

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 710**

51 Int. Cl.:
C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07865161 .9**
- 96 Fecha de presentación: **04.12.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2121698**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Procedimiento para reducir impurezas en la base de oxicodona**

30 Prioridad:
04.12.2006 US 872655 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.04.2012

73 Titular/es:
**NORAMCO, INC.
1440 OLYMPIC DRIVE
ATHENS GA 30601-8001, US**

72 Inventor/es:
**COX, D. Phillip y
ZHANG, Yong**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 378 710 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

Procedimiento para reducir impurezas en la base de oxycodona

La presente invención reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. Nº. Serie 60/872.655, presentada el 4 de diciembre de 2006.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos para reducir la cantidad de 14-hidroxicodona en una preparación de oxycodona.

Antecedentes de la invención

10 La oxycodona es un ligando específico de receptor μ -opioide semi-sintético con claras propiedades agonistas.¹ En el hombre, la oxycodona puede producir cualquiera de una variedad de efectos incluyendo analgesia. Se ha usado oxycodona parenteral principalmente para el tratamiento de dolores agudos posoperatorios mientras que se han empleado combinaciones, por ejemplo de oxycodona y acetaminofeno, para el dolor moderado.

15 Ejemplos de productos de liberación inmediata (IR) que contienen oxycodona incluyen Percocet®, Percodan®, Roxocet® y sus equivalentes genéricos. Ejemplos de formas de dosificación de liberación prolongada (SR) incluyen Oxycontin® y sus equivalentes genéricos.

De la manera más común, la oxycodona procede de la tebaína, un alcaloide menor de la adormidera *papaver somniferum*, y de análogos de tebaína preparada a partir de codeinona. La 14-hidroxicodona es el precursor inmediato de oxycodona en estas síntesis.

20 La tebaína se puede obtener a partir de la extracción de la planta de adormidera *papaver somniferum*. No obstante, dado que la morfina es el alcaloide principal, que se acumula en las cápsulas de la planta de *papaver somniferum*, el suministro de tebaína a partir de esta fuente se encuentra limitado a una parte de la demanda para morfina. Actualmente, la fuente principal de tebaína natural es la paja de adormidera concentrada (CPS) procedente de la reproducción estable de la planta *papaver somniferum* que ha sido expuesta a un agente mutagénico tal como la paja que contiene tebaína y oripavina que constituye aproximadamente 50 % en peso o más de la combinación de
25 alcaloides que consiste en morfina, codeína, tebaína y oripavina³.

También se ha preparado tebaína por medio de rutas totales de síntesis, que resultan complicadas y costosas⁴. También se ha preparado tebaína por medio de metilación de codeinona en presencia de una base fuerte^{5,6} y oxidación de metiléter de codeína⁷.

30 Normalmente, la tebaína purificada se emplea para la conversión en oxycodona pero también se ha divulgado el uso directo de tebaína CPS para la fabricación de oxycodona^{8,9}.

De manera alternativa, se puede llevar a cabo la oxidación de tebaína usando dicromato de potasio en ácido acético¹⁰, ácido peracético¹¹, agua oxigenada en ácido acético⁹ o ácido peracético¹². No obstante, se ha presentado que se obtiene un rendimiento mejor por medio de la oxidación con ácido m-cloroperbenzoico en una mezcla de ácido acético-ácido trifluoroacético¹³.

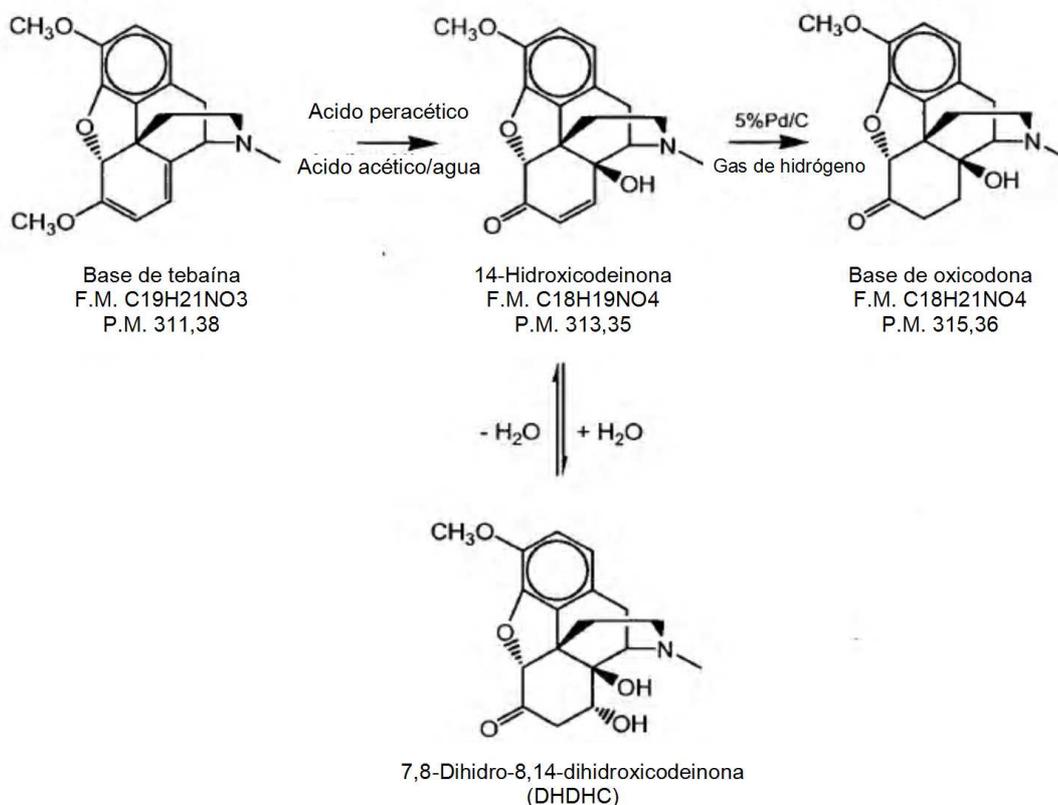
35 También se ha preparado 14-hidroxiomorfinanos a partir de análogos de tebaína procedentes de codeína sin un intermedio de tebaína¹⁴. Se ha preparado 14-hidroxicodona, el precursor de oxycodona, a partir de dienol acetato de codeinona¹⁵, el dienol éter de etilo y el dienol éter de terc-butilo y dimetilsililo de codeinona⁵.

40 El procedimiento más común para la conversión de 14-hidroxicodona en oxycodona es la hidrogenación catalítica que usa un catalizador de metal noble, preferentemente paladio y gas de hidrógeno⁹. También se ha llevado a cabo la reducción de 14-hidroxicodona hasta oxycodona usando difenilsilano y Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ o con hidrofosfito de sodio junto con un catalizador de Pd/C en ácido acético acuoso. Se puede preparar¹⁶ oxycodona a partir de tebaína por medio de: solución de tebaína en ácido fórmico acuoso, tratamiento de oxidación con agua oxigenada¹⁷ de 30 %, neutralización con amoníaco acuoso para dar lugar a 14-hidroxicodona e hidrogenación de la 14-hidroxicodona en ácido acético con ayuda de un catalizador de paladio-carbón vegetal¹⁸.

45 También se ha preparado oxycodona a partir de bitartrato de tebaína y etildienol éter de codeinona por medio de oxidación con agua oxigenada en ácido fórmico e isopropanol, seguido de hidrogenación catalítica⁵. También se ha preparado oxycodona por medio de oxidación, con ácido peracético, de dienol sililéter de codeinona en disolventes orgánicos para dar lugar a 14-hidroxicodona, seguido de hidrogenación catalítica en una solución de ácido acético¹⁵.

50 Durante la oxidación de tebaína para dar lugar a 14-hidroxicodona, se forman varios sub-productos. En particular, se forma 7,8-dihidro-8,14-dihidroxicodona (DHDHC) por medio de hidrólisis acuosa catalizada de 14-hidroxicodona como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1



Esquema de reacción del procedimiento usado para producir oxicodeona a partir de tebaína

Previamente se ha observado que resulta sencillo convertir DHDHC en 14-hidroxicodeinona¹⁹. La conversión tiene lugar durante la conversión de base de oxicodeona en hidrocloreto de oxicodeona, de manera que 14-hidroxicodeinona se encuentra presente en el hidrocloreto de oxicodeona final. El hidrocloreto de oxicodeona se encuentra disponible a partir de una serie de suministradores incluyendo Noamco Inc. y Mallinckrodt. El hidrocloreto de oxicodeona actualmente disponible a nivel comercial (API) y el hidrocloreto de oxicodeona preparado por medio de procedimientos conocidos presentan niveles de 14-hidroxicodeinona mayores que 100 ppm.

Las recomendaciones recientes de ICH sugieren que existe un requisito para una composición de hidrocloreto de oxicodeona que contenga cantidades reducidas de 14-hidroxicodeinona con respecto al hidrocloreto de oxicodeona disponible comercialmente.

La 14-hidroxicodeinona pertenece a la clase de compuestos conocidos como cetonas α,β -insaturadas. Se ha designado la clase de compuestos conocidos como cetonas α,β -insaturadas como toxinas potenciales para genes²⁰ debido a su susceptibilidad frente a la reacción de adición de Michael (adición de nucleófilos en la posición 1(β) de la cetona α,β -insaturada)²¹.

Una solicitud de patente reciente concedida a Euro-Celtique divulga la reducción de los niveles de 14-hidroxicodeinona en hidrocloreto de oxicodeona volviendo a someter el producto a unas condiciones similares a las de la hidrogenación original²². Además de la reducción por medio de hidrogenación, se puede reducir el enlace α,β -doble adyacente a la función carbonilo por otros medios diferentes tales como hidrogenación de transferencia (usando ácido fórmico, alcohol isopropílico, ciclohexeno, indolina, borohidruro de sodio, tetrahidroquinolina, 2,5-dihidrofurano, ácido fosfórico o sus combinaciones) y la reducción por medio de hidrosulfito de sodio²³. Disolviendo las reducciones de metal (cinc o magnesio [reducción de Clemenson]) se convierte la 14-hidroxicodeinona en una serie de productos que incluyen principalmente dihidrohidroxitebainona²⁴. Además, se puede mitigar la potencial actividad de toxina para genes de las cetonas α,β -insaturadas sometiéndolas al tipo de reacción (adición de Michael) que las convierte en toxinas potenciales para genes en primer lugar. Uno de los nucleófilos más potentes de los sistemas biológicos es el grupo tiol (-SH), que se encuentra presente en el aminoácido cisteína, que a su vez resulta común en proteínas y con frecuencia es crítico en el plegamiento de proteínas y por tanto en su actividad biológica. Se ha comprobado que la cisteína reacciona con cetonas α,β -insaturadas en la posición (1 β) del doble enlace, saturando de este modo el doble enlace y convirtiéndolo en incapaz de aceptar otros nucleófilos en esta posición y

por tanto incapaz de ser tóxico para genes²⁵.

También se puede formar 14-hidroxicodona durante la conversión de la base de oxicodona en hidrocloreto de oxicodona debido a la conversión de DHDHC en 14-hidroxicodona por medio de deshidratación (véase Esquema 1). La patente de Euro-Celtique muestra que esta conversión se encuentra promovida por el exceso de ácido clorhídrico y la 14-hidroxicodona es convertida en hidrocloreto de oxicodona por medio de hidrogenación catalítica²¹.

¹ E. Kalso, Journal of Pain and Symptom Management, Volumen 29, edición, suplemento 1, mayo 2005, 47-56

²

³ A. J. Fist, C.J. Byrne and W.L. Gerlach, documento de EE.UU. 2004/0197428 y patentes de EE.UU. 6723894, 6376221 y 6067749

⁴ Documentos de EE.UU. 4613668 y 4795813

⁵ A. Coop and K. Rice, Heterocycles, 49, 1998, 43-47.

⁶ R. Mudrik, C. Sapino, A. Sebastian, documento EP 0889045 A1, documento de EE.UU. 6365742 B1.

⁷ R. Barber and H. Rapaport, documento de EE.UU. 4045440

⁸ Véase reivindicaciones 9 y 10 de A. J. Fist, C.J. Byrne & W.L. Gerlach, patente de EE.UU. 6376331 B1

⁹ C.A. Francis, Z. Lin, C.A. Kaldahl, K.G. Antczak, V. Kumar, documento de EE.UU. 7071336

¹⁰ Freund et al, J. Prakt. Chem. 94, 135, (1916)

¹¹ Krassnig, Hederer, Schmidhammer, Arch. Pharm. Med. Chem., 1996, 325

¹² Snuperak et al., documento WO 2006/019364 A1

¹³ Hauser et al., J. Med. Chem., 17, 1117 (1974) y Schwartz, patente de EE.UU. 4795813

¹⁴ Schwarz & Schwartz, documento de EE.UU. 4472253 y ND Wallace, J. Med. Chem., 24, 1525-1528, 1981.

¹⁵ B-S, Hung, Y. Lu, B-Y. Ji, A.S. Christodoulou documento de EE.UU. 6008355

¹⁶ F-T Chiu, Y.S. Lo patente de EE.UU. 6177567

¹⁷ Seki, Chem. Pharm. Bull. 18, 671-676 (1970).

¹⁸ Remington's Pharmaceutical Sciences, 1041, (1975).

¹⁹ Weiss, J. Org. Chem., 22, 1505, (1957).

²⁰ "Genotoxic impurities in Pharmaceuticals", aceptado para publicación en Regulatory Toxicology and Pharmacology, 5 de diciembre, 2005.

²¹ March's Advanced Organic Chemistry. Jerry March and Michael B. Smith, John Wiley & Sons 2001, páginas 1022-1024

²² R. Chapman, L.S. Rider, Q. Hong, D. Kyle & R. Kupper, documento de EE.UU. 2005/0222188 A1.

²³ M. Freund, E. Speyer, documento de EE.UU. 1479293.

²⁴ R. E. Lutz, L. Small, J. Org. Chem. 4, 220 (1939). Véase también Banerjee, A.K.; Alvarez, J.; Santana, M.; Carrasco, M.C.; Tetrahedron, 1986, 42, 6615

²⁵ Véase Cysteine conjugate of morphinone: Nagamatsu, Kunisuke; Kido, Yasumasa; Terao, Tadao; Ishida, Takashi; Toki, Satoshi; Drug Metabolism and Disposition (1983), 11(3), 190-4.

Objetivos y resumen de la invención

Es un objetivo de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar procedimientos para reducir la cantidad de 14-hidroxicodona en una base de oxicodona o en una composición de hidrocloreto de oxicodona hasta una cantidad menor que 100 ppm, preferentemente, menor que 50 ppm, más preferentemente, menor que 10 ppm y del modo más preferido, menor que 5 ppm.

Se puede generar la base de oxicodona a partir de tebaína o tebaína CPS usando ácido peracético en ácido acético acuoso seguido de hidrogenación catalizada por paladio.

En una realización de la presente divulgación, se convierte la base de oxicodona producida de este modo en sal de hidrocloreto en agua y un alcohol (por ejemplo, butanol, metanol, 2-propanol) como disolvente, y se reduce 14-hidroxicodona de 25 a 100 ppm hasta menos de aproximadamente 5 ppm usando un metal de cinc o magnesio como agente reductor.

En otra realización de la presente divulgación, los niveles de 14-hidroxicodona residual de la base de oxicodona se hacen no tóxicos para genes mediante la conversión en un compuesto de tiol por medio de reacción con un compuesto que contiene una funcionalidad de -SH (por ejemplo, cisteína, hidrosulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, polímero unido a alquil tiol).

Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

Tras experimentación considerable con diferentes rutas para obtener hidrocloreto de oxicodona a partir de tebaína CPS, los presentes inventores han descubierto procedimientos para la fabricación de hidrocloreto de oxicodona con bajos niveles (NMT 100, preferentemente, NMT 10 ppm) de 14-hidroxicodona con rendimientos aceptables desde el punto de vista industrial. La presente invención soluciona muchos de los problemas de la técnica anterior asociados a los niveles elevados (de 1000 a 3000 ppm) de 14-hidroxicodona.

Los presentes inventores han identificado dos estrategias para producir la base de oxicodona o hidrocloreto de oxicodona apropiados para la conversión en un producto final de hidrocloreto de oxicodona que contienen niveles

bajos de 14-hidroxicodeína. En primer lugar, la preparación de la base de oxicodona pura se debe hacer de tal modo que se generen niveles bajos (menos de 500 ppm) tanto de DHDHC como de 14-hidroxicodeína. Esto se consigue por medio de la adición de n-butanol a la mezcla tras la preparación de la base de oxicodona a partir de tebaina (véase Esquema 1) para retirar de forma selectiva las impurezas durante la etapa de aislamiento.

- 5 En segundo lugar, se divulga una etapa de purificación en la que se reducen los niveles tanto de 14-hidroxicodeína como de DHDHC por medio de uno o de una combinación de los siguientes procedimientos:
- Disolución de la base de oxicodona en agua y alcohol (por ejemplo, butanol, metanol, 2-propanol) con un exceso de ácido clorhídrico y posteriormente reducción de los niveles de 14-hidroxicodeína por medio de reducción con cinc o magnesio.
- 10 • Disolución de la base de oxicodona en n-butanol caliente como disolvente y posterior reducción de los niveles de 14-hidroxicodeína por medio de tratamiento con hidrosulfito de sodio, cisteína o alquil tioles unidos a polímero.

Las abreviaturas usadas a lo largo de la presente aplicación presentan el mismo significado que se explica a continuación:

COB	Base de oxicodona pura
DHDHC	7,8-dihidro-8,14-dihidroxicodeína
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use
NMT	No más de
USP	United States Pharmacopeia

15 Con el fin de proporcionar una descripción más detallada, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si se usa el término "aproximadamente" de manera explícita o no, se entiende que cualquier cantidad proporcionada en el presente documento se refiere al valor proporcionado actual, y también se entiende que se refiere a la aproximación al valor proporcionado que se podría deducir de manera razonable en base a la experiencia común de la técnica, incluyendo las aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor proporcionado.

20 La presente divulgación va destinada a un procedimiento para la preparación de la base de oxicodona y/o hidrocloreto de oxicodona que presenta niveles bajos (por ejemplo menos de 50, preferentemente, menos de 10 ppm) de 14-hidroxicodeína que comprende: (a) calentar una mezcla de material de partida de base de oxicodona que presenta más de 100 ppm de 14-hidroxicodeína y entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 0,05 en peso de un compuesto de sulfito que se escoge entre el grupo formado por hidrosulfito de sodio, bisulfito de sodio y metabisulfito de sodio en un disolvente de alcohol/agua en condiciones básicas a una temperatura de al menos aproximadamente 85 °C durante al menos 30 minutos, y (b) aislar la base de oxicodona que presenta menos de 50 ppm, preferentemente, menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeína, con la condición de que cuando el material de partida es una base de oxicodona, la etapa (a) se lleva a cabo en condiciones básicas (por ejemplo, por medio de la adición de bicarbonato de sodio).

30 Preferentemente, el compuesto de sulfito es hidrosulfito de sodio, el disolvente de alcohol/agua es n-butanol/agua o isopropanol/agua y la mezcla de la etapa (a) se calienta durante al menos aproximadamente 1 hora. De manera alternativa, se calienta la mezcla de la etapa (a) a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 2 horas. Se puede aislar la base de oxicodona de la etapa (b) enfriando la mezcla de la etapa (a) para precipitar la base de oxicodona que presenta menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeína. Preferentemente, la cantidad de compuesto de sulfito se encuentra entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,05 partes en peso, en comparación con la base de oxicodona o el material de partida de hidrocloreto de oxicodona. En una realización, el material de partida de base de oxicodona de la etapa (a) presenta hasta 2400 ppm de 14-hidroxicodeína.

40 En una realización, la presente divulgación va destinada a un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de oxicodona que presenta menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeína, que comprende: (a) agitar una mezcla de material de partida de base de oxicodona que presenta más de 100 ppm de 14-hidroxicodeína, con ácido clorhídrico, y entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 0,05 en peso, preferentemente, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,05 en peso de un polvo de metal que se escoge entre el grupo que consiste en polvo de cinc y polvos de magnesio en un disolvente de alcohol/agua durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas; y (b) aislar hidrocloreto de oxicodona que presenta menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeína. Preferentemente, el polvo de metal es polvo de cinc, y la mezcla de la etapa (a) se agita durante entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4 horas. El material de partida de base de oxicodona de la etapa (a) puede contener como mucho 4900 ppm de 14-hidroxicodeína.

50 En otra realización, la presente invención va destinada a un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de oxicodona que presenta menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeína, que comprende: (a) agitar una mezcla de un material de partida de hidrocloreto de oxicodona y entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 0,05 en peso, preferentemente, entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,05 en

peso, de un polvo de metal que se escoge entre el grupo que consiste en polvo de cinc y polvo de magnesio en un disolvente de alcohol/agua durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas; y (b) asilar hidrocloreto de oxicodona que presenta menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona. Preferentemente, el polvo de metal es polvo de cinc y la mezcla de la etapa (a) se agita durante entre

5 aproximadamente 3 y aproximadamente 4 horas. El material de partida de base de oxicodona de la etapa (a) puede contener como mucho 5000 ppm de 14-hidroxicodona.

Otra realización de la presente divulgación comprende un procedimiento para preparar hidrocloreto de oxicodona que presenta menos de 70 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona, que comprende:

10 (a) calentar una mezcla de material de partida de hidrocloreto de oxicodona que presenta más de 100 ppm de 14-hidroxicodona y entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 0,05 en peso de cisteína en un disolvente de alcohol/agua a una temperatura entre aproximadamente 70 y 90 °C durante entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6 horas; y

15 (b) aislar hidrocloreto de oxicodona que presenta menos de 70 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona. Preferentemente, la cisteína es L-cisteína y la cantidad de L-cisteína se encuentra entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,05 en peso. En otra realización, el alcohol es n-butanol y el hidrocloreto de oxicodona aislado en la etapa (b) presenta menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona.

Otra realización de la presente divulgación va destinada a un procedimiento para preparar una base de oxicodona que presenta menos de 50 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona, que comprende:

20 (a) calentar una mezcla de base de oxicodona que presenta más de 100 ppm de 14-hidroxicodona y entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 en peso de polímero unido a alquil tiol, preferentemente $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, en agua a una temperatura entre aproximadamente 20 y aproximadamente 100 °C (preferentemente, aproximadamente 70 °C) y un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 (preferentemente, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6) durante al menos 1 hora; y

25 (b) aislar una base de oxicodona que presenta menos de 50 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona. En una realización preferida, la mezcla de la etapa (a) se calienta durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas, preferentemente, durante aproximadamente 3 horas. Preferentemente, la base de oxicodona de la etapa (b) se aísla ajustando el pH de la mezcla de la etapa (a) entre aproximadamente 9 y aproximadamente 10 y enfriando para precipitar la base de oxicodona que presenta menos de 50 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona.

30 En el procedimiento de la presente invención descrito anteriormente, la base de oxicodona o el material de partida de hidrocloreto de oxicodona contiene 14-hidroxicodona como impureza. La cantidad de 14-hidroxicodona en la base de oxicodona o en el material de partida de hidrocloreto de oxicodona es más de 10 ppm y tanto como 2500 ppm, 5000 ppm o incluso hasta 10.000 ppm.

35 En los procedimientos de la presente invención, la cantidad de reaccionante especificada (por ejemplo, hidrosulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, cisteína, polvo de cinc, polvo de magnesio, polímero unido a alquil tiol) se refiere al peso de base de oxicodona o de material de partida de hidrocloreto de oxicodona con impurezas (14-hidroxicodona, DHDHC).

40 Los procedimientos descritos en el presente documento para reducir la cantidad de 14-hidroxicodona en la base de oxicodona o en las composiciones de hidrocloreto de oxicodona proporcionan una base de oxicodona o un producto de hidrocloreto de oxicodona con menos de 100 ppm, preferentemente menos de 50 ppm, más preferentemente menos de 10 ppm y del modo más preferido menos de 5 ppm de 14-hidroxicodona.

45 En los procedimientos de la presente invención en los que se usa disolvente de alcohol/agua, se puede usar cualquier alcohol. Ejemplos de alcoholes apropiados incluyen butanol (n-butanol, t-butanol), propanol (isopropanol, n-propanol), etanol, metanol y similares. Preferentemente, se usa n-butanol. En los procedimientos de la presente invención (en los que se usa un compuesto de sulfito, cinc o metal de magnesio, cisteína o un polímero unido a alquil tiol para obtener la base de oxicodona o el hidrocloreto de oxicodona con niveles menores de 14-hidroxicodona), se debe disolver la base de oxicodona o el material de partida de hidrocloreto de oxicodona en el disolvente de alcohol/agua (en la etapa (a)). El experto común en la técnica puede determinar fácilmente la elección del alcohol y de las cantidades de alcohol y agua a usar en los procedimientos de la presente invención.

50 La presente invención también va destinada a un procedimiento para reducir las impurezas de una composición de base de oxicodona que comprende mezclar la base de oxicodona y n-butanol, ajustar el pH entre aproximadamente 8,5 y aproximadamente 12,0 al tiempo que se mantiene la temperatura en menos de aproximadamente 25 °C y aislar la composición de base de oxicodona. La cantidad de n-butanol con respecto a material de partida de base de oxicodona se encuentra entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 equivalentes, preferentemente entre

55 mayor que aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes, del modo más preferido, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 equivalentes. La adición de n-butanol da lugar a una mezcla de dos fases; la mezcla de oxicodona precipita cuando la mezcla de reacción se ajusta a un pH alcalino. como resultado de ello, la base de oxicodona es lavada por parte de las fases tanto acuosa como orgánica de la mezcla de dos fases, retirando de este

modo las impurezas solubles en agua y solubles en butanol. Se añade n-butanol una vez que se ha completado toda la química (oxidación de tebaína o tebaína CPS hasta 14-hidroxicodeinona e hidrogenación hasta base de oxicodona). Se añade antes del aislamiento de la base de oxicodona con el fin de mejorar la retirada de las impurezas y los cuerpos de color de la tebaína o de la tebaína CPS, así como para reducir el nivel de impurezas generadas en el procedimiento (por ejemplo, 14-hidroxicodeinona, DHDHC). Este procedimiento resulta particularmente útil para retirar impurezas cuando el material de partida usado para preparar la base de oxicodona es tebaína CPS, en comparación con la tebaína purificada. En una realización, la tebaína CPS puede comprender un concentrado de paja de adormidera que presenta un contenido de tebaína de aproximadamente 30 a aproximadamente 85 % en peso, en base de peso húmedo o peso seco, preferentemente, de aproximadamente 50 a aproximadamente 83 % en peso en base de peso seco.

El Ejemplo 1, siguiente, describe un procedimiento típico para preparar un material de partida de base de oxicodona con tebaína purificada sin la adición de n-butanol. Como puede verse, el producto de base de oxicodona aislado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 contenía al menos 5 % de impurezas totales. El Ejemplo 2 divulga el procedimiento de la presente invención para la preparación de una base de oxicodona usando n-butanol y un material de partida con tebaína CPS que contiene más impurezas que el material de partida de tebaína purificada del Ejemplo 1. De manera sorprendente, el procedimiento de la presente invención del Ejemplo 2 proporcionó una base que contenía una cantidad considerablemente reducida de impurezas totales, es decir, menos de 3,5 %, incluso aunque se usara material de partida de tebaína CPS en lugar de tebaína purificada.

En los procedimientos de la presente invención, se aísla la base de oxicodona o el producto de hidrocloreto de oxicodona de acuerdo con procedimientos conocidos. Por ejemplo, se puede aislar por medio de evaporación del disolvente, precipitación (por ejemplo, por medio de enfriamiento de la mezcla de reacción para precipitar el producto), filtración, mediante adición de un anti-disolvente (es decir, un disolvente que afecte a la precipitación del producto) a la mezcla de reacción u otro procedimiento apropiado. Tras el aislamiento, se puede secar el producto usando procedimientos convencionales, por ejemplo, por medio de calentamiento en un horno de vacío.

Los siguientes ejemplos se enuncian para ayudar a la comprensión de la invención.

Ejemplo 1

Lote de base de oxicodona bruta fabricada a partir de tebaína purificada a escala de producción

Se añadieron agua (421 kg), ácido fórmico de 90 % (256 kg) y tebaína (300 kg; ensayo > 98 %) a un reactor. Se ajustó la temperatura de la mezcla hasta ≤ 25 °C. Se añadió agua oxigenada (123 kg) al reactor a 4-6 kg/min. Se calentó el lote hasta 50 °C y se mantuvo a 48-60 °C durante 4 horas \pm 15 minutos. A continuación, se tomaron muestras del lote para someter a ensayo el carácter completo de la reacción por medio de HPLC y se enfrió hasta una temperatura ≤ 15 °C.

Se añadió catalizador (6,75 kg de Pd/C de 5 % y se humedeció con 50 % de agua; suministrado por Johnson Matthey) a la mezcla y se hidrogenó el lote con un valor prefijado de presión de 172 kPa (25 psig) a una temperatura ≤ 25 °C durante 60 \pm 5 minutos. Se elevó la temperatura del lote hasta 23 \pm 2 °C y se continuó la hidrogenación durante otros 60 \pm 5 minutos. Se añadió catalizador adicional (1,875 kg) y se continuó la hidrogenación hasta que se detuvo la captación de hidrógeno o durante un máximo de 8 horas \pm 15 minutos. Se tomaron muestras del lote para evaluar el carácter completo por medio de HPLC y se reanudó la hidrogenación durante un máximo de 4 horas \pm 15 minutos al tiempo que se esperaba a los resultados de laboratorio.

Tras completarse la hidrogenación, se filtró el lote a través de un filtro rotatorio sobre recipientes portátiles de producto bruto intermedio (IBC) para retirar el catalizador gastado. Se transfirió el lote a un recipiente de cristizador. Se transfirió la mitad del lote (Parte B) a un segundo recipiente de cristizador. Se ajustó la temperatura del lote restante (Parte A) hasta ≤ 30 °C. Se ajustó el pH de la Parte A hasta 10,0-11,0 con hidróxido de sodio de 18 %. Se enfrió la Parte A hasta ≤ 15 °C durante 60 \pm 15 minutos y se mantuvo en ≤ 15 °C durante un mínimo de 60 minutos. Se aisló el producto precipitado (COB Parte A) por medio de centrifugación y se lavó cada una de las cargas con agua.

Se ajustó la temperatura de la Parte B hasta ≤ 30 °C. Se ajustó el pH de la Parte B hasta 10,0-11,0 con hidróxido de sodio 18 %. Se enfrió la Parte B hasta ≤ 15 °C durante 60 \pm 15 minutos y se mantuvo en ≤ 15 °C durante un mínimo de 60 minutos. Se aisló el producto precipitado (COB Parte B) por medio de centrifugación y se lavó cada una de las cargas con agua.

El rendimiento de la base de oxicodona bruta fue de 84 %. Los niveles de impurezas totales medidos sobre una base seca para las Partes A y B fueron 5,0 y 5,3 %, respectivamente.

Ejemplo 2

Lote de base de oxicodona bruta fabricado a partir de tebaína CPS a escala de laboratorio

Se añadieron agua (176 ml), ácido fórmico de 90 % (88 ml) y tebaína CPS (152,2 g; 124,5 g de peso neto de

tebaína) a un reactor. Se filtró la mezcla de reacción para retirar el material insoluble. Se ajustó la temperatura de la mezcla hasta ≤ 25 °C. Se añadió agua oxigenada (50 ml) al reactor durante 10 a 15 minutos. Se calentó el lote hasta 50 °C y se mantuvo a 50 °C durante 4 horas. A continuación, se tomaron muestras del lote para someter a ensayo el carácter completo de la reacción por medio de HPLC y se enfrió hasta una temperatura ≤ 15 °C. Se añadió carbono activado (12 g) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos a 30 °C. Al final de este período, se retiró el carbono activado por medio de filtración.

Se añadió catalizador (2,8 g de Pd/C de 5 % y se humedeció con 50 % de agua; suministrado por Johnson Matthey) a la mezcla y se hidrogenó el lote con un valor prefijado de presión de 172 kPa (25 psig) a 15 °C durante 60 ± 5 minutos. Se elevó la temperatura del lote hasta 23 ± 2 °C y se continuó la hidrogenación durante otros 60 ± 5 minutos. Se añadió catalizador adicional (0,5 g) y se continuó la hidrogenación hasta que se detuvo la captación de hidrógeno o durante un máximo de 8 horas ± 15 minutos. Se tomaron muestras del lote para evaluar el carácter completo por medio de HPLC y se reanudó la hidrogenación durante un máximo de 4 horas ± 15 minutos al tiempo que se esperaba a los resultados de laboratorio.

Tras completarse la hidrogenación, se filtró el lote para retirar el catalizador gastado y se lavó el catalizador con 40 ml adicionales de agua. Se transfirió el lote a un recipiente de cristalización y se añadió n-butanol (135 ml) y se calentó la mezcla hasta 35 °C. Se añadió lentamente una solución de hidróxido de sodio (50 % peso/peso en agua) hasta obtener un pH de 10 para precipitar el producto. Se enfrió hasta 15 °C durante 2 horas, se mantuvo a 15 °C durante 30 minutos y se recogió el producto por medio de filtración. Se lavó el producto con agua (100 ml) para dar 136 g de base de oxicodona húmeda (107,4 g de base seca; 85 % de rendimiento). El producto contenía un nivel total de impurezas de 3,41 % (base seca).

Ejemplo 3

Se disolvió tebaína CPS (170,57 g, ensayo 88,8 %, 151 g de tebaína presente) en agua corriente (105 ml) y ácido acético de 56 % (103 ml). Se filtró la solución para retirar la celita, que se enjuagó con 60 ml de agua corriente. Se introdujo el filtrado en un reactor con camisa de 4 bocas de 1 l equipado con agitación, N₂ y termopar. Se usó agua adicional (10 ml) para enjuagar al tiempo que se transfería el filtrado al reactor. Se enfrió la solución hasta ~ 2 a 5 °C usando un baño ajustado a ~ -10 °C. Posteriormente se añadió ácido peracético (111 ml, 1,1 equivalentes con respecto a tebaína) al reactor con una tasa de alrededor de 1 ml/min en un período de $\sim 1,5$ a 2 horas. (Se puede ajustar la tasa de adición, si resulta necesario, con el fin de mantener la temperatura de reacción por debajo de 2-5 °C). Se calentó la mezcla de reacción hasta 15-20 °C tras completar la adición de ácido peracético. Se añadió hidróxido de paladio (2,00 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas para descomponer los peróxidos. Se transfirió la mezcla de reacción a un hidrogenador. Se usó n-butanol (30 ml) para enjuagar el reactor y evitar la formación de espuma. Se llevó a cabo la hidrogenación a 344 kPa (50 psi) y 20-25 °C durante 3 horas. Se retiró el catalizador gastado por medio de filtración. Se introdujo el filtrado en un reactor de 2 l de cuatro bocas con camisa. Posteriormente se añadieron carbón activado (15 g) y celita (4,5 g) a la solución y se agitó a 20-25 °C durante una hora. Se filtraron el carbón y la celita y se usó agua (10-15 ml) para lavar el carbón y la torta de celita. Se introdujo el filtrado de nuevo en otro reactor de 2 l, cuatro bocas con camisa. Se añadió n-butanol (200 ml) a la solución. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 15 °C y posteriormente se ajustó el pH de la solución desde $\sim 4,0$ hasta 11-11,5 usando una solución de NaOH de 50 % (~ 200 g). (Se ajustó la tasa de adición cáustica a ~ 15 ml/min. No obstante se detuvo la adición cáustica cuando la temperatura alcanzó 25 °C y se reanudó cuando la temperatura volvió a ser ~ 20 °C). Se agitó la mezcla resultante durante 15-30 min adicionales. Posteriormente se filtraron los sólidos y se lavó con agua (150 ml), seguido de n-butanol x 2 (150 ml x 2). Se secó el producto a ~ 65 °C a vacío hasta peso constante (129,72 g). Rendimiento: 86 %.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue de 1414 ppm y el nivel de DHDHC fue de 158 ppm.

Ejemplo 4

Se introdujeron base de oxicodona (36,2 g) preparada por medio del procedimiento explicado en el Ejemplo 3 que contenía 0,24 % de 14-hidroxicodeinona y 0,12 % de DHDHC por área, n-butanol (241 ml) y agua (20,6 ml) en el interior de un matraz con camisa, equipado con condensador, embudo adicional con agitador mecánico, termopar y adaptador para la entrada de nitrógeno. Se calentó la mezcla hasta una temperatura de reflujo (85 °C) para dar lugar a una solución transparente. Se añadieron bicarbonato de sodio (1,0 g) e hidrosulfito de sodio (1,5 g) en agua (30 ml) al interior de la solución de butanol. Se agitó la mezcla resultante a reflujo durante 1 h. Tras completar la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 20-25 °C durante 2 h para permitir la cristalización del producto. Se filtró el producto y se lavó con agua (50 ml). Se secó la base de oxicodona purificada a vacío a una temperatura de 50-60 °C durante la noche hasta peso constante para dar lugar a 22,7 g de base de oxicodona.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue de 2 ppm y el nivel de DHDHC fue de 5 ppm.

Ejemplo 5

Se disolvió hidrocloreto de oxicodona (34,46 g) que contenía 0,16 % de 14-hidroxicodeinona y 0,16 % de DHDHC por área, en agua (25 ml) y alcohol isopropílico (138 ml) en un reactor equipado con camisa. Se añadió hidrosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 1 g) a la solución y se calentó la mezcla hasta 90 °C y se dejó en agitación durante 2 h. Posteriormente, se dejó la solución en agitación durante 3 días a 20-25 °C. Se filtraron los sólidos y se secaron a vacío en una estufa hasta peso constante. Rendimiento = 70 %.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue de 45 ppm y el nivel de DHDHC fue de 3 ppm.

Ejemplo 6

Se suspendió base de oxicodona (40,7 g) que contenía 4869 ppm de 14-hidroxicodeinona y 13,7 ppm de DHDHC, en 1-butanol (250 ml) y agua (180 ml) en un reactor equipado con camisa. A 15 °C y con la reacción bajo nitrógeno, se añadió ácido clorhídrico acuoso (37 %) para conseguir un pH de 2,86. A 25 °C, se añadió polvo de cinc (1 g) y se agitó la mezcla resultante durante 3 h (Nota: el pH aumentó hasta ~ 5,86 tras la adición de polvo de cinc). Se añadió carbono activado (Norit KB-G, 4 g) al reactor y se dejó la solución en agitación durante 40 minutos. Posteriormente se filtró la mezcla de reacción para retirar el cinc y el carbono. Se introdujo el filtrado en un reactor limpio. Se ajustó el pH de la solución hasta 6,17 usando piridina (15 ml). Se destiló el agua a vacío a 60 °C. Posteriormente se enfrió la solución hasta 20 °C y se dejó en agitación durante 15 minutos. Se filtraron los sólidos y se lavaron con 1-butanol (20 ml x 2). Se secó el producto hasta peso constante a ~ 65 °C a vacío para dar lugar a 42,14 g de hidrocloreto de oxicodona.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue de 70,7 ppm y el nivel de DHDHC fue de 52,9 ppm.

Ejemplo 7

Se suspendió base de oxicodona (20,0 g) preparada por medio del procedimiento del Ejemplo 3 en metanol (81 ml) y agua (8 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A temperatura ambiente, se añadió HCl de 37 % (~ 6,2 g) para conseguir un pH de 2-3. Posteriormente se añadió polvo de cinc (0,3 g) y se agitó la mezcla resultante durante 3-4 h. (Nota: el pH aumentó hasta ~ 6,5 tras la adición de polvo de cinc). A continuación se filtró la mezcla de reacción para retirar el polvo de Zn y algunos sólidos importantes que precipitaron durante el tratamiento con Zn. Se añadió carbono activado (2,00 g) al filtrado y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se retiró el carbono por medio de filtración y se retiró el metanol por medio de destilación a vacío a 20-25 °C. Se añadió 2-propanol (150 ml) para precipitar los sólidos de hidrocloreto de oxicodona. Se filtraron los sólidos y se secaron hasta peso constante a ~ 65 °C o a vacío. Rendimiento: 83-85 %.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue de 1,5 ppm y el nivel de DHDHC fue de 50,7 ppm.

Ejemplo 8

Se introdujeron base de oxicodona (30,0 gramos) preparada por medio del procedimiento del Ejemplo 3 y que contenía 2.500 ppm de 14-hidroxicodeinona, agua (19,5 ml) y 1-butanol (150 ml) en el interior de un reactor con camisa bajo nitrógeno, equipado con agitación magnética y termopar. Se calentó la mezcla hasta una temperatura de 72 °C con agitación. Se ajustó el pH de la solución hasta 3,71 con ácido clorhídrico (37 %). Se añadieron L-cisteína (1,5 g, (R)-(+)-Cisteína o L-cisteína, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$, 97 %) al reactor y el pH disminuyó hasta 3,01. Se agitó la solución a esta temperatura durante 5,75 h y se añadió más L-cisteína (0,5 g). Se enfrió la solución hasta 50 °C y se mantuvo durante la noche a 50 °C. Por la mañana, se calentó la solución hasta 75 °C. Se retiró el agua (11 ml) por medio de destilación azeotrópica a vacío, y se enfrió la solución hasta 20 °C. Se filtraron los sólidos y se secaron en un horno a vacío a 60 °C hasta peso constante (29,97 g de hidrocloreto de oxicodona seco).

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue de 2,5 ppm y el nivel de DHDHC fue de 33 ppm.

Ejemplo 9

Se introdujeron base de oxicodona (30,9 gramos) que contenía 0,16 % de 14-hidroxicodeinona y 0,16 % de DHDHC por área, agua (25 ml) y 2-propanol (138 ml) en el interior de un reactor con camisa, equipado con agitación magnética y termopar. Se añadió L-cisteína (1 g, (R)-(+)-Cisteína o L-cisteína, $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$, 97 %) al reactor y se calentó la mezcla hasta una temperatura de 90 °C con agitación. Se agitó la solución a esta temperatura durante 3 h y posteriormente se enfrió hasta 50 °C. Se filtraron los sólidos y se secaron en un horno a vacío a 60 °C hasta peso constante (25,79 g) para proporcionar hidrocloreto de oxicodona seco.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue de 60 ppm y el nivel de DHDHC fue de 5 ppm.

Ejemplo 10

Se introdujo una base de oxicodona que contenía 0,6 % de área de 14-hidroxicodeinona (15,03 g), agua (27 ml) y ácido acético (3,7 ml) en un reactor con camisa, equipado con un barra agitadora magnética y termopar. Se calentó

la mezcla hasta una temperatura de 70 °C con agitación. Se añadió H₂SO₄ (1 gota) concentrado a la mezcla para ajustar el pH hasta ~ 5-6. Se añadió Si-Thiol™ (4,84 g, SiliCycle Company's SilaBond Thiol™, R51030B, SiCH₂CH₂CH₂SH, 1,2 mmol/g) a la mezcla. El Si-Thiol™ presenta un grupo tiol reactivo funcionalizado sobre un gel de sílice de resolución rápida estándar. Se agitó la solución a esta temperatura durante 3 h, y posteriormente se retiró Si-Thiol por medio de filtración. Se lavaron los sólidos con agua. Se introdujo el filtrado para limpiar el reactor y se añadió 1-butanol (20 ml) a la solución. A 50 °C, se añadió hidróxido (50 %) a la mezcla para ajustar el pH a 9,0. Se filtró el producto, se lavó con agua (10 ml) y se secó en un horno a vacío a 60 °C hasta peso constante (14,21 g) para proporcionar la base de oxicodona.

El nivel de 14-hidroxicodona fue de 46 ppm.

10 **Ejemplo 11**

Se introdujeron base de oxicodona (14,69 g) que contenía 37 ppm de 14-hidroxicodona, agua (15 ml) y ácido acético (3,7 ml) en un frasquito de vidrio y se agitaron hasta que todo se hubo disuelto. Se preparó una columna de Si-Thiol™ (SiliCycle Si-Thiol™ (7g) y una suspensión de agua) y se calentó hasta una temperatura de 70 °C. El SiliCycle Company's SilaBond Thiol™ (o Si-Thiol™, R51030B, SiCH₂CH₂CH₂SH) presenta un grupo tiol reactivo funcionalizado sobre gel de sílice de solución rápida estándar. Se añadió H₂SO₄ concentrado (2 gotas) a la solución en el frasquito de vidrio. Se introdujo la solución en una columna de Si-Thiol y se dejó pasar a través de la columna usando gravedad (2 h). Se usó H₂SO₄ concentrado (2 gotas) y agua (6 ml) para enjuagar el frasquito de vidrio y se introdujo esta solución en la columna de Si-Thiol™. Se introdujo la solución recogida en un reactor limpio y se añadió 1-butanol (20 ml) a la solución. Se calentó la solución hasta 50 °C y se añadió NaOH (50 %) a la mezcla para ajustar el pH hasta 5,5. Tras enfriar hasta 15 °C, se filtró el producto, se lavó con agua (10 ml) y se secó en un horno a vacío a 60 °C hasta peso constante (14,17 g) para proporcionar una base de oxicodona.

El nivel de 14-hidroxicodona fue de 3 ppm.

Ejemplo 12

Procedimiento analítico

25 Se usó el procedimiento analítico descrito a continuación para determinar la cantidad de 14-hidroxicodona en cada base de oxicodona y en las composiciones de hidrocloreto de oxicodona preparadas en los Ejemplos 3-11. También se usó este procedimiento para determinar el nivel de DHDHC en la base de oxicodona y las composiciones de hidrocloreto de oxicodona cuando se proporciona el nivel de impureza para DHDHC (Ejemplos 3-9).

30 **Materiales y equipamiento**

- Acetonitrilo de calidad HPLC
- Agua de calidad de HPLC
- Hidróxido de amonio (28 %)
- Ácido acético
- 35 ■ Columna: Varian, Polaris C18, 3 micras, 2,0 mm x 150 mm, 3 micras, Part #A2001-150X020 (www.varianinc.com)
- Agilent Serie 1100 HPLC o equivalente. Equipado con un detector de espectrometría de masas (Agilent Ion Trap XCT o equivalente)
- Balanza analítica
- Sólidos patrones de referencia

7,8 dihidro 14-hidroxicodona
7, 8 dihidro 8,14-dihidroxicodona
N-óxido de oxicodona
Etil enolato de oxicodona
14-hidroxicodona

40

- Muestras de ensayo de hidrocloreto de oxicodona y base de oxicodona

6.0 Procedimiento

6.1 Parámetros de Operación

- 45 ■ Espectrómetro de masas, ajustes de fuente Electrospray API: capilar - 3000 V, Desfase de Placa Final - 500 V, nebulizador 40 psi, gas seco 9l/min, temperatura seca, 350 C.

■ Espectrómetro de masas, lentes y voltajes relacionados inicialmente ajustados por medio de ajustes de SPS (Smart Parameter Setting) para m/z 314, posteriormente se pueden optimizar por medio de infusión directa u observación de señales de fondo de oxicodona

5 ■ Para unos resultados mejores, se debe desviar el pico fuera de la fuente de electropulverización durante una ventana de tiempo aproximada de 3 a 5 minutos. Es necesario ajustar la ventana dependiendo del tiempo de retención del pico de 14-hidroxicodeinona, y se ajusta de forma que haya al menos 0,5 minutos entre el final de la desviación y el pico de 14-hidroxicodeinona.

10 ■ Espectrómetro de masas, detección de señal: configuración de trampa de iones para detectar m/z de 290-500 con fragmentación apagada. Para DHDHC, se usan normalmente los cromatogramas de iones obtenidos para m/z 332 (MH+); en los casos en los que resultan visibles otros aductos, se añaden otros valores de m/z 354 (MNa+) y 370 (MK+) a la señales de m/z 332. Para 14-hidroxicodeinona, se usan normalmente los cromatogramas de iones obtenidos para m/z 314 (MH+); en los casos en los que resultan visibles otros aductos, se añaden valores adicionales de m/z (MNa+) y 352 (MK+) a m/z 314.

15 ■ Volumen de inyección: 2 µl

■ Temperatura de la columna: 80 grados Celsius.

■ Modo de elución: Isocrático

■ Caudal: 0,6 ml/min

■ Tiempo de ensayo: 10 minutos

■ Columna de resolución rápida con 100 % de acetonitrilo durante 10 minutos una vez al día durante uso

20 **6.2 Preparación de la Fase Móvil (5/95 acetonitrilo agua con 0,05 % de ácido acético añadido/hidróxido de amonio)**

Se preparan 4 litros de fase móvil mediante combinación de 200 ml de acetonitrilo de calidad de HPLC con 2 ml de hidróxido de amonio (28 %), 2 ml de ácido acético y 3800 ml de agua de calidad HPLC.

6.3 Diluyente de Muestra (20/80 acetonitrilo/ácido acético 0,1N en agua)

25 Se prepara el diluyente mediante adición de aproximadamente 6,0 gramos de ácido acético a un matraz volumétrico de 1000 ml, seguido de 200 ml de acetonitrilo de calidad de HPLC y se lleva el volumen hasta la marca de 1000 ml mediante la adición de agua de calidad de HPLC.

6.4 Disoluciones de Muestra de Oxicodona

30 Se pesan de forma precisa 1,00 ± 10 % de base de oxicodona o de sal de HCl y se transfieren al interior de un matraz volumétrico de 100 ml. Se diluye hasta un volumen con diluyente y se mezcla bien, garantizando la solución completa de la mezcla. Se pueden variar los pesos de muestra y los volúmenes de solución con la condición de que se usen al menos 100 g de muestra y que se mantenga la proporción de peso con respecto a volumen (es decir, 2 g / 200 ml, o 0,5 g/50 ml).

Preparación Patrón de Reserva de Impurezas (SIS; 0,5 mg/ml)

35 Se pesan de forma precisa 25 mg (± 2 mg) de cada patrón, se transfieren a un matraz aforado común de 50 ml y se diluyen hasta el volumen con diluyente de muestra. Se mezcla bien y se garantiza la completa solución.

7,8 dihidro 14-hidroxicodeína
7, 8 dihidro 8,14-dihidroxicodeinona (DHDHC)
N-óxido de oxicodona
Etil enolato de oxicodona
14-hidroxicodeinona (14-HC)

Preparación Patrón de Trabajo de Impurezas (WIS; 0,005 mg/ml)

40 Se toma 1 ml con pipeta de patrón de reserva de impurezas y se introduce en un matraz de 1000 ml y se diluye hasta un volumen con diluyente de muestra. Se mezcla bien para garantizar la completa solución. El patrón de trabajo de impurezas contiene aproximadamente 0,0005 mg/ml de cada impureza especificada, lo que corresponde a una concentración de impurezas de 50 ppm en las muestras preparadas.

6.5 Cálculos

- 45
- La identificación de pico se hace comparando el cromatograma de la solución de muestra con el de la solución de WIS, verificando que el PM se ajusta al del patrón de referencia.
 - Eliminar picos de blanco

- Medir el área de pico de los analitos de DHDHC y 14-hidroxicodeinona en el cromatograma del patrón de trabajo de impureza (WIS).
- Medir el área de pico del analito en el cromatograma de la solución de muestra.
- Para las muestras de base de oxicodona calcular la concentración (en %, peso/peso) de analito en la muestra por medio de la fórmula:

5

$$C_{c,d} = \frac{a_{c,s}}{a_{c,r}} \times \frac{C_{c,r}}{C_{a,s}} \times 100$$

en la que

$a_{c,s}$ = área de pico de analito en la solución de muestra

$a_{c,r}$ = área de pico de analito en la solución de referencia

10 $C_{c,r}$ = concentración (en mg/ml) de analito en la solución de referencia

$C_{a,s}$ = concentración (en mg/ml) de la muestra en la solución de muestra

- Para las muestras de HCl de oxicodona, calcular la concentración de (en %, peso/peso) del analito en la muestra por medio de la fórmula:

Porcentaje en peso de impurezas

15

$$\% I = (C_{std} / C_{spl.}) * (R_i / R_{std.}) * (PM-HCL Imp / PM-Base Imp) * 100\%$$

en la que

% SI = porcentaje de impureza

C_{std} = concentración de preparación patrón de impureza calculada como base, g/l

C_{spl} = concentración de muestra para la preparación de muestra de impureza, g/l

20 R_i = respuesta de área de pico de la preparación patrón de impureza

R_{std} = respuesta de área de pico de la preparación patrón de imp.

PM HCl Imp = peso molecular de la forma de HCL de la impureza (véase Tabla siguiente)

PM Base Imp = peso molecular de la forma de base de la impureza (véase Tabla siguiente)

Impureza	PM de HCl	PM de Base
7,8 dihidro 8,14-dihidroxicodeinona	367,82	331,37
14-hidroxicodeinona	349,80	313,35

25

6.6 Idoneidad del Sistema

6.6.1 Precisión del Sistema: Adquirir los cromatogramas de seis inyecciones consecutivas del patrón de Trabajo de Impureza (WIS). Calcular la desviación estándar relativa entre las áreas de pico de DHDHC y 14-hidroxicodeinona y de acuerdo con la fórmula encontrada en USP <621>.

La desviación estándar relativa entre las áreas de pico debe ser ≤ 10 %.

30

6.6.2 Factor residual: Calcular el factor residual para los picos de DHDHC y 14-hidroxicodeinona de acuerdo con la ecuación encontrada en USP <621>.

El factor residual medio para los picos no puede ser mayor que 2,0.

35

6.6.3 Resolución: Calcular la resolución entre los picos de N-óxido de oxicodona y 14-hidroxicodeinona y 7,8 dihidro, 14-hidroxicodeinona y 7,8 dihidro 8,14-hidroxicodeinona usando la ecuación encontrada en USP <621>.

La resolución de USP entre los picos de N-óxido de oxicodona y 14-hidroxicodeinona y 7,8 dihidro, 14-hidroxicodeinona y 7,8 dihidro 8,14-dihidroxicodeinona es ≥ 1,0. Obtener los resultados de resolución a partir de la Solución de Trabajo de Impureza (WIS).

40

6.6.4 Proporción S/N: Calcular la proporción S/N para los picos de DHDHC y 14-hidroxicodeinona. La proporción media de S/N para los picos debe ser igual o mayor que 10.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para reducir las impurezas en una composición de base de oxicodona que comprende:
(a) mezclar la base de oxicodona y n-butanol, (b) ajustar el pH a entre 8,5 y 12,0 mientras se mantiene la temperatura en menos de 25 °C y (c) aislar la composición de base de oxicodona.
- 5 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la cantidad de n-butanol se encuentra entre 0,5 y 5 equivalentes.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la cantidad de n-butanol se encuentra entre 1 y 5 equivalentes.
4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la cantidad de n-butanol se encuentra entre 2 y 3 equivalentes.
5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el pH se ajusta entre 11,0 y 11,5.
- 10 6. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el pH se ajusta mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio.
7. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la base de oxicodona de la etapa (a) se prepara a partir de tebaína CPS.
- 15 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que la base de oxicodona de la etapa (a) se prepara mediante oxidación de tebaína CPS para producir 14-hidroxicodeinona e hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona para producir la base de oxicodona de la etapa (a).