 세척하고, 데시케이터에서 감압 하에 건조시켜 4.65 g(93% 수율)의 옥시코돈 생성물을 수득하였으며, 이 때 14-히드록시코데인온 및 2-(R)-아미노-3-(옥시코돈-8-술폰닐)-프로피온산 (티올-마이클 부가물) 함량의 합은 5 ppm 미만이었다 (실시예 9-10 참조).

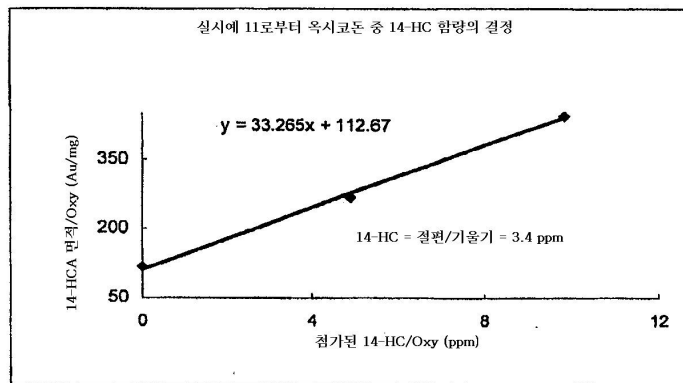
실시예 9

실시예 8의 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인온 함량의 결정

실시예 8의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 0.2 N HCl(10 mL)에 용해시켰다. EDTA(0.005 g, 0.017 mmol)를 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 이용하여 용액의 pH를 6.0 내지 6.3으로 올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.025 g, 0.22 mmol)를 가하였다. 별도의 스파이크 실험에서, 소듐 티오글리콜레이트의 첨가 전에 알려진 양의 14-히드록시코데인온을 도입하였다. 1 시간 후, 1 M 탄산 나트륨(약 1.4 내지 1.5 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.1 내지 8.6으로 올리고, 현탁액을 30 mL 들이 분액 깔때기에서 디클로로메탄(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 N HCl(1.5 내지 1.7 mL)를 이용하여 pH 3.2 내지 3.8로 산성화하였다. 소정 부피의 수용액(14 mL)의 분액(2 mL)을 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시키고, 잔류물을 0.07%의 트리플루오로아세트산/물(400 μ L)에 용해시켰다. 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인온 함량은 하기 그래프에 나타난 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인온의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인온의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 3.0 ppm이었다.



- [0134] 세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인온(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.
- [0135] **실시예 10**
- [0136] 실시예 8의 옥시코돈 생성물 중 2-(R)-아미노-3-(옥시코돈-8-술폰닐)-프로피온산 함량의 결정
- [0137] 실시예 8(0.5 g, 1.6 mmol)의 옥시코돈 생성물을 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 그 용액을 물(3 mL)로 1 회 추출하였다. 수성 추출물의 분액(1 mL)을 1 N HCl(10 μ L)로 산성화하고 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 0.07% 트리플루오로아세트산/물(200 μ L)에 용해시키고 시료를 HPLC로 분석하였는데, 상기 배출류 중 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 실시예 8에서 제조된 옥시코돈 생성물 중 2-(R)-아미노-3-(옥시코돈-8-술폰닐)-프로피온산의 함량은 이와 같이 1.6 ppm으로 결정되었다.
- [0138] **실시예 11**
- [0139] 티올 작용기화된 실리카 겔을 이용하여 옥시코돈 조성물로부터 14-히드록시코데인온 함량의 제거
- [0140] 본 실시예는 3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 유리 염기 조성물을 시판되는 티올 작용기화된 실리카(3-머캅토프로판올 잔기가 실리카에 공유 결합되어 있는)로 처리하여 (다른 작업과 함께) 조성물 중 14-히드록시코데인온 함량의 500-배 이상 감소를 수행하고 14-히드록시코데인온 함량이 5 ppm 미만인 생성물을 제조하는 것을 기재한다.
- [0141] 3535 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈(2.0 g, 6.3 mmol)을 80 mL의 0.08 N HCl에 용해시켰다. 수득되는 용액을 교반하면서 2 N 수산화 나트륨을 가하여 용액의 pH를 7.0 내지 7.05로 올렸다. 수산화 나트륨의 첨가 도중 침전된 임의의 옥시코돈을 용해시킨 후, 티올-함유 화합물로 사용되는 티올 작용기화된 실리카겔(1 g, 부하- 1.44 mmol/g)을 가하였다. 수득된 용액을 17.5 시간 동안 교반한 다음, 여과하였다. 1 M 탄산 나트륨(약 7 mL)을 이용하여 물 층의 pH를 9.2로 올려 옥시코돈 유리 염기를 침전시켰다. 침전물을 수거하고, 10 mL의 물로 세척하고, 데시케이터에서 감압 하에 건조시켜 1.89 g(94.5% 수율)의 옥시코돈 생성물을 수득하였으며, 이 때 14-히드록시코데인온의 함량은 5 ppm 미만이었다 (실시예 12 참조).
- [0142] **실시예 12**
- [0143] 실시예 11의 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인온 함량의 결정
- [0144] 실시예 11의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 0.2 N HCl(10 mL)에 용해시켰다. EDTA(0.005 g, 0.017 mmol)를 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 이용하여 용액의 pH를 6.0 내지 6.2로 올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.025 g, 0.22 mmol)를 가하였다. 별도의 스파이크 실험에서, 소듐 티오글리콜레이트의 첨가 전에 알려진 양의 14-히드록시코데인온을 도입하였다. 1 시간 후, 1 M 탄산 나트륨(약 1.5 내지 1.6 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.0 내지 8.3으로 올리고, 현탁액을 30 mL 들이 분액 깔때기에서 디클로로메탄(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 N HCl(1.6 내지 1.7 mL)을 이용하여 pH 2.5 내지 3.4로 산성화하였다. 소정 부피의 수용액(15 mL)의 분액(2 mL)을 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시키고, 잔류물을 0.07%의 트리플루오로아세트산/물(400 μ L)에 용해시켰다. 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인온 함량은 하기 그래프에 나타난 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인온의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인온의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 3.4 ppm이었다.



세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인온(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

실시예 13

20 mM N-아세틸-L-시스테인을 이용하여 옥시코돈 조성물 중 14-히드록시코데인온의 제거

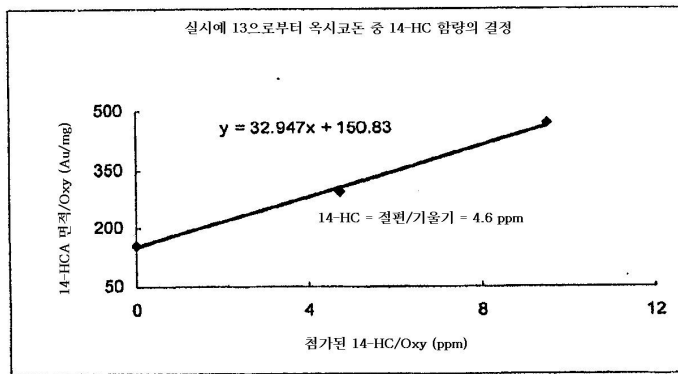
본 실시예는 3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 유리 염기 조성물을 20 mM N-아세틸-L-시스테인으로 처리하여 (다른 작업과 함께) 조성물 중 14-히드록시코데인온 함량의 500-배 이상 감소를 수행하고 14-히드록시코데인온 함량이 5 ppm 미만인 생성물을 제조하는 것을 기재한다.

3525 ppm의 14-히드록시코데인온 및 티올-함유 화합물인 N-아세틸-L-시스테인(0.163 g, 1 mmol)을 함유하는 옥시코돈(5.0 g, 15.9 mmol)을 50 mL의 0.32 N HCl에 용해시켰다. 수득되는 용액을 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 가하여 용액의 pH를 6.0 내지 6.1로 올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 수득된 용액을 1 시간 동안 교반한 다음, 그 용액을 격렬히 교반하면서 고체 탄산 나트륨(1.6 g, 15.1 mmol)을 가하였다. 약 6 분 후 (용액의 pH는 약 8.0으로 증가됨), 상기 옥시코돈 현탁액을 에틸 아세테이트(250 mL)로 추출하고, 상기 에틸 아세테이트 추출물을 50 mL의 20 mM N-아세틸-L-시스테인(pH 8.0)과 함께 20 분 동안 격렬히 교반하였다. N-아세틸-L-시스테인 세척액을 제거 후, 옥시코돈의 에틸 아세테이트 용액을 50 mL의 물로 세척하고 50 mL의 0.34 N HCl과 함께 10 분 동안 교반하여 옥시코돈을 산 수용액 내에 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 M 탄산 나트륨 (약 22 mL)을 이용하여 pH를 9.1 내지 9.2로 올려 옥시코돈 유리 염기를 침전시켰다. 침전물을 수거하고, 25 mL의 물로 세척하고, 데시케이터에서 감압 하에 건조시켜 4.7 g(94% 수율)의 옥시코돈 생성물을 수득하였으며, 이 때 14-히드록시코데인온 (티올-마이클 부가물) 함량은 5 ppm 미만이었다 (실시예 14 참조).

실시예 14

실시예 13의 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인온 함량의 결정

실시예 13의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 0.2 N HCl(10 mL)에 용해시켰다. EDTA(0.005 g, 0.017 mmol)를 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 이용하여 용액의 pH를 6.0 내지 6.2로 올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.025 g, 0.22 mmol)를 가하였다. 별도의 스파이크 실험에서, 소듐 티오글리콜레이트의 첨가 전에 알려진 양의 14-히드록시코데인온을 도입하였다. 1 시간 후, 1 M 탄산 나트륨(약 1.5 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.2로 올리고, 현탁액을 30 mL 들이 분액 깔때기에서 디클로로메탄(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 N HCl(1.6 mL)를 이용하여 pH 3.5 내지 3.7로 산성화하였다. 소정 부피의 수용액(15 내지 16 mL)의 분액(2 mL)을 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시키고, 잔류물을 0.07%의 트리플루오로아세트산/물(400 µL)에 용해시켰다. 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인온 함량은 하기 그래프에 나타난 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인온의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인온의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 4.6 ppm이었다.



세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인온(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

실시예 15

40 mM 소듐 2-머캅토에탄술포네이트를 이용하여 옥시코돈 조성물로부터 14-히드록시코데인온의 제거

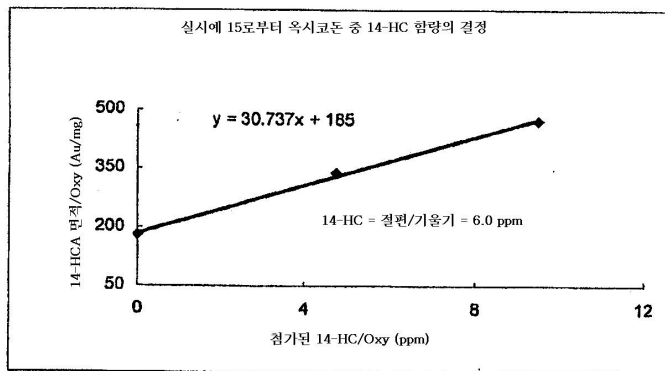
본 실시예는 3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈 유리 염기 조성물을 40 mM 소듐 2-머캅토에탄술포네이트로 처리하여 (다른 작업과 함께) 조성물 중 14-히드록시코데인온 함량의 300배 이상 감소를 수행하고 14-히드록시코데인온 및 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-에탄술폰산 함량의 합이 10 ppm 미만인 생성물을 제조하는 것을 기재한다.

3525 ppm의 14-히드록시코데인온을 함유하는 옥시코돈(5.0 g, 15.9 mmol)을 50 mL의 0.33 N HCl에 용해시켰다. 수득되는 용액을 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 가하여 용액의 pH를 6.2로 올렸다. 탄산 나트륨의 첨가 도중 침전된 임의의 옥시코돈을 용해시킨 후, 소듐 2-머캅토에탄술포네이트(0.33 g, 2 mmol)를 가하고, 수득된 용액을 1 시간 동안 교반한 다음, 그 용액을 격렬히 교반하면서 고체 탄산 나트륨(1.5 g, 14.2 mmol)을 가하였다. 약 6 분 후 (용액의 pH는 약 7.8로 증가됨), 상기 옥시코돈 현탁액을 에틸 아세테이트(250 mL)로 추출하고, 상기 에틸 아세테이트 추출물을 50 mL의 20 mM 소듐 2-머캅토에탄술포네이트 용액과 함께 20 분 동안 격렬히 교반하였다. 소듐 2-머캅토에탄술포네이트 세척액을 제거 후, 옥시코돈의 에틸 아세테이트 용액을 50 mL의 물로 세척하고 50 mL의 0.34 N HCl과 함께 10 분 동안 교반하여 옥시코돈을 산 수용액 내에 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 M 탄산 나트륨 (약 22 mL)을 이용하여 pH를 9.2 내지 9.3로 올려 옥시코돈 유리 염기를 침전시켰다. 침전물을 수거하고, 25 mL의 물로 세척하고, 데시케이터에서 감압 하에 건조시켜 4.66 g(93.2% 수율)의 옥시코돈 생성물을 수득하였으며, 이 때 14-히드록시코데인온 함량 및 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-에탄술폰산 함량의 합은 10 ppm 미만이었다 (실시예 16-17 참조).

실시예 16

실시예 15의 옥시코돈 생성물의 14-히드록시코데인온 함량의 결정

실시예 15의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 0.2 N HCl(10 mL)에 용해시켰다. EDTA(0.005 g, 0.017 mmol)를 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 이용하여 용액의 pH를 6.1 내지 6.2로 올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.025 g, 0.22 mmol)를 가하였다. 별도의 스파이크 실험에서, 소듐 티오글리콜레이트의 첨가 전에 알려진 양의 14-히드록시코데인온을 도입하였다. 1 시간 후, 1 M 탄산 나트륨(약 1.5 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.2 내지 8.4로 올리고, 현탁액을 30 mL 들이 분액 깔때기에서 디클로로메탄(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 N HCl(1.6 mL)을 이용하여 pH 3.2 내지 3.5로 산성화하였다. 소정 부피의 수용액(14.5 내지 16 mL)의 분액(2 mL)을 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40°C에서 증발 건조시키고, 잔류물을 0.07%의 트리플루오로아세트산/물(400 μ L)에 용해시켰다. 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인온 함량은 하기 그래프에 나타난 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인온의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인온의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 6.0 ppm이었다.



[0163]

[0164]

세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인온(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

[0165]

실시예 17

[0166]

실시예 15의 옥시코돈 생성물 중 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-에탄술폰산 함량의 결정

[0167]

실시예 15의 옥시코돈 생성물(0.5 g, 1.6 mmol)을 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 그 용액을 물(3 mL)로 1 회 추출하였다. 수성 추출물의 분액(1 mL)을 1 N HCl(10 μ L)로 산성화하고 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시켰다. 잔류물을 0.07% 트리플루오로아세트산/물(200 μ L)에 용해시키고 시료를 HPLC로 분석하였는데, 상기 배출류 중 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 실시예 15에서 제조된 옥시코돈 생성물 중 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-에탄술폰산의 함량은 이와 같이 1.6 ppm으로 결정되었다.

[0168]

실시예 18

[0169]

날트렉손 중 7,8-데히드로날트렉손 함량의 감소

[0170]

본 실시예는 날트렉손을 수용액 중 소듐 티오글리콜레이트로 처리하여, 날트렉손 중 7,8-데히드로날트렉손 함량을 300 배 이상 감소시키고, 7,8-데히드로날트렉손 함량이 5 ppm 미만인 날트렉손 생성물을 제조하는 것을 기재한다.

[0171]

690 ppm의 7,8-데히드로날트렉손을 함유하는 날트렉손(2.0 g, 5.9 mmol)을 20 mL의 0.3 N HCl에 용해시켰다. 수득되는 용액을 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 가하여 용액의 pH를 6.15로 올렸다. 탄산 나트륨의 첨가 도중 침전된 임의의 날트렉손을 용해시킨 후, 소듐 티오글리콜레이트(0.046 g, 0.4 mmol)를 가하였다. 수득된 용액을 1 시간 동안 교반한 다음, 고체 탄산 나트륨 (0.6 g, 5.7 mmol)을 상기 용액에 격렬히 교반하면서 가하였다. 약 8 분 후 (용액의 pH는 약 8.1 내지 8.2로 증가됨), 상기 날트렉손 현탁액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 추출하고, 상기 에틸 아세테이트 추출물을 20 mL의 20 mM 소듐 티오글리콜레이트와 함께 20 분 동안 격렬히 교반하였다. 소듐 티오글리콜레이트 세척액을 제거 후, 날트렉손의 에틸 아세테이트 용액을 20 mL의 물로 세척하고 20 mL의 0.34 N HCl과 함께 10 분 동안 교반하여 날트렉손을 산 수용액 내에 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 M 탄산 나트륨 (약 7.5 mL)을 이용하여 pH를 8.8 내지 8.9로 올려 날트렉손을 침전시켰다. 침전물을 수거하고, 4 mL의 물로 세척하고, 데시케이터에서 감압 하에 건조시켜 1.95 g(97.5% 수율)의 날트렉손 생성물을 수득하였으며, 이 때 7,8-데히드로날트렉손 함량은 5 ppm 미만이었다 (실시예 19 참조).

[0172]

실시예 19

[0173]

실시예 18의 날트렉손 생성물 중 7,8-데히드로날트렉손 함량의 결정

[0174]

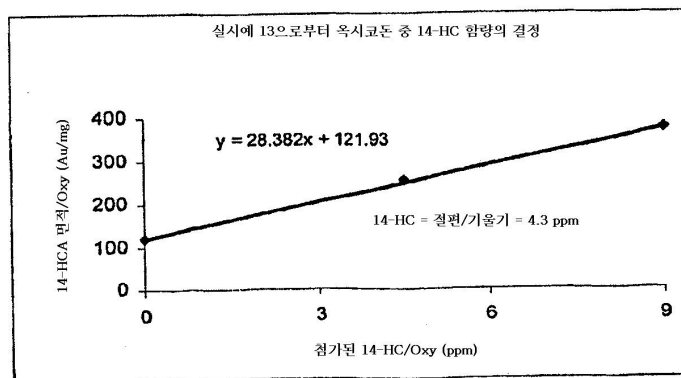
실시예 18의 날트렉손 생성물(0.5 g, 1.47 mmol)을 0.2 N HCl(10 mL)에 용해시켰다. EDTA(0.005 g, 0.017 mmol)를 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨을 이용하여 용액의 pH를 6.0으로 올려 임의의 침전된 날트렉손을 용해시켰다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.025 g, 0.22 mmol)를 가하였다. 1 시간 후, 1 M 탄산 나트륨(약 1.5 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.9로 올리고, 현탁액을 30 mL 들이 분액 깔때기에서 디클로로메탄(2 x 15 mL)으로 추출하였다. 물 층을 분리하고 1 N HCl(1.6 mL)를 이용하여 산성화하였다. 소정 부피의 수용액(15 내지 16 mL)의 분액(2 mL)을 회전식 증발기에서 감압 하에 30 내지 40℃에서 증발 건조시키고, 잔류

물을 0.07%의 트리플루오로아세트산/물(400 μ L)에 용해시켰다. 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 7,8-테히드로날트렉손 함량은 약 1 ppm이었다.

[0175] 실시예 20

[0176] 감소된 양의 시료를 이용하여 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인은 함량의 결정

[0177] 이하의 방법은 분석을 위해 사용가능한 옥시코돈 생성물의 양이 제한되어 있을 경우 사용하기 위해 고안된, 실시예 14에 기재된 방법의 수정을 나타낸다. 실시예 13의 옥시코돈 생성물(100 mg, 0.317 mmol)을, 실이 달린 테플론으로 안을 댄 마개 및 작은 자석 교반 막대를 수용하는 8 mL 들이 반응 바이얼에 넣고, 0.2 N HCl(2 mL)에 용해시켰다. EDTA(0.001 g, 0.0034 mmol)를 가하고, 교반하면서 1 M 탄산 나트륨 수용액을 가하여 용액의 pH를 6.0 내지 6.2로 올려 임의의 침전된 옥시코돈을 용해시켰다. 시료 바이얼 내에 직접 들어가도록 충분히 가는 복합 전극(약 5 mm)을 갖는 pH 측정기를 이용하여 pH 측정을 수행하였다. 균질의 반응 혼합물에 소듐 티오글리콜레이트(0.005 g, 0.044 mmol)를 가하였다; 별도의 스파이크 실험에서, 소듐 티오글리콜레이트의 첨가 전에 알려진 양의 14-히드록시코데인을 도입하였다. 1 시간 후, 1 M 탄산 나트륨 수용액(약 0.07 mL)을 이용하여 용액의 pH를 8.2로 올리고, 바이얼에 용매를 가하고, 마개를 닫고, 격렬하게 흔들어, 상기 현탁액을 디클로로메탄(2 x 3 mL)으로 추출하였다. 파스퇴르 피펫으로 유기 층을 바이얼에서 제거하였다. 물 층을 1 N HCl(0.3 mL)을 이용하여 산성화하고, 상기 용액을 회전식 증발(욕 온도 30 내지 40°C)에 의해 감소 건조시켰다. 잔류물을 0.07%의 트리플루오로아세트산/물(400 μ L)에 용해시키고 용액의 분액을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 280 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인은 함량은 아래에 나타낸 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 4.3 ppm이었다. 상기 방법에 의해 결정된 14-히드록시코데인은 함량(4.3 ppm)은 실시예 14에 기재된 것과 동일한 시료에 대하여 결정된 값(4.6 ppm)의 10% 이내였다.



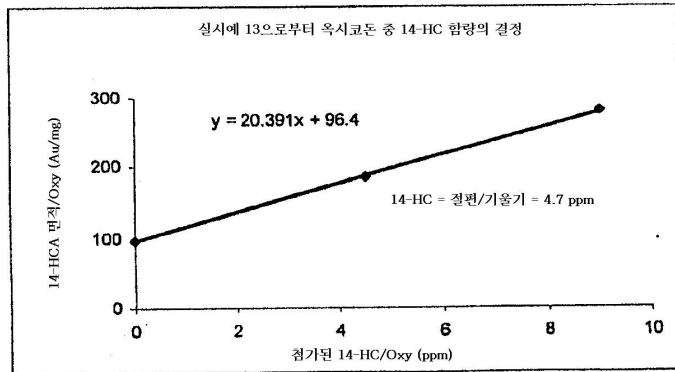
[0178] 세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(옥시코돈-8-술폰닐)-아세트산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인은(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

[0180] 실시예 21

[0181] 5-머캅토-2-니트로-벤조산을 이용하여 실시예 13의 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인은 함량의 결정

[0182] 실시예 13의 옥시코돈 생성물(0.300 g, 0.952 mmol)을 - 실이 달린 테플론으로 안을 댄 마개 및 작은 자석 교반 막대를 수용하는 - 8 mL 들이 반응 바이얼에서 0.2 N HCl 수용액(3 mL)에 현탁시켰다. 진한 HCl(30 μ L)을 가하여 고체를 완전히 용해시키고, 100 mg/mL의 Na_2HPO_4 수용액(0.11 mL) 및 1 N HCl 수용액(0.05 mL)을 가하여 pH를 4.5로 올렸다. 시료 바이얼 내에 직접 들어가도록 충분히 가는 복합 전극(약 5 mm)을 갖는 pH 측정기를 이용하여 pH 측정을 수행하였다. 상기 용액의 분액(1 mL)을 pH 4.5의 0.05 M NaOAc/HOAc 수성 완충액(0.1 mL)으로 희석하고 방치하였다; 나머지는 별도의 스파이크 실험을 위해 남겨 두었는데, 이 실험에서는 다음 단계 이전에 알려진 양의 14-히드록시코데인을 가하였다. 별도의 반응 용기에서, 5,5'-디티오비스(2-니트로-벤조산)(10 mg, 0.025 mmol)을 pH 7의 0.05 M 인산 나트륨 완충 수용액(5 mL)에 완전히 용해시켰다. EDTA(5 mg) 및 디티오트레이톨(2.0 mg, 0.013 mmol)을 가하고, 수득되는 주황색 용액의 pH를 100 mg/mL의 Na_2HPO_4 수용액

(0.45 mL)을 사용하여 6.8로 올렸다. 30 분 동안 교반 후, 25%의 아세트산 수용액(0.105 mL)을 이용하여 pH를 4.7로 낮추고, 앞에서 제조된 옥시코돈 용액이 담긴 바이알에 상기 용액의 분액(1 mL)을 가하였다. 90 분 동안 교반한 후, 진한 HCl(15 μ L)을 이용하여 합쳐진 용액의 pH를 2로 낮추고, 용매를 바이알에 가하고, 마개를 닫고, 격렬하게 흔들어 상기 수득된 현탁액을 디클로로메탄(4 x 2 mL)으로 추출하였다. 파스퇴르 피펫에 의해 유기 층을 바이알에서 완전히 제거하였다. 물 층을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 325 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인은 함량은 아래에 나타낸 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-니트로-5-(옥시코돈-8-술파닐)-벤조산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 4.7 ppm이었다. 상기 방법에 의해 결정된 14-히드록시코데인은 함량(4.7 ppm)은 실시예 14에 기재된 것과 동일한 시료에 대하여 결정된 값(4.6 ppm)의 10% 이내였다.

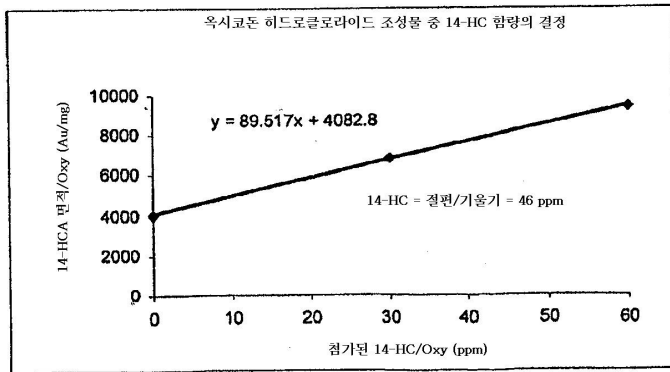


제로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-니트로-(5-(옥시코돈-8-술파닐)-벤조산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 증량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인은(14-HC) 스파이크의 증량 대 분석된 옥시코돈 증량의 비(ppm)이다.

실시예 22

5-머캅토-2-니트로-벤조산을 이용하여 옥시코돈 히드로클로라이드 조성물 중 14-히드록시코데인은 함량의 결정

실리 달린 테플론으로 안을 낸 마개 및 작은 자석 교반 막대를 수용하는 8 mL 들이 반응 바이알에서, 0.1 M Na_2HPO_4 수용액(4.75 mL) 및 0.1 M NaH_2PO_4 수용액(0.25 mL)에 5 mg의 EDTA를 용해시켜 pH 7.4의 완충액을 제조하였다. 디티오프레이톨(2.1 mg, 0.014 mmol)에 이어 5,5'-디티오비스(2-니트로-벤조산)(9.8 mg, 0.025 mmol)을 가하였고, 이는 용액을 즉시 주황색으로 변하게 하였다. 고체가 완전히 용해되면 (5 분), 1 N HCl 수용액(0.35 mL)을 이용하여 용액의 pH를 4.5로 낮추었다. 시료 바이알 내에 직접 들어가도록 충분히 가는 복합 전극(약 5 mm)을 갖는 pH 측정기를 이용하여 pH 측정을 수행하였다. 옥시코돈 히드로클로라이드(482 mg, 1.37 mmol)을 별도의 8 mL 들이 반응 바이알에 넣고, 거기에 앞에서 제조된 용액 3.0 mL를 가하였다. 1 N HCl 수용액(10 μ L)을 가하여 혼합물의 pH를 4.5로 낮추고, 1.0 mL의 분액을 제거하고 교반하였다. 나머지는 별도의 스파이크 실험을 위해 남겨 두었는데, 이 실험에서는 상기 혼합물에 알려진 양의 14-히드록시코데인을 가하였다. 90 분 후, 진한 HCl(10 μ L)을 이용하여 pH를 2로 낮추고, 용매를 바이알에 가하고, 마개를 닫고, 격렬하게 흔들어 상기 현탁액을 디클로로메탄(4 x 1 mL)으로 추출하였다. 파스퇴르 피펫에 의해 유기 층을 바이알에서 완전히 제거하였다. 물 층을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 325 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인은 함량은 아래에 나타낸 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-니트로-5-(옥시코돈-8-술파닐)-벤조산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 46 ppm이었다.

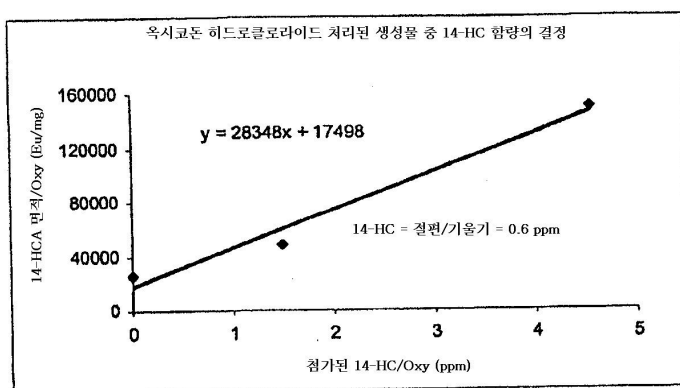


세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 5-(옥시코돈-8-술파닐)-2-니트로-벤조산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인온(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

실시예 23

실시예 22에서 분석된 조성물로부터 (20 mM 티오글리콜레이트로) 14-히드록시코데인온을 제거함으로써 제조된 옥시코돈-히드로클로라이드 처리된 생성물 중 14-히드록시코데인온 함량을 결정하기 위한 N-단실-L-시스테인의 용도

자석 교반 막대가 장치된 25 mL 들이 등근-바닥 반응 플라스크에 pH 7.0의 50 mM 인산염 완충액 10 mL; EDTA (2 mg, 0.007 mmol); 디티오프레이톨 (3.1 mg, 0.020 mmol); N,N'-디단실-L-시스테인(28 mg, 0.038 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액의 pH를 10% 인산 이나트륨 수용액(0.5 mL)을 이용하여 7.0으로 올리고, 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 그 후, 용액의 3.5 mL 분액을, 옥시코돈 히드로클로라이드(230 mg, 0.65 mmol)가 담긴 8 mL 들이 반응 바이알에 가하였다. 수득되는 옥시코돈 용액의 pH를 10% 인산 이나트륨 수용액(0.2 mL)을 가하여 6.1 내지 6.2로 올렸다. 분액(1.2 mL)을 꺼내어 8 mL 들이 반응 바이알에 넣었다. 나머지는 별도의 스파이크 실험을 위해 남겨 두었다. 90 분 후, 1 N HCl을 이용하여 반응 혼합물의 pH를 2.4 내지 2.5로 낮추고, 수득되는 용액을 에틸 아세테이트(1.5 mL)로 1 회 추출하였다. 물 층을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 530 nm에서 그의 형광에 의해 정량하였다. 시료의 14-히드록시코데인온 함량은 아래에 나타낸 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 2-(R)-(5-디메틸아미노-나프탈렌-1-술포닐아미노)-3-(옥시코돈-8-술파닐)-프로피온산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시코데인온의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시코데인온의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 0.6 ppm이었다.

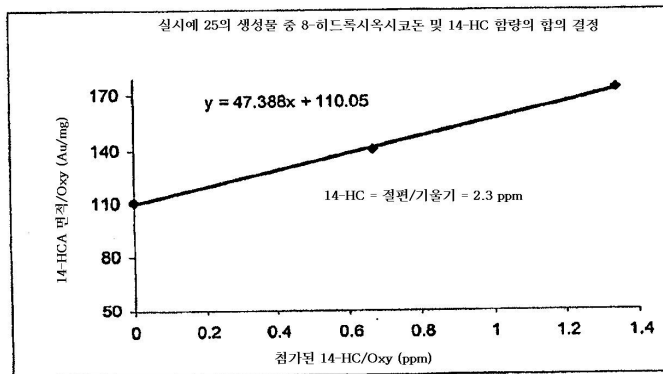


세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 2-(R)-(5-디메틸아미노-나프탈렌-1-술포닐아미노)-3-(옥시코돈-8-술파닐)-프로피온산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (방출 단위 (EU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시코데인온(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

실시예 24

- [0196] 1 ppm 미만의 14-히드록시코데인을 함유하는 옥시코돈 조성물 중 8-히드록시옥시코돈 함량의 결정
- [0197] 본 실시예는 마이클 수용체 전구체 8-히드록시옥시코돈이 14-히드록시코데인으로 변환되고, 수득되는 생성물의 14-히드록시코데인은 함량을 결정하여 원래의 옥시코돈 조성물의 8-히드록시코돈 함량과 관련시키는, 1 ppm 미만의 14-히드록시코데인을 함유하는 옥시코돈 조성물의 8-히드록시옥시코돈 함량의 결정 방법을 기재한다.
- [0198] 환류 응축기가 장치된 500 mL 들이 둥근-바닥 플라스크에서, 옥시코돈(1.50 g, 4.76 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 1수화물(1.52 g, 8.0 mmol)을 톨루엔(300 mL)에 용해시키고, 환류하도록 가열하였다. 2.5 시간 후, 회전식 증발에 의해 35 내지 40℃에서 톨루엔을 감압 하에 제거하였다. 수득되는 잔류물을 물(100 mL)에 용해시키고 고체 탄산 나트륨(1.25 g)을 가하여 pH를 9로 조절하였다. 수용액을 디클로로메탄(3 x 30 mL)으로 추출하고 합쳐진 유기 층을 무수 황산 나트륨으로 건조시켜 여과하고, 용매를 회전식 증발에 의해 제거하였다. 수득되는 백색 고체를 감압 하에 더 건조시켜 옥시코돈(1.37 g, 91%)을 수득하였다.
- [0199] 실시예 20에 기재된 방법을 이용한 옥시코돈 생성물 중 14-히드록시코데인은 함량의 결정은 85 ppm의 14-히드록시코데인을 나타냈다. 탈수를 수행하는 데 사용된 조건 하에 8-히드록시옥시코돈의 14-히드록시코데인으로의 별도로 결정된 98%를 초과하는 변환과 함께 상기 결과는 원래의 옥시코돈 조성물이 약 85 ppm의 8-히드록시옥시코돈을 함유하였음을 나타낸다.
- [0200] **실시예 25**
- [0201] 옥시코돈 조성물로부터 8-히드록시옥시코돈의 제거
- [0202] 본 실시예는 약 85 ppm의 8-히드록시옥시코돈을 함유하는 옥시코돈 조성물로부터 8-히드록시옥시코돈을 제거하는 방법을 기재한다.
- [0203] 약 85 ppm의 8-히드록시옥시코돈을 함유하는 옥시코돈 조성물을 실시예 24에 기재된 것과 같이 p-톨루엔술폰산과 함께 톨루엔 중 환류 하에 산 촉매 탈수반응시켰다. 수득되는 옥시코돈 생성물(1.35 g, 4.29 mmol)의 시료, 및 EDTA(15 mg)을 0.2 N HCl 수용액(27 mL)에 용해시키고, 1 M Na₂CO₃ 수용액을 이용하여 pH를 6.1로 올렸다. 소량의 옥시코돈 침전물이 용해될 때까지 용액을 교반한 후, 소듐 티오글리콜레이트(68.3 mg, 0.60 mmol)를 가하였다. 60 분 동안 더 교반 후, 1 M Na₂CO₃ 수용액(4.4 mL)을 이용하여 pH를 8.1로 올리고, 수득되는 백색 침전물을 디클로로메탄(3 x 40 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조 및 여과하고, 용매를 회전식 증발에 의해 제거하여, 8-히드록시옥시코돈 함량 및 14-히드록시코돈의 합이 5 ppm 미만인 옥시코돈 생성물을 수득하였다 (실시예 26에서의 결정 참조).
- [0204] **실시예 26**
- [0205] 실시예 25의 생성물 중 8-히드록시옥시코돈 및 14-히드록시코데인은 함량의 합의 결정
- [0206] 실시예 25의 옥시코돈 생성물 시료(0.703 g, 2.23 mmol) 및 p-톨루엔술폰산 1수화물(0.727 g, 3.8 mmol) 및 톨루엔(125 mL)을, 환류 응축기가 장치된 250 mL 들이 둥근-바닥 플라스크에서 환류하도록 가열하였다. 2.5 시간 후, 회전식 증발에 의해 35 내지 40℃에서 톨루엔을 감압 하에 제거하였다. 수득되는 잔류물을 물(50 mL)에 용해시키고 고체 탄산 나트륨(0.50 g)을 가하여 pH를 9로 조절하였다. 수용액을 디클로로메탄(3 x 15 mL)으로 추출하고 합쳐진 유기 층을 무수 황산 나트륨으로 건조시켜 여과하고, 용매를 회전식 증발에 의해 감압 하에 제거하였다. 백색 고체를 고-진공 하에 15 분 동안 더 건조시키고, 0.1 N HCl 수용액(25 mL)에 용해시켰다. 회전식 증발에 의해 30 내지 35℃에서 감압 하에 물을 제거하고, 고체를 고-진공 하에 건조시켜 옥시코돈 히드로클로라이드를 수득하였다.
- [0207] 옥시코돈 히드로클로라이드의 분석에 사용하기 위한 5-머캅토-2-니트로-벤조산을 함유하는 용액은 다음 방법을 이용하여 제조하였다. 실이 달린 테플론으로 안을 덴 마개 및 작은 자석 교반 막대를 수용하는 8 mL 들이 반응 바이얼에서, 0.1 M Na₂HPO₄ 수용액(4.75 mL) 및 0.1 M NaH₂PO₄ 용액(0.25 mL)에 5 mg의 EDTA를 용해시켜 pH 7.4의 완충액을 제조하였다. 디티오프레이틀(1.9 mg, 0.012 mmol)에 이어 5,5'-디티오비스(2-니트로-벤조산)(10 mg, 0.025 mmol)을 가하였고, 이는 용액을 즉시 주황색으로 변하게 하였다. 고체가 완전히 용해되면 (5 분), 1 N HCl 수용액(0.285 mL)을 이용하여 용액의 pH를 4.6 내지 4.5로 낮추었다. 시료 바이얼 내에 직접 들어가도록 충분히 가는 복합 전극(약 5 mm)을 갖는 pH 측정기를 이용하여 pH 측정을 수행하였다.
- [0208] 옥시코돈 히드로클로라이드(579 mg, 1.65 mmol)의 시료를 8 mL 들이 반응 바이얼에 넣고, 거기에 앞에서 제조된 5-머캅토-2-니트로-벤조산의 용액 3.5 mL를 가하였다. 100 mg/mL의 NaH₂PO₄ 수용액(0.47 mL)을 가하여 혼합물

의 pH를 4.5로 올리고, 1.0 ml의 분액을 제거하고, pH 4.5의 0.01 M NaOAc/HOAc 완충 용액(10 μ L)으로 희석하여, 교반하였다. 나머지(2.5 mL)는 별도의 스파이크 실험을 위해 남겨 두었는데, 이 실험에서는 알려진 양의 14-히드록시옥시코테인을 상기 혼합물에 가하였다. 90 분 후, 진한 HCl(10 μ L)를 이용하여 pH를 2로 낮추고, 용매를 바이얼에 가하고, 마개를 닫고, 격렬하게 흔들어 상기 현탁액을 에틸 아세테이트(3 x 1 mL)으로 추출하였다. 파스퇴르 피펫에 의해 유기 층을 바이얼에서 완전히 제거하였다. 물 층을 HPLC로 분석하였는데, 여기에서 배출류의 분석물을 325 nm에서의 흡광도에 의해 정량하였다. 실시예 24의 생성물 중 14-히드록시옥시코테인은 함량, 및 따라서 8-히드록시옥시코돈 함량 및 14-히드록시옥시코테인은 함량의 합은 아래에 나타난 것과 같이, 분석된 옥시코돈 1 밀리그램 당 5-(옥시코돈-8-술폰닐)-2-니트로-벤조산 피크 아래 면적 대 첨가된 14-히드록시옥시코테인의 양(ppm, 즉 옥시코돈 1 그램 당 첨가된 14-히드록시옥시코테인의 마이크로그램)의 그래프로부터 결정할 때 2.3 ppm이었다.



[0209]

[0210]

세로좌표 상에 플롯된 것은 티올-마이클 부가물 5-(옥시코돈-8-술폰닐)-2-니트로-벤조산(14-HCA)에 해당하는 피크에 대하여 수득된 면적 대 분석된 옥시코돈(Oxy)의 중량의 비이다 (면적 단위 (AU)/mg). 가로좌표 상에 플롯된 것은 14-히드록시옥시코테인(14-HC) 스파이크의 중량 대 분석된 옥시코돈 중량의 비(ppm)이다.

[0211]

본 발명의 몇 가지 구현예를 여기에 설명하고 예시하였지만, 당업자는 여기에 기재된 기능을 수행하고/하거나 결과 및/또는 장점의 하나 이상을 수득하기 위해 다양한 다른 수단 및/또는 구조를 쉽게 생각할 것이고, 그러한 변화 및/또는 수정의 각각은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 더욱 일반적으로, 당업자는 여기에 기재된 모든 매개변수, 치수, 물질 및 형태는 예시적인 의미이며 실제적인 매개변수, 치수, 물질 및/또는 형태는 본 발명의 지침이 사용되는 구체적인 응용(들)에 의존할 것임을 쉽게 인식할 것이다. 당업자는 단지 일상적인 실험을 이용하여 여기에 기재된 발명의 특정 구현예에 대한 다수의 동등물을 알아내거나 확신할 수 있을 것이다. 그러므로, 전술한 구현예들은 단지 예로써 나타난 것이며, 첨부된 청구항 및 그에 대한 동등물의 범위 내에서 본 발명은 구체적으로 기재되고 청구된 것과는 다르게 실시될 수도 있음이 이해되어야 한다. 둘 이상의 방법, 공정 단계 또는 본 발명의 다른 특징의 임의의 조합은, 상호 불일치하지 않는다면, 본 발명의 범위 내에 포함된다.

[0212]

명세서 및 청구항에서 여기에 사용되는 부정관사("a" 및 "an")는 반대로 명시되지 않는 한, "적어도 하나"를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

[0213]

본 명세서 및 청구항에서 여기에 사용되는 어구 "및/또는"은 그렇게 결합된 요소들의 "어느 하나 또는 양자", 즉 어떤 경우에는 함께 존재하고 다른 경우에는 분리되어 존재하는 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "및/또는"으로 나열된 다수의 요소도 같은 방식으로, 즉 그렇게 결합된 요소의 "하나 이상"으로 간주되어야 한다. "및/또는" 절로 구체적으로 정의된 요소 들 외의 다른 요소들이, 구체적으로 정의된 상기 요소와 관련되건 관련되지 않건 선택적으로 존재할 수 있다. 즉, "포함하는"과 같은 비제한적인 언어와 함께 사용될 경우, "A 및/또는 B"라고 함은 하나의 구현예에서는, A 만을 (B 이외의 요소를 선택적으로 포함하는) 의미하고; 또 하나의 구현예에서는 B 만을 (A 이외의 요소를 선택적으로 포함하는) 의미하며; 또 다른 구현예에서는 A와 B 모두를 (다른 요소를 선택적으로 포함하는) 의미할 수 있는 등이다.

[0214]

본 명세서 및 청구항에서 사용된 "또는"은 상기 정의된 "및/또는"과 같은 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면 목록에서 항목을 분리할 때, "또는"이나 "및/또는"은 포함적으로, 즉 적어도 하나를 포함하지만, 요소의 다수 또는 목록 중 하나 이상을 포함하고, 선택적으로는 추가의 나열되지 않은 항목을 포함하는 것으로 해석되어야 한다. "단지 하나의" 또는 "정확히 하나의"와 같이 반대로 분명히 명시되거나, 청구항에서 사용될 경

우 "이루어진(consisting of)" 같은 용어들만 요소의 다수 또는 목록 중 정확히 하나의 요소를 포함하는 것을 의미할 것이다. 일반적으로, 여기에 사용되는 "또는"이라는 용어는 "어느 하나", "하나의", "단 하나의" 또는 "정확히 하나의"와 같은 배제함의 용어가 앞에 있을 경우에만, 배제하는 선택(즉, "하나 또는 다른 하나, 그러나 둘다 아님)을 나타내는 것으로 해석되어야 한다. 청구항에 사용될 경우 "주로 ~로 이루어진"은 특허법의 분야에 사용되는 통상적인 의미를 갖는다.

[0215]

본 명세서 및 청구항에 사용된 하나 이상의 요소의 목록에 있어서 "적어도 하나"라는 어구는 요소의 목록 중 임의의 하나 이상의 요소로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하지만, 요소의 목록에 구체적으로 나열된 각각의 및 모든 요소를 반드시 포함하지는 않으며 요소의 목록에서 요소의 임의 조합을 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 상기 정의는 또한, 요소들이 "적어도 하나"라는 어구가 의미하는 상기 요소의 목록 내에 구체적으로 정의된 요소들 외의 것을, 상기 구체적으로 정의된 요소들과 관련이 있건 없건, 선택적으로 존재할 수 있도록 한다. 즉, 비제한적인 예로서, "적어도 하나의 A 및 B" (또는 동등하게, "적어도 하나의 A 또는 B", 또는 동등하게 "적어도 하나의 A 및/또는 B")는 하나의 구현예에서, 적어도 하나의, 선택적으로 하나 이상의 A를 포함하지만 B는 존재하지 않는 (그리고 선택적으로 B 이외의 요소를 포함하는) 것; 또 하나의 구현예에서는 적어도 하나의, 선택적으로 하나 이상의 B를 포함하지만 A는 존재하지 않는 (그리고 선택적으로 A 이외의 요소를 포함하는) 것; 또 다른 구현예에서는, 적어도 하나의, 선택적으로 하나 이상의 A 및 적어도 하나의, 선택적으로 하나 이상의 B를 포함하는 (그리고 선택적으로 다른 요소를 포함하는) 것을 의미할 수 있는 등이다.

[0216]

반대로 명시되지 않는 한, 하나 이상의 단계 또는 작업을 포함하는 여기에 청구된 임의의 방법에서, 상기 방법의 단계나 작업의 순서는 상기 방법의 단계 또는 작업이 열거된 순서에 반드시 국한되지 않는다.

[0217]

상기 명세서에서 뿐만 아니라 청구항에서, "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "답지하는", "갖는", "함유하는", "수반하는", "보유하는", "구성된(composed of)" 등의 모든 변형 구는 비제한적인 것으로, 즉 포함하지만 이에 국한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 단지 "이루어진" 및 "주로 이루어진"의 변형 구만이 미국 특허청 특허 심사 과정 섹션 2111.03에 기재된 것과 같이 각각 제한적인 또는 반-제한적인 변형 구이다.