



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 359 657**

51 Int. Cl.:
C07D 489/02 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08157739 .7**
96 Fecha de presentación : **09.11.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **2003134**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.12.2008**

54 Título: **Composiciones de hidromorfinona.**

30 Prioridad: **09.11.1999 US 164364 P**
09.11.1999 US 164536 P
09.11.1999 US 164505 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.05.2011

73 Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Department D377/Ap6A-1 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-6008, US

72 Inventor/es: **Harclerode, William, H.;**
Gault, Robert y
Sandison, Mark, D.

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 359 657 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de Hidromorfina

5 Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad a las Solicitudes de Patente Provisionales U.S. N^os de Serie 60/164.364, 60/164.505 y 60/164.536, cada una titulada "Método para Sintetizar Hidromorfona e Hidrocodona", y registradas el 9 de noviembre de 1999.

10

Antecedentes de la Invención

15 El clorhidrato de hidromorfona (vendido como Dilaudid, Laudicon, Hydromorphan) es un analgésico narcótico y uno de sus usos de principio es el alivio del dolor (Physicians Desk Reference, pág. 1.383; Merck Index, 4700). No se conoce el mecanismo exacto del clorhidrato de hidromorfona, aunque se cree que tiene que ver con la existencia de receptores opiáceos en el sistema nervioso central. No existe límite intrínseco al efecto analgésico del clorhidrato de hidromorfona; como la morfina, dosis adecuadas aliviarán incluso el más grave dolor.

20 El clorhidrato de hidromorfona es también un antitusivo narcótico de acción central, que actúa directamente en el centro reflejo de la tos. Además, produce somnolencia, cambios de ánimo y confusión mental, paraliza el centro respiratorio, estimula el centro del vómito, produce contracción de la pupila como una cabeza de alfiler, intensifica la actividad parasimpática, eleva la presión del fluido cerebroespinal, aumenta la presión biliar y produce también hiperglucemia transitoria.

25 La hidrocodona (dihidrocodeinona, Bekadid, Dicodid) es un antitusivo y analgésico narcótico semisintético con múltiples acciones similares a las de la codeína. Como la hidromorfona y otros compuestos opiáceos, no se conoce el mecanismo de acción. La hidrocodona puede producir meiosis, euforia y dependencia física y fisiológica. En dosis en exceso, la hidrocodona deprime la respiración (Physicians Desk Reference, pág. 948).

30 En la técnica se conocen las síntesis de la hidromorfina y la hidrocodeína. Por ejemplo, la formación de hidromorfina a partir de morfina, vía hidrogenación a temperatura ambiente del doble enlace con paladio coloidal y gas hidrógeno, está revelada en la Patente Alemana 260 233. La patente también revela la formación de hidrocodeína. No se revelan los rendimientos de los derivados hidrogenados.

35 En la Patente del Reino Unido N^o 285.404, se revela la formación de dihidrotebaína (un derivado éter dimetilico de dihidromorfina) a temperatura ambiente, utilizando óxido de platino como catalizador. Los grupos metilo se pueden eliminar para producir dihidromorfina. El rendimiento es aproximadamente el 55%.

40 En la técnica también se conocen las síntesis de hidrocodona e hidromorfona a partir de codeína y morfina, respectivamente.

45 La Patente Alemana 380 919 revela un método para sintetizar hidromorfona, tratando morfina con un agente catalítico (por ejemplo, negro de platino o de paladio), ácido clorhídrico y gas hidrógeno. Luego, la mezcla de reacción se calienta de 60 hasta 90°C bajo una presión de agua de 30 cm. No se revela el rendimiento de la cetona.

50 La Patente Alemana 607 931 revela la síntesis de hidromorfinas. La síntesis implica calentar morfina con grandes cantidades de platino finamente dividido en ácido diluido. El catalizador de platino es saturado con gas hidrógeno antes de que empiece la reacción. Se descubrió que no era necesario gas hidrógeno adicional para que prosiguiera la reacción. Se reportaron rendimientos del 40% al 85%.

La Patente Alemana 617 238, una continuación en parte de la Patente Alemana 607 931, revela que se pueden obtener rendimientos relativamente altos de hidromorfonas mediante el uso de cantidades menores de catalizador. Los rendimientos resultantes oscilaban desde el 70% hasta el 85% del rendimiento teórico.

55 La Patente U.S. N^o 2.544.291 revela un proceso para la preparación de dihidrocodona tratando codeína con catalizador de paladio soportado, en una solución ácida calentada. La mezcla de reacción es purificada mediante el tratamiento con alúmina activada. Se recuperó el producto resultante con un rendimiento del 65%, y se determinó que estaba "libre de codeína".

60 La Patente U.S. N^o 2.628.962 revela la oxidación de dihidrocodeína a dihidrocodona, mediante la adición de cetonas a la mezcla de reacción en presencia de alcóxidos de aluminio. El rendimiento resultante fue el 36'5%.

65 La Patente U.S. N^o 2.654.756, una continuación en parte de la Patente U.S. N^o 2.628.962, revela el empleo de cetonas, tales como ciclohexanona y alcoxíciclohexanonas, para aumentar el rendimiento de las cetonas narcóticas a partir de los correspondientes alcoholes, en presencia de alcóxidos de aluminio. Sin embargo, los rendimientos

resultantes fueron aproximadamente del 40%.

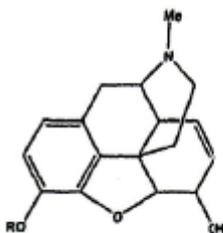
La Patente U.S. Nº 2.649.454 revela un método para producir derivados cetona de opiáceos, calentando los alcoholes en presencia de t-butóxido potásico. Los rendimientos de la reacción oscilaron entre 71-83%.

Más recientemente, se informó que era posible formar dihidrocetonas a partir de alcaloides narcóticos, con platino o paladio coloidal como catalizador. Se observó que, si no se introducía hidrógeno, la reacción se podría llevar a cabo en presencia de una gran cantidad de platino finamente dividido. Sin embargo, se reportó que los productos más puros, o los productos más fácilmente purificados, fueron obtenidos cuando la reacción se realizó en una corriente de hidrógeno, antes que en ausencia de hidrógeno (Gaal, C. M. T. A. Kernai Osz. Kozl. 24:307-313 (1965)).

Sumario de la Invención

En un aspecto, la invención presenta un método para preparar una cetona a partir de un alcaloide narcótico que tiene una porción alcohol alílica. El método comprende el mezclar el alcaloide narcótico con un ácido en presencia de un catalizador, en ausencia sustancial de gas hidrógeno. Ventajosamente, el alcaloide narcótico es morfina, codeína o sales de los mismos.

Preferiblemente, el alcaloide narcótico es de fórmula (I):



(I)

en donde R es hidrógeno o una porción protectora de alcoholes. En una forma de realización ventajosa, R es hidrógeno o metilo.

La invención también tiene que ver con una composición de hidromorfona que está sustancialmente libre de impurezas. En una forma de realización ventajosa, la composición consta de hidromorfona y desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina, hasta aproximadamente el 0'1% de morfina, hasta aproximadamente el 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona, hasta aproximadamente el 0'5% de bis-hidromorfona, y hasta aproximadamente el 0'2% de otras impurezas.

En otro aspecto, la invención está dirigida hacia un método para formar una composición farmacéutica constando de una sal de hidromorfona, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona. El método comprende el calentar una mezcla acuosa de la sal, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona, durante tiempo suficiente para reducir la concentración de 8-hidroxi-hidromorfona a menos del 1'0%. En todavía otro aspecto, la invención está dirigida hacia una composición de hidromorfona, la cual se prepara mediante un proceso que incluye el mezclar morfina con un ácido en presencia de un catalizador, en donde dicho proceso se lleva a cabo en ausencia sustancial de gas hidrógeno.

Descripción Detallada de la Invención

La invención tiene que ver con un método para sintetizar derivados cetona de alcaloides narcóticos, mezclando el alcaloide narcótico con un ácido en presencia de un catalizador, en ausencia sustancial de gas hidrógeno. El producto obtenido a partir de los métodos de la invención tiene un nuevo perfil de composición, discutido en detalle a continuación.

1. Definiciones

Antes de la descripción adicional de la invención, están recogidos aquí ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntadas.

El término "porción protectora de alcoholes" incluye porciones que pueden ser eliminadas y/o derivatizadas después de la formación de la cetona, según los métodos de la invención, para producir el alcohol libre. Ventajosamente, la porción protectora de alcoholes es inerte en las condiciones utilizadas para generar la cetona.

Las porciones protectoras de alcoholes incluyen, pero no se limitan a, grupos protectores de hidroxilo conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley: Nueva York, 1981)). Los

ejemplos incluyen metoximetil éteres (MOM), β -metoxietoximetil éteres (MEM), tetrahidropiraniil éteres (THP), metiltiometil éteres (MTM), grupos bencilo, y silil éteres (por ejemplo, trimetilsilil éteres (TMS), *t*-butildimetilsilil éteres (TBDMS)). Además, el término “porción protectora de alcoholes” incluye porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, aralquilo, arilo y heteroarilo.

El término “alquenilo” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos a continuación, pero que contienen al menos un doble enlace. A menos que se especifique el número de carbonos, “alquenilo inferior” se refiere a un grupo alquenilo, como se definió antes, pero teniendo de dos a cuatro átomos de carbono en el número de carbonos en su estructura esqueleto.

El término “alquilo” incluye grupos alifáticos saturados, abarcando grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. El término alquilo incluye además grupos alquilo que pueden incluir además heteroátomos reemplazando a uno o más carbonos del esqueleto del hidrocarburo, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. En una forma de realización, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 20 o menos átomos de carbono en su esqueleto (por ejemplo, C₁-C₁₂ para cadena lineal, C₃-C₁₂ para cadena ramificada). Los ejemplos de grupos alquilo contemplados por la invención incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo ramificado, hexilo ramificado, ciclohexilo y ciclopentilo.

Es más, el término alquilo incluye “alquilos no sustituidos” y “alquilos sustituidos”, el último de los cuales se refiere a porciones alquilo teniendo sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno o más carbonos del esqueleto del hidrocarburo. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática. Se comprenderá por aquellos especializados en la técnica que los sustituyentes en la cadena del hidrocarburo pueden estar ellos mismos sustituidos, si fuese apropiado. Los cicloalquilos pueden estar adicionalmente sustituidos, por ejemplo, con los sustituyentes descritos antes. Una porción “alquilarilo” es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)). A menos que se especifique el número de carbonos, “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo, como se definió antes, pero teniendo de uno a tres átomos de carbono en su estructura esqueleto. Los términos “alcoxialquilo”, “poliaminoalquilo” y “tioalcoxialquilo” incluyen grupos alquilo, como se describieron antes, que incluyen adicionalmente átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre reemplazando a uno o más carbonos del esqueleto del hidrocarburo, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

El término “alquinilo” incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos antes, pero que contienen al menos un triple enlace. A menos que se especifique el número de carbonos, “alquinilo inferior” se refiere a un grupo alquinilo, como se definió antes, pero teniendo de dos a cuatro átomos de carbono en su estructura esqueleto.

El término “porción alcohol alílica” incluye porciones hidroxilo ubicadas en carbonos alílicos, por ejemplo, en carbonos adyacentes a dobles enlaces.

El término “arilo” incluye grupos arilo, incluyendo grupos aromáticos de anillo único de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, benzoxazol, benzotiazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y otros. Los grupos arilo también incluyen grupos aromáticos fusionados policíclicos tales como naftilo, quinolilo, indolilo y otros. Aquellos grupos arilo que tengan heteroátomos en la estructura del anillo pueden ser mencionados también como “arilheterociclos”. “heteroarilos” o “heteroaromáticos”. El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo, con sustituyentes tales como se describieron antes como, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática. Los grupos arilo también pueden estar fusionados o con puentes con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no sean aromáticos, para formar un policiclo (por ejemplo, tetralina). El término “aralquilo” incluye grupos arilo sustituidos con al menos un grupo arilo, y grupos arilo sustituidos con al menos un grupo alquilo.

El término “Deutsches Arzneibuch (‘DAB’) Test” se refiere a una batería de ensayos para confirmar la identificación y establecer un estándar de pureza para un producto farmacéutico. Se considera que un producto farmacéutico pasa la batería DAB de ensayos conforme al siguiente protocolo:

Materiales y Métodos: Para el protocolo DAB, la solución de ensayo se fabrica disolviendo 1’25 g de la sustancia de

ensayo en 25 ml de agua.

Parte 1; identificación

- 5 **Características:** El compuesto de ensayo debería ser un polvo blanco cristalino; ligeramente soluble en agua, soluble en aproximadamente 30 partes de etanol del 90%; y no muy soluble en cloroformo.

10 **Test A:** El Espectro de Absorción Infrarroja (IR) (Pharm. Eur. test V.6.18) del precipitado del Test D es comparado con el espectro de una referencia farmacéutica de identidad conocida. Ambas, absorción máxima y las intensidades relativas, son comparadas a espectros de referencia.

Test B: Se disuelven 2 a 3 mg de la sustancia de ensayo en 3 ml formaldehído-ácido sulfúrico enfriado con hielo. El color de la solución debería virar del amarillo al violeta.

15 **Test C:** Se diluye 1 ml de la solución de ensayo a 25 ml con agua. A 5 ml de la solución diluida se añade 0'3 ml de solución de yodato potásico y 0'4 ml de solución al 7% de ácido clorhídrico. La solución vira inmediatamente al amarillo. Cuando se añade 0'5 ml de una solución de amoniaco al 10%, el color amarillo debería volverse más intenso.

20 **Test D:** Se añade 1 ml de una solución de amoniaco al 10% a 3 ml de la solución de ensayo. Después de que la solución fuese agitada con una varilla de vidrio, se forma un precipitado blanco cristalino. El precipitado se lava con agua y se seca a una temperatura de 100 a 105°C. El precipitado debería fundirse a una temperatura entre 263 y 268°C (ver Pharm. Eur. Test V.6.11.3, Método instantáneo del punto de fusión).

25 **Test E:** El filtrado de D debería dar la reacción de identidad de cloruros (V.3.1.1).

Parte 2: ensayo de pureza

30 **Apariencia de la Solución de Ensayo:** La solución de ensayo debe ser transparente (V.6.1) e incolora (V.6.2, Método II).

Acidez o Alcalinidad: 2 ml de la solución de ensayo no deberían desarrollar un color amarillo después de la adición de 0'05 ml de solución de rojo de metilo. También, una solución de 2 ml de la solución de ensayo no debería desarrollar un color amarillo después de la adición de 0'05 ml de solución de verde de bromocresol.

35 **Rotación Óptica Específica (V.6.6):** La rotación óptica de la solución de ensayo debería estar entre -136'5° y -138'5°, y se debería calcular con referencia a la sustancia seca.

40 **Alcaloides sin Grupo Hidroxilo Fenólico:** 1'0 ml de solución de ensayo no se debería volver turbio después de la dilución con 1'2 ml de agua y la adición, gota a gota, de 1'2 ml de una solución de NaOH al 8'5%.

45 **Reactividad con Ácido Sulfúrico ("Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables"):** Se disuelven 20 mg de la sustancia de ensayo en 5 ml de ácido sulfúrico del 96%. Después de 5 minutos, la solución no debería estar más fuertemente coloreada que la solución comparativa BG6 (V.6.2, Método I).

Sustancias Relacionadas con Morfina y Morfina no hidratada: La solución de ensayo del ensayo de "Reactividad con Ácido Sulfúrico" no debería volverse verde o azul después de la adición de 0'2 ml de solución de cloruro férrico (III), y después de calentar en un baño de agua durante 1 minuto.

50 **Pérdida por desecación:** Cuando 1'000 g de sustancia de ensayo se seca en un horno a 100-105°C, no se debería perder más del 0'5% del peso total (V.6.22).

55 **Cenizas Sulfatadas:** No más del 0'1%, como se determinó a partir de 0'100 g de sustancia de ensayo (V.3.2.14).

Ensayo: Se disolvió 0'200 g de sustancia de ensayo en una mezcla de 5 ml de agua, 30 ml de etanol, y 10 ml de cloroformo. Después de la adición de 0'5 ml de solución de azul de bromotimol, se valora la solución de sustancia de ensayo, con agitación, con NaOH 0'1N hasta que la solución vire a verde claro.

60 1 ml de solución de NaOH 0'1N es equivalente a 32'18 mg de $C_{17}H_{20}ClNO_3$.

Uno de los ensayos de pureza incluido en la batería de ensayos DAB es el "Ensayo de Reactividad con Ácido Sulfúrico", el cual es también conocido en la técnica como el "Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables".

65 El término "heteroátomo" incluye átomos de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Heteroátomos

preferidos son el nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

Los términos “policíclico” o “radical policíclico” se refieren a dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterocíclicos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son “anillos fusionados”. Los anillos que están juntados mediante átomos no adyacentes se denominan anillos “con puentes”. Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como se describieron antes, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilo, alquilarilo, o una porción aromática o heteroaromática.

El término “alcaloide narcótico” incluye bases nitrogenadas orgánicas y sus sales. Abarca alcaloides derivados a partir de opiáceos, por ejemplo, morfina y codeína. El término incluye alcaloides conteniendo alcoholes alílicos que, ventajosamente, pueden ser transformados en cetona utilizando los métodos de la invención.

El término “no soportados” incluye catalizadores que no están depositados sobre un sustrato (por ejemplo, alúmina, piedra pómez y carbón vegetal). Los ejemplos de catalizadores no soportados incluyen catalizadores de paladio tales como negro de paladio.

El término “ausencia sustancial” de gas hidrógeno se refiere a condiciones de reacción donde la cantidad de gas hidrógeno en el recipiente de reacción es, por ejemplo, menor del 5%, menor del 2%, o, preferiblemente, menor del 1%.

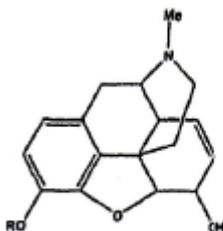
El término “sustancialmente libre de impurezas” se refiere a composiciones de la invención conteniendo impurezas (por ejemplo, en el caso de hidromorfona, subproductos de reacción incluyendo dihidromorfina, morfina, 8-hidroxi-hidromorfona, bis-hidromorfona y otras impurezas sin especificar) que están ausentes o presentes en la composición, en cantidades tales que la composición pasa el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables y/o el Deutsches Arzneibuch Test.

2. Métodos

La invención tiene que ver, al menos en parte, con un método para preparar una cetona a partir de un alcaloide narcótico que tiene una porción alcohol alílica. El método comprende el mezclar el alcaloide narcótico con un ácido en presencia de un catalizador, en ausencia sustancial de gas hidrógeno.

El Esquema 1 muestra un ejemplo de un método sintético de la invención (para una discusión experimental más detallada, ver los Ejemplos 1-4 a continuación). Brevemente, se añade agua, HCl concentrado y catalizador de paladio activado a un recipiente de reacción bajo atmósfera de nitrógeno, y se calienta a 95°C. Después se añade el alcaloide narcótico y se mantiene la temperatura de reacción. Después de una hora, se filtra la mezcla de reacción para eliminar el catalizador, y luego se enfría a 40°C y se añade metabisulfito sódico. Después se deja que se enfríe la solución a temperatura ambiente, y se agita durante la noche. Luego, se calienta a reflujo el aducto de sulfito en agua con carbón vegetal activado. Después de aproximadamente diez minutos, se elimina por filtración el carbón vegetal activado. Después se añade carbonato sódico, y se ajusta el pH de la reacción por encima de su pK_a , preferiblemente 9.0-9.5, con hidróxido amónico concentrado. Después de agitar durante la noche, se filtra la suspensión, se transforma en una de sus sales, por ejemplo sal de HCl, y la cetona de alcaloide narcótico es secada a vacío. En otra forma de realización de la invención, el aducto de sulfito es calentado durante cinco horas en agua desionizada (ver Ejemplo 4) antes de la adición de carbonato sódico.

En otra forma de realización, el alcaloide narcótico se compone de un compuesto representado por la fórmula (1):

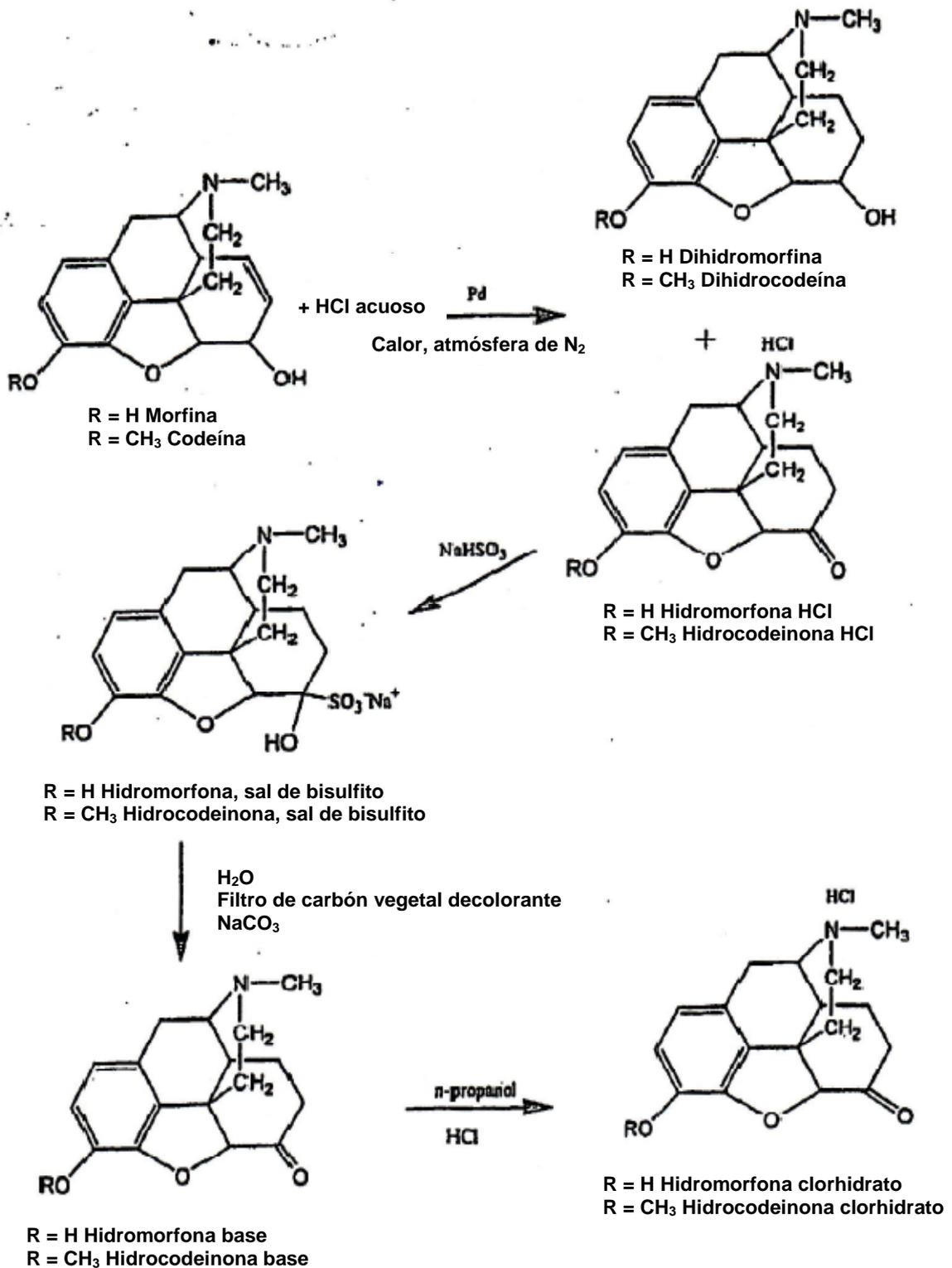


(I)

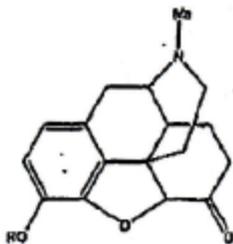
en donde R es hidrógeno o una porción protectora de alcoholes. Preferiblemente, R es alquilo (por ejemplo, alquilo inferior, más preferiblemente metilo), aralquilo o arilo. En una forma de realización, el alcaloide narcótico es morfina

(R = H) o codeína (R = CH₃), o una sal de los mismos. En otra forma de realización, la porción protectora de alcoholes es eliminada antes de la formación de la cetona.

ESQUEMA 1



En otra forma de realización, la cetona se compone de un compuesto representado por la fórmula II:



(II)

5 en donde R es como se definió antes. Ventajosamente, R es H o CH₃.

10 En una forma de realización, la cetona es hidromorfona o una de sus sales. En todavía otra forma de realización, el método comprende además el calentar la mezcla durante un periodo de tiempo suficiente para producir una composición de hidromorfona constando de menos del 1'0% de 8-hidroxi-hidromorfona. Preferiblemente, el periodo de tiempo es mayor de unos treinta minutos, más preferiblemente mayor de unas tres horas, y todavía más preferible igual o mayor de unas cinco horas.

15 La composición de hidromorfona preparada mediante los métodos de la invención está sustancialmente libre de impurezas. En ciertas formas de realización, la composición de hidromorfona contiene las impurezas siguientes: alrededor del 0'05% de dihidromorfina, alrededor del 0'0% de morfina, alrededor del 0'0% de 8-hidroxi-hidromorfona, alrededor del 0'0% de bis-hidromorfona y alrededor del 0'0% de otras impurezas. En aún otras formas de realización, la composición de hidromorfona contiene hasta aproximadamente un 1'0% de dihidromorfina, hasta aproximadamente un 0'1% de morfina, hasta aproximadamente un 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona, hasta aproximadamente un 0'5% de bis-hidromorfona, y hasta aproximadamente un 0'2% de otras impurezas.

En una forma de realización adicional, la hidromorfona sintetizada mediante los métodos de la invención pasa el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables y/o el Deutsches Arzneibuch Test (ver Ejemplo 5).

25 En otra forma de realización, la cetona es hidrocodona o una de sus sales. La hidrocodona preparada mediante los métodos de la invención está sustancialmente libre de impurezas. En una forma de realización, la hidrocodona sintetizada mediante los métodos de la invención pasa el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables y/o el Deutsches Arzneibuch Test (ver Ejemplo 5).

30 El ácido utilizado en los métodos de la invención puede ser cualquier ácido que permita la formación de la cetona. Los ejemplos de ácidos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ácido carbónico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético y, preferiblemente, ácido clorhídrico. En la técnica se conocen otros muchos ácidos apropiados.

35 El catalizador utilizado en los métodos de la invención puede ser cualquier catalizador que catalice la formación de la cetona a partir del alcohol de ácido alílico del alcaloide narcótico. Los ejemplos de catalizadores apropiados incluyen, pero no se limitan a, platino y, preferiblemente, paladio. En una forma de realización preferida, se utiliza un catalizador no soportado, por ejemplo negro de paladio, en comparación con un catalizador soportado, por ejemplo paladio sobre alúmina, piedra pómez o carbón vegetal.

40 3. Composiciones

45 En otro aspecto, la invención presenta una composición constando de hidromorfona. La composición de hidromorfona de la invención está sustancialmente libre de impurezas. En ciertas formas de realización, la composición de hidromorfona contiene las impurezas siguientes: alrededor del 0'05% de dihidromorfina, alrededor del 0'0% de morfina, alrededor del 0'0% de 8-hidroxi-hidromorfona, alrededor del 0'0% de bis-hidromorfona y alrededor del 0'0% de otras impurezas. En aún otras formas de realización, la composición de hidromorfona contiene hasta aproximadamente un 1'0% de dihidromorfina, hasta aproximadamente un 0'1% de morfina, hasta aproximadamente un 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona, hasta aproximadamente un 0'5% de bis-hidromorfona, y hasta aproximadamente un 0'2% de otras impurezas.

55 En una forma de realización adicional, la composición contiene desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 0'5% de dihidromorfina. En otra forma de realización, la composición contiene hasta aproximadamente un 0'05% de morfina (por ejemplo, desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'05% de morfina). En todavía otra forma de realización, la composición contiene hasta aproximadamente el 0'5% de 8-hidroxi-hidromorfona (por ejemplo, desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'5% de 8-hidroxi-

hidromorfona). En otra forma de realización, la composición contiene hasta aproximadamente un 0'05% de bis-hidromorfona (por ejemplo, desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'05% de bis-hidromorfona). En una forma de realización adicional, la composición contiene hasta aproximadamente un 0'1% de otras impurezas (por ejemplo, desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'1% de otras impurezas).

Preferentemente, la composición consta de hidromorfona y de aproximadamente un 0'22% hasta aproximadamente un 0'29% de dihidromorfina; hasta aproximadamente un 0'02% de morfina (por ejemplo, desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'02% de morfina), desde aproximadamente el 0'04% hasta aproximadamente el 0'05% de 8-hidroxi-hidromorfona, hasta aproximadamente el 0'02% de bis-hidromorfona (por ejemplo, desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'02% de bis-hidromorfona), y hasta aproximadamente el 0'06% de otras impurezas (por ejemplo, desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'06% de otras impurezas).

En una forma de realización particularmente preferida, la composición consta de hidromorfona y de aproximadamente el 0'26% de dihidromorfina, aproximadamente el 0'01% de morfina, aproximadamente el 0'04% de 8-hidroxi-hidromorfona, aproximadamente el 0'02% de bis-hidromorfona, y aproximadamente el 0'06% de otras impurezas.

Preferentemente, la composición de la invención pasa el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables y/o el Deutsches Arzneibuch Test (ver Ejemplo 5). Ventajosamente, la invención tiene que ver con una composición de hidromorfona de la invención, que se prepara mezclando morfina con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) en presencia de un catalizador (por ejemplo, paladio no soportado), en ausencia sustancial de gas hidrógeno. Los métodos para sintetizar la composición de la invención están discutidos en los Ejemplos 1-4 y en el Esquema 1. Preferentemente, la composición pasa el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables y/o el Deutsches Arzneibuch Test.

4. Composiciones farmacéuticas

La invención también tiene que ver con un método para formar una composición farmacéutica constando de una sal de hidromorfona, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona. El método incluye el calentar una mezcla acuosa de la sal, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona, durante tiempo suficiente para reducir la concentración de 8-hidroxi-hidromorfona a menos del 1'0%. En una forma de realización, el tiempo es mayor de aproximadamente treinta minutos, más preferiblemente mayor de unas tres horas, y aún más preferiblemente igual o mayor de unas cinco horas. En una forma de realización, la sal es bisulfito. Ventajosamente, la composición farmacéutica contiene hidromorfona y aproximadamente un 0'05% hasta aproximadamente un 1'0% de dihidromorfina, aproximadamente un 0'0% hasta aproximadamente un 0'1% de morfina, aproximadamente un 0'0% hasta aproximadamente un 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona, aproximadamente un 0'0% hasta aproximadamente un 0'5% de bis-hidromorfona, y aproximadamente un 0'0% hasta aproximadamente un 0'2% de otras impurezas. Preferiblemente, la composición pasa el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables y/o el Deutsches Arzneibuch Test (ver Ejemplo 5).

Ejemplificación de la Invención

La invención está adicionalmente ilustrada por los ejemplos siguientes, los cuales no están construidos como limitantes. El catalizador de paladio utilizado en los siguientes ejemplos fue activado conforme al procedimiento siguiente.

Procedimiento de Activación del Paladio

Negro de paladio (36'0 g) y agua desionizada (AD) (36'0 g) fueron sonicados para romper los aglomerados grandes de catalizador. Se añadieron agua AD (500 ml) y HCl concentrado (120 ml). Se ajustó el flujo de nitrógeno a 1'4 ml/min y se calentó la suspensión. Cuando la suspensión alcanzó 50°C, se paró el flujo de nitrógeno y se inició un flujo de hidrógeno de 1'0 ml/min. La suspensión fue calentada a 85°C durante dos horas, enfriada y filtrada a través de papel Whatman nº 542. La preparación de catalizador "sin hidrógeno" utilizó el mismo procedimiento, excepto por la omisión de hidrógeno.

Ejemplo 1: Síntesis de Clorhidrato de Hidromorfona – "Proceso Actual"

Al reactor se cargaron agua AD (49'0 g), HCl concentrado (12'0 g) y catalizador de paladio activado (3'6 g). El reactor fue rellenado con nitrógeno y calentado a 50°C. Después, se desconectó el nitrógeno y el flujo de hidrógeno fue ajustado a 0'2 ml/min. Cuando la suspensión alcanzó 95°C, se añadió hidrato de morfina (40'0 g) al reactor. La mezcla de reacción fue mantenida a 95°C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción a 40°C y se añadió metabisulfito sódico (26'4 g). Se dejó que la suspensión enfriase a temperatura ambiente y agitara durante la noche. El aducto de sulfito resultante (30'3 g, peso seco, 59% de rendimiento) fue filtrado y desecado a vacío.

Se calentaron a reflujo el aducto de sulfito (30'0 g) y agua AD (430 g), y se añadió 0'2 g de carbón vegetal activado.

Después de quince minutos, se filtró el carbón vegetal activado. Al filtrado se añadió carbonato sódico (12'6 g), y se ajustó el pH de la solución a 9'0 con hidróxido amónico concentrado (6 ml). Después de agitar durante la noche, se filtró la suspensión y la hidromorfona base (15'6 g, peso seco; 41% de rendimiento) fue desecada a vacío.

5 La hidromorfona base (15'0 g) fue disuelta en metanol/agua AD (14 ml, 50/50 en volumen) y HCl concentrado/agua (10 ml, 50/50 en volumen). Se filtró la solución y se añadió n-propanol (42 ml). La suspensión fue agitada durante la noche, filtrada y secada a vacío. El clorhidrato de hidromorfona desecado (12'9 g; 30% de rendimiento) contenía 0'7% de 8-hidroxi-hidromorfona y 0'1% de dihidromorfina. El clorhidrato de hidromorfona falló en el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables.

10

Ejemplo 2: Síntesis “Sin Hidrógeno”

Se repitió la síntesis anterior, excepto que el hidrógeno fue reemplazado con nitrógeno en el procedimiento de activación del negro de paladio y durante la reacción. Se obtuvo el producto clorhidrato de hidromorfona con el mismo rendimiento, y tenía el perfil de impurezas siguiente: 0'6% de 8-hidroxi-hidromorfona y 0'2% de dihidromorfina. El clorhidrato de hidromorfona falló en el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables.

15

Ejemplo 3: Síntesis con “Tiempo Extra de Calentamiento”

20 Se preparó aducto de sulfito utilizando el proceso actual que emplea hidrógeno. Este aducto de sulfito (10'0 g) y agua AD (140 g) fueron calentados a reflujo durante cinco horas. Se enfrió la solución y se añadió carbonato sódico (4'1 g). El pH de la solución fue ajustado a 8'8 con hidróxido amónico concentrado (1'8 ml). Después de agitar durante la noche, se filtró la suspensión y la hidromorfona base (4'6 g, peso seco) fue desecada a vacío.

25 La hidromorfona base (4'0 g) fue disuelta en metanol/agua AD (4 ml, 50/50 en volumen) y HCl concentrado/agua (3 ml, 50/50 en volumen). Se filtró la solución y se añadió n-propanol (18 ml). La suspensión fue agitada durante la noche, filtrada y secada a vacío. El clorhidrato de hidromorfona desecado (3'0 g) contenía <0'1% de 8-hidroxi-hidromorfona y 0'25% de dihidromorfina. El clorhidrato de hidromorfona pasó el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables.

30

Ejemplo 4: Síntesis “sin Hidrógeno/con Tiempo Extra de Calentamiento”

35 Se preparó aducto de sulfito sin utilizar hidrógeno. Este aducto de sulfito (12'0 g) y agua AD (184 g) fueron calentados a reflujo durante cinco horas. Se enfrió la solución y se añadió carbonato sódico (4'9 g). El pH de la solución fue ajustado a 8'8 con hidróxido amónico concentrado (2'2 ml). Después de agitar durante la noche, se filtró la suspensión y la hidromorfona base (6'4 g, peso seco) fue desecada a vacío.

40 La hidromorfona base (6'0 g) fue disuelta en metanol/agua AD (6 ml, 50/50 en volumen) y HCl concentrado/agua (4'4 ml, 50/50 en volumen). Se filtró la solución y se añadió n-propanol (27 ml). La suspensión fue agitada durante la noche, filtrada y secada a vacío. El clorhidrato de hidromorfona desecado (5'1 g) contenía <0'1% de 8-hidroxi-hidromorfona y 0'25% de dihidromorfina. El clorhidrato de hidromorfona pasó el Ensayo de Sustancias Fácilmente Carbonizables.

45

Ejemplo 5: Detección por HPLC y Cuantificación de Impurezas

45 La detección y cuantificación de impurezas en composiciones de hidromorfona se llevan a cabo utilizando un método de cromatografía líquida de alta presión por gradiente (HPLC). Se inyecta una solución acuosa de la composición de hidromorfona en una columna Symmetry C18 de Waters (3'9 mm x 150 mm) que contiene partículas de 5 µm. Se aplica una elución por gradiente a 1 ml por minuto. La elución empieza con eluyente que contiene 90% de fase móvil A y 10% de fase móvil B, y termina, después de un tiempo de aplicación de 40 minutos, con eluyente que contiene 20% de fase móvil A y 80% de fase móvil B. La fase móvil A incluye 1 g de ácido heptanosulfónico, 1 ml de trietilamina, y disolvente agua/metanol 90/10 para aumentar el volumen de la solución hasta 1 litro. El pH de la fase móvil A se ajusta a 2'5 mediante la adición de ácido fosfórico. La fase móvil B es una mezcla agua/metanol 50/50. El pH de la fase móvil B se ajusta a 2'5 con ácido fosfórico. El método se utiliza para resolver y cuantificar 8-hidroxi-hidromorfona, morfina, dihidromorfina, N-óxido de hidromorfona, hidromorfona y 2,2-bishidromorfona.

50

55

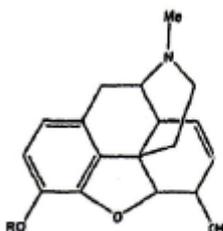
Equivalentes

60 Aquellos especializados en la técnica identificarán, o serán capaces de descubrir, utilizando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a formas de realización específicas de la invención descritas aquí específicamente. Tales equivalentes pretenden estar incluidos en el campo de aplicación de las reivindicaciones siguientes.

Métodos y Composiciones de la Invención

5 El método A conforme a la invención es un método para preparar una cetona, a partir de un alcaloide narcótico que tenga una porción alcohol alílica, comprendiendo el mezclar el alcaloide narcótico con un ácido en presencia de un catalizador, en donde el método es realizado en ausencia sustancial de gas hidrógeno.

El método B es una forma de realización del método A, en donde el alcaloide narcótico consta de un compuesto representado por la fórmula (1):



(I)

10

en donde R es hidrógeno o una porción protectora de alcoholes.

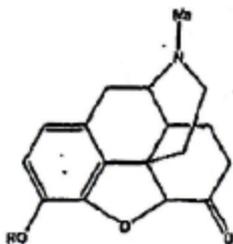
15

El método C es una forma de realización del método B, en donde dicha porción protectora de alcoholes es alquilo, aralquilo o arilo. En el método C, R puede ser hidrógeno o CH₃.

20

En el método A, dicho alcaloide narcótico puede ser seleccionado del grupo que se compone de morfina, codeína y sales de los mismos. En el método A, dicho alcaloide narcótico puede ser morfina o una sal de la misma. En el método A, dicho alcaloide narcótico puede ser codeína o una sal de la misma.

El método D es una forma de realización del método B, en donde dicha cetona está representada por la fórmula II:



(II)

25

En el método D, R puede ser hidrógeno o CH₃. En el método D, dicha cetona puede ser hidromorfona o una de sus sales, preferiblemente la sal bisulfito de hidromorfona. En el método D, dicha cetona puede ser hidrocodona o una de sus sales.

30

En una forma de realización del método B, dicha porción protectora de alcoholes es eliminada después de la formación de la cetona.

En una forma de realización del método A, dicho catalizador consta de paladio no soportado. En una forma de realización del método A, dicho ácido es ácido clorhídrico.

35

La composición A conforme a la invención es una composición comprendiendo hidromorfona y: a) desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina; b) hasta aproximadamente el 0'1% de morfina; c) hasta aproximadamente el 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona; d) hasta aproximadamente el 0'5% de bis-hidromorfona; y e) hasta aproximadamente el 0'2% de otras impurezas. En una forma de realización, la composición A comprende desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 0'5% de dihidromorfina. En otra forma de realización, la composición A comprende desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'05% de morfina. En aún otra forma de realización, la composición A comprende desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'5% de 8-hidroxi-hidromorfona. En una forma de realización adicional, la composición A comprende desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'05% de bis-hidromorfona. En una todavía forma de realización adicional, la composición A comprende desde aproximadamente el 0'0% hasta aproximadamente el 0'1% de otras impurezas.

45

La composición B conforme a la invención es una composición comprendiendo hidromorfona y: a) desde aproximadamente el 0'22% hasta aproximadamente el 0'29% de dihidromorfina; b) hasta aproximadamente el 0'02%

de morfina; c) desde aproximadamente el 0'04% hasta aproximadamente el 0'05% de 8-hidroxi-hidromorfona; d) hasta aproximadamente el 0'02% de bis-hidromorfona; y e) hasta aproximadamente el 0'06% de otras impurezas.

5 La composición C conforme a la invención es una composición comprendiendo hidromorfona y aproximadamente 0'26% de dihidromorfina, aproximadamente 0'01% de morfina, aproximadamente 0'04% de 8-hidroxi-hidromorfona, aproximadamente 0'02% de bis-hidromorfona, y aproximadamente 0'06% de otras impurezas.

10 La composición D conforme a la invención es una composición de alguna de las composiciones A, B o C, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende mezclar morfina con un ácido en presencia de un catalizador, en donde dicho proceso se lleva a cabo en ausencia sustancial de gas hidrógeno.

15 La composición E conforme a la invención es cualquier composición D, en donde dicho proceso comprende además calentar dicha mezcla, durante un periodo de tiempo suficiente, para producir una composición de hidromorfona comprendiendo menos de aproximadamente un 1'0% de 8-hidroxi-hidromorfona. En una forma de realización de la composición E, dicho periodo de tiempo es suficiente para producir una composición de hidromorfona comprendiendo menos del, o igual al, 2'0% de dihidromorfona. En otra forma de realización de la composición E, dicho tiempo es mayor de aproximadamente treinta minutos. En todavía otra forma de realización de la composición E, dicho tiempo es mayor de, o igual a, unas cinco horas.

20 En una forma de realización de la composición D, dicho ácido es ácido clorhídrico y dicho catalizador es paladio no soportado.

25 La composición F conforme a la invención es una composición comprendiendo hidromorfona, desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina, y uno o mas compuestos seleccionados del grupo que se compone de morfina, 8-hidroxi-hidromorfona, bis-hidromorfona y otras impurezas.

La composición G conforme a la invención es una composición de hidromorfona que está sustancialmente libre de impurezas.

30 La composición H es una forma de realización de la composición G, en donde la composición G comprende: a) desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina, b) hasta aproximadamente el 0'1% de morfina, c) hasta aproximadamente el 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona, d) hasta aproximadamente el 0'5% de bis-hidromorfona, y e) hasta aproximadamente el 0'2% de otras impurezas.

35 El método E conforme a la invención es un método para formar una composición farmacéutica constando de una sal de hidromorfona, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona, calentando una mezcla acuosa de dicha sal, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona, durante tiempo suficiente para reducir la concentración de 8-hidroxi-hidromorfona a menos de aproximadamente el 1'0%. En una forma de realización del método E, dicho tiempo es suficiente para reducir la concentración de dihidromorfina a menos de, o igual a, aproximadamente el 2'0%.

40 El método F es una forma de realización del método E, en donde dicha mezcla acuosa es obtenida mezclando morfina o una sal de la misma con un ácido en presencia de un catalizador, en ausencia sustancial de gas hidrógeno. En una forma de realización del método F, dicho catalizador consta de paladio no soportado. En otra forma de realización del método F, dicho ácido es ácido clorhídrico.

45 El método G es una forma de realización del método E, en donde el tiempo es mayor de unos treinta minutos. En una forma de realización del método G, el tiempo es mayor de, o igual a, unas cinco horas.

50 En otra forma de realización del método E, dicha sal es bisulfito.

55 En aún otra forma de realización del método E, dicha composición farmacéutica consta de hidromorfona y: a) desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina, b) hasta aproximadamente el 0'1% de morfina, c) hasta aproximadamente el 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona, d) hasta aproximadamente el 0'5% de bis-hidromorfona, y e) hasta aproximadamente el 0'2% de otras impurezas.

60 La composición I es una forma de realización de la composición G, en donde dicha composición es preparada mediante un proceso comprendiendo el calentar una mezcla acuosa de sal de hidromorfona, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona, durante tiempo suficiente para reducir la concentración de 8-hidroxi-hidromorfona a menos de aproximadamente el 1'0%. En una forma de realización de la composición I, la composición consta de hidromorfona y: a) desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina, b) hasta aproximadamente el 0'1% de morfina, c) hasta aproximadamente el 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona, d) hasta aproximadamente el 0'5% de bis-hidromorfona, y e) hasta aproximadamente el 0'2% de otras impurezas. En otra forma de realización de la composición I, dicho ácido es ácido clorhídrico y dicho catalizador es paladio no soportado.

65

REIVINDICACIONES

- 5 1.-Una composición que comprende hidromorfona y:
- 10 a) desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina;
 b) hasta aproximadamente el 0'1% de morfina;
 c) hasta aproximadamente el 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona;
 d) hasta aproximadamente el 0'5% de bis-hidromorfona; y
 e) hasta aproximadamente el 0'2% de impurezas que no sean las impurezas de (a)-(d).
- 2.-La composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende hidromorfona y:
- 15 a) desde aproximadamente el 0'22% hasta aproximadamente el 0'29% de dihidromorfina;
 b) hasta aproximadamente el 0'02% de morfina;
 c) desde aproximadamente el 0'04% hasta aproximadamente el 0'05% de 8-hidroxi-hidromorfona;
 d) hasta aproximadamente el 0'02% de bis-hidromorfona; y
 20 e) hasta aproximadamente el 0'06% de impurezas que no sean las impurezas de (a)-(d).
- 3.-La composición de la reivindicación 1 ó 2, en donde la composición comprende hidromorfona y de aproximadamente 0'26% de dihidromorfina; aproximadamente 0'01% de morfina, aproximadamente 0'04% de 8-hidroxi-hidromorfona, aproximadamente 0'02% de bis-hidromorfona, y aproximadamente 0'06% de impurezas que no sean las impurezas de (a)-(d).
- 25 4.-La composición de alguna de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso comprendiendo el mezclar morfina con un ácido en presencia de un catalizador, en donde dicho proceso se lleva a cabo en ausencia sustancial (menos del 5%) de gas hidrógeno.
- 30 5.-La composición de la reivindicación 4, en donde dicho proceso comprende además el calentar dicha mezcla, durante un periodo de tiempo suficiente, para producir una composición de hidromorfona que comprende menos de, o igual a, aproximadamente el 0'8% de 8-hidroxi-hidromorfona.
- 35 6.-La composición de la reivindicación 5, en donde dicho periodo de tiempo es suficiente para producir una composición de hidromorfona comprendiendo menos de, o igual a, aproximadamente el 1'0% de dihidromorfona.
- 7.-La composición de la reivindicación 5, en donde dicho tiempo es mayor de aproximadamente treinta minutos, preferiblemente mayor de, o igual a, aproximadamente cinco horas.
- 40 8.-La composición de la reivindicación 1, en donde la composición comprende hidromorfona, desde aproximadamente el 0'05% hasta aproximadamente el 1'0% de dihidromorfina, y uno o más compuestos seleccionados del grupo que se compone de morfina, 8-hidroxi-hidromorfona, bis-hidromorfona y dichas otras impurezas.
- 45 9.-La composición de la reivindicación 1, en donde dicha composición se prepara mediante un proceso que comprende calentar una mezcla acuosa de un ácido, un catalizador, sal de hidromorfona, 8-hidroxi-hidromorfona y dihidromorfona, durante tiempo suficiente para reducir la concentración de 8-hidroxi-hidromorfona a menos de, o igual a, aproximadamente el 0'8%.
- 50 10.-La composición de alguna de las reivindicaciones 4 y 9, en donde dicho ácido es ácido clorhídrico y dicho catalizador es paladio no soportado.