

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 221**

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

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07865164 .3**
- 96 Fecha de presentación: **04.12.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2121699**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Procedimiento de preparación de oxicodona con niveles reducidos de 14-hidroxicodoinona**

30 Prioridad:  
**04.12.2006 US 872654 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.12.2012**

73 Titular/es:  
**NORAMCO, INC. (100.0%)  
1440 OLYMPIC DRIVE ATHENS  
GA 30601-8001, US**

72 Inventor/es:  
**COX, D. PHILLIP;  
ZHANG, YONG;  
ZHANG, WEN-CHUNG y  
JAMES, KAREN E.**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 393 221 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 de preparación de oxycodona con niveles reducidos de 14-hidroxicodeinona

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a procedimientos de reducción de la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxycodona.

**Antecedentes de la invención**

10 La oxycodona es un ligando específico del receptor  $\mu$ -opioides semi-sintético con propiedades agonistas claras.<sup>1</sup> En el hombre, la oxycodona puede producir cualquiera de una diversidad de efectos que incluyen la analgesia. La oxycodona parenteral se usó principalmente para el tratamiento del dolor postoperatorio agudo mientras que las combinaciones, por ejemplo de oxycodona y de acetaminofeno, se usaron para el dolor moderado.

Los ejemplos de los productos de liberación inmediata (IR) que contienen oxycodona incluyen Percocet®, Percodan®, Roxocet® y los equivalentes genéricos de los mismos. Los ejemplos de las formas de dosificación de liberación sostenida (SR) incluyen Oxycontin® y los equivalentes genéricos del mismo.

15 La oxycodona se obtiene de forma más común a partir de la tebaína, un alcaloide de menor importancia en la amapola *papaver somniferum* y a partir de los análogos de la tebaína preparados a partir de la codeinona. La 14-hidroxicodeinona es el precursor inmediato de la oxycodona en estas síntesis.

20 La tebaína se puede obtener a partir de la extracción de la planta de amapola *papaver somniferum*. Sin embargo, ya que la morfina es el principal alcaloide que se acumula en las cápsulas de la planta *papaver somniferum*, el suministro de tebaína a partir de esta fuente se limita a alguna fracción de la demanda de morfina. La fuente principal de tebaína natural actualmente es la paja de amapola concentrada (CPS) a partir de una planta de *papaver somniferum* que se reproduce de forma estable que se ha expuesto a un agente mutagénico tal como la paja que contiene tebaína y oripavina constituyendo aproximadamente un 50% en peso o más de la combinación de alcaloides que consiste en morfina, codeína, tebaína y oripavina<sup>2</sup>.

25 La tebaína también se ha preparado por vías de síntesis totales, que son difíciles y caras<sup>3</sup>. La tebaína también se han preparado por metilación de la codeinona en presencia de una base fuerte<sup>4,5</sup> y por oxidación del metil éter de codeína<sup>6</sup>.

La tebaína purificada se usa normalmente para su conversión en oxycodona, pero también se ha desvelado el uso de la CPS de la tebaína directamente para la elaboración de oxycodona<sup>7,8</sup>.

30 La oxidación de la tebaína se puede llevar a cabo de forma alternativa usando dicromato potásico en ácido acético<sup>9</sup>, ácido per fórmico<sup>10</sup>, peróxido de hidrógeno en ácido acético<sup>9</sup> ó ácido peracético<sup>11</sup>. Sin embargo, se ha informado de que se obtiene una mejora del rendimiento mediante la oxidación con ácido m-cloroperbenzoico en una mezcla de ácido acético-ácido trifluoroacético<sup>12</sup>.

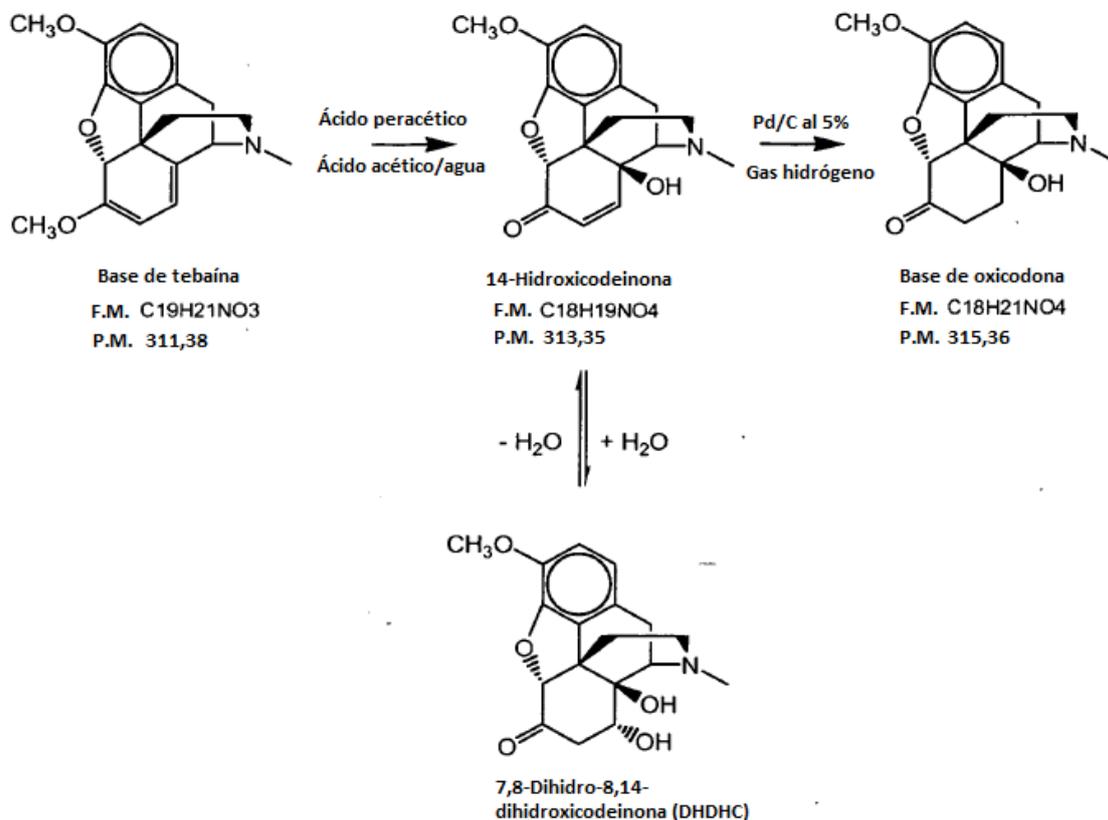
35 También se han preparado 14-hidroximorfinaos a partir de análogos de tebaína derivados de la codeína sin un producto intermedio de la tebaína<sup>13</sup>. El precursor de la oxycodona, la 14-hidroxicodeinona, se ha preparado a partir del acetato del dienol de la codeinona<sup>14</sup>, el etil dienol éter y el *tert*-butildimetilsilil dienol éter de la codeinona<sup>5</sup>.

40 El procedimiento más común para la conversión de 14-hidroxicodeinona en oxycodona es la hidrogenación catalítica usando un catalizador de metal noble, preferentemente paladio y gas hidrógeno<sup>9</sup>. La reducción de la 14-hidroxicodeinona a oxycodona también se ha llevado a cabo usando difenilsilano y Pd(Ph<sub>3</sub>P)/ZnCl<sub>2</sub> ó con hipofosfito sódico junto con un catalizador de Pd/C en ácido acético acuoso.<sup>15</sup> La oxycodona se puede preparar a partir de la tebaína por: disolución de la tebaína en ácido fórmico acuoso, tratamiento de oxidación con peróxido de hidrógeno<sup>16</sup> al 30%, neutralización con amoníaco acuoso para dar 14-hidroxicodeinona y por hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona en ácido acético con la ayuda de un catalizador de paladio-carbón vegetal.<sup>17</sup>

45 La oxycodona también se ha preparado a partir de bitartrato de tebaína y etildienol éter de la codeinona por oxidación con peróxido de hidrógeno en ácido fórmico e isopropanol, seguido de hidrogenación catalítica<sup>5</sup>. La oxycodona también se ha preparado por la oxidación de dienol sililéter de la codeinona con ácido peracético en disolventes orgánicos para dar 14-hidroxicodeinona, seguido por la hidrogenación catalítica en una solución de ácido acético<sup>15</sup>.

Durante la oxidación de la tebaína para dar 14-hidroxicodeinona, se forman varios productos secundarios. En particular, se forma 7,8-dihidro-8,14-dihidroxicodeinona (DHDHC) por hidrólisis acuosa catalizada por ácido de la 14-hidroxicodeinona como se muestra en el Esquema 1.

## Esquema 1



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

Se indicó previamente que DHDHC se convierte fácilmente en 14-hidroxicodeinona<sup>18</sup>. Esta conversión se produce durante la conversión de la base de oxicodeína en hidrocloreto de oxicodeína, de este modo la 14-hidroxicodeinona está presente en el hidrocloreto de oxicodeína final. El hidrocloreto de oxicodeína está disponible en un número de proveedores que incluyen Noramco Inc. y Mallinckrodt. El hidrocloreto de oxicodeína API y el hidrocloreto de oxicodeína actuales disponibles en el mercado preparados por procedimientos conocidos tienen niveles de 14-hidroxicodeinona superiores a 100 ppm.

Las recientes directrices ICH sugieren que existe una necesidad de una composición de hidrocloreto de oxicodeína que contenga cantidades reducidas de 14-hidroxicodeinona en relación con el hidrocloreto de oxicodeína disponible actualmente en el mercado.

La 14-hidroxicodeinona pertenece a una clase de compuestos conocidos como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. La clase de compuestos conocidos como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se han señalado como toxinas potenciales génicas<sup>19</sup> debido a su susceptibilidad a la reacción de adición de Michael (adición de nucleófilos a la posición 1( $\beta$ ) de una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada)<sup>20</sup>.

Una solicitud de patente reciente asignada a Euro-Celtique desvela la reducción de los niveles de la 14-hidroxicodeinona en el hidrocloreto de oxicodeína al volver a someter al producto a condiciones similares a las de la hidrogenación<sup>21</sup> original. Además de la reducción por hidrogenación, el doble enlace  $\alpha,\beta$  adyacente a la función carbonilo se puede reducir por otros medios, tales como hidrogenación por transferencia (usando ácido fórmico, alcohol isopropílico, ciclohexeno, indolina, borohidruro sódico, tetrahidroquinolina, 2,5-dihidrofurano, ácido fosfórico o las combinaciones de los mismos) y por reducción con hidrosulfito sódico<sup>22</sup>. La disolución de las reducciones de metal (cinc o magnesio [reducción de Clemmenson]) convierte la 14-hidroxicodeinona en un número de productos incluyendo principalmente dihidrohidroxitebainona<sup>23</sup>. Además, la actividad potencial como toxina génica para las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se puede atenuar al someterlos al tipo de reacción (adición de Michael) que los hace en primer lugar toxinas potenciales génicas. Uno de los nucleófilos más potentes en los sistemas biológicos es el grupo tiol (-SH), que está presente en el aminoácido cisteína, que a su vez es común en las proteínas y a menudo crítico para el plegamiento de las proteínas y por lo tanto para su actividad biológica. Se ha demostrado que la cisteína reacciona con las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en la posición 1( $\beta$ ) del doble enlace, saturando de este modo el doble enlace y haciéndolo incapaz de aceptar nucleófilos adicionales en esta posición y por tanto ya no es un tóxico

génico<sup>24</sup>.

La 14-hidroxicodeinona también se pueden formar durante la conversión de la base de oxicodona en hidrocloreto de oxicodona debido a la conversión de DHDHC en 14-hidroxicodeinona por deshidratación (véase el Esquema 1). La patente Euro-Celtique enseña que esta conversión se promueve por el exceso de ácido clorhídrico y la 14-hidroxicodeinona resultante<sup>25</sup> se convierte en hidrocloreto de oxicodona por hidrogenación catalítica<sup>21</sup>.

El documento WO 2006/094672 se dirige a un procedimiento para la reducción del nivel de una cetona ss-insaturada en una composición analgésica opioide por hidrogenación con diimida o con un precursor de diimida.

El documento US 2006/111383 se dirige a un procedimiento para la preparación de oxicodona o de una sal de oxicodona, en el que la oxicodona o la sal de oxicodona tiene bajos niveles de impurezas (especialmente la 14-hidroxicodeinona). El procedimiento comprende las etapas de: a) preparación de una mezcla que comprende oxicodona y un disolvente y el ajuste del pH de la mezcla a menos de 6; y posteriormente b) la exposición de la mezcla a los reactivos de hidrogenación durante un período de al menos 1 hora.

El documento US 2005/222188 se dirige a un procedimiento para la preparación de una composición de hidrocloreto de oxicodona que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

<sup>1</sup>E. Kalso, Journal of Pain and Symptom Management, Volumen 29, Expedición, Suplemento 1, Mayo de 2005, 47 - 56.

<sup>2</sup>A.J. Fist, C.J. Byrne y W.L. Gerlach, documento US 2004/0197428 y Patentes de los Estados Unidos de América N° 6723894, N°6376221, y N° 6067749.

<sup>3</sup>Documento US4613668 y documento US4795813.

<sup>4</sup>A. Coop y K. Rice, Heterocycles, 49, 1998, 43 - 47.

<sup>5</sup>B. Mudryk, C. Sapino, A. Sebastian, documento EP 0889045 A1, documento US 6365742 B 1.

<sup>6</sup>R. Barber y H. Rapaport, documento US 4045440.

<sup>7</sup>Véanse las reivindicaciones 9 y 10 de A.J. Fist, C.J. Byrne & W.L. Gerlach, Patente de los Estados Unidos de América N° 6376221 B1.

<sup>8</sup>CA. Francis, Z. Lin, CA. Kaldahl, K.G. Antczak, V. Kumar, documento US 7071336.

<sup>9</sup>Freund y col, J. Prakt. Chem, 94, 135, (1916).

<sup>10</sup>Krassnig, Hederer, Schmidhammer, Arch. Pharm. Med. Chem., 1996, 325.

<sup>11</sup>Snuperak y col., documento WO 2006/019364 A1.

<sup>12</sup>Hauser y col., J. Med. Chem., 17, 1117 (1974) y Schwartz, Patente de los Estados Unidos de América N° 4795813.

<sup>13</sup>Schwarz & Schwartz, documento US 4472253 y ND Wallace, J. Med. Chem., 24, 1525 - 1528, 1981.

<sup>14</sup>B-S. Huang, Y. Lu, B-Y. Ji, A.S. Christodoulou documento US 6008355.

<sup>15</sup>F-T Chiu, Y.S. Lo, Patente de los Estados Unidos de América N° 6177567.

<sup>16</sup>Seki, Chem. Pharm. Bull. 18, 671 - 676 (1970).

<sup>17</sup>Remington's Pharmaceutical Sciences, 1041, (1975).

<sup>18</sup>Weiss, J. Org. Chem., 22, 1505, (1957).

<sup>19</sup>"Genotoxic impurities in Pharmaceuticals", aceptado para la publicación en Regulatory Toxicology Pharmacology, 5 de Diciembre de 2005.

<sup>20</sup>March's Advanced Organic Chemistry, Jerry March y Michael B Smith, John Wiley & Sons 2001, páginas 1022 - 1024.

<sup>21</sup>R. Chapman, L.S. Rider, Q. Hong, D. Kyle & R. Kupper, documento US 2005/0222188 A1.

<sup>22</sup>M. Freund, E. Speyer, documento US 1479293.

<sup>23</sup>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.

<sup>24</sup>Véase Cysteine conjugate of morphinone: Nagamatsu, Kunisuke; Kido, Yasumasa; Terao, Tadao; Ishida, Takashi;

<sup>25</sup>Toki, Satoshi; Drug Metabolism and Disposition (1983), 11(3), 190-4.

### **Objetos y sumario de la invención**

Es un objeto de determinadas realizaciones de la presente invención proporcionar procedimientos para la reducción de la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una base de oxicodona o en una composición de hidrocloreto de oxicodona a una cantidad inferior a 75 ppm, preferentemente inferior a 50 ppm, más preferentemente, inferior a 10 ppm, y más preferentemente, inferior a 5 ppm.

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

En una realización de la presente invención, la base de oxicodona producida de este modo se convierte en la sal del hidrocloreto en agua y un alcohol (por ejemplo, butanol, metanol, 2-propanol) como disolvente y la 14-hidroxicodeinona residual se reduce de 25 a 100 ppm a menos de aproximadamente 5 ppm usando cinc o magnesio metálico como agentes reductores.

En otra realización de la presente invención, los niveles de 14-hidroxicodeinona residual en la base de oxycodona no se convierten en tóxico genético por conversión en un compuesto de tiol mediante la reacción con un compuesto que contiene un grupo funcional -SH (por ejemplo, hidrosulfito sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico).

### **Descripción detallada de la invención y realizaciones preferentes**

5 Después de la experimentación considerable con las diferentes vías de hidrocloreto de oxycodona a partir de la CPS de la tebaína, los presentes inventores han descubierto procedimientos para la elaboración de hidrocloreto de oxycodona con bajos (NMT 100, preferentemente, NMT 10 ppm) niveles de 14-hidroxicodeinona con rendimientos industrialmente aceptables. La presente invención supera muchos de los problemas de la técnica anterior asociados con los niveles más altos (de 1000 a 3000 ppm) de 14-hidroxicodeinona.

10 Los presentes inventores han identificado dos estrategias para la producción de base de oxycodona o de hidrocloreto de oxycodona adecuados para la conversión en el producto final de hidrocloreto de oxycodona, que contiene bajos niveles de 14-hidroxicodeinona. En primer lugar, la preparación de una base de oxycodona en bruto se debe hacer de tal manera como para generar bajos (menos de 500 ppm) niveles tanto de DHDHC como de 14-hidroxicodeinona. Esto se consigue mediante la adición de n-butanol a la mezcla después de la preparación de la base de oxycodona a partir de la tebaína (véase el Esquema 1) para eliminar de forma selectiva las impurezas durante la etapa de aislamiento.

15

En segundo lugar, una etapa de purificación en la que los niveles tanto de 14-hidroxicodeinona como de DHDHC se reducen mediante un procedimiento o una combinación de los procedimientos siguientes:

- 20 • Disolución de la base de oxycodona en agua y alcohol (por ejemplo, butanol, metanol, 2-propanol) con exceso de ácido clorhídrico y luego reduciendo adicionalmente los niveles de 14-hidroxicodeinona por reducción metálica con cinc o magnesio.
- Disolución de la base de oxycodona en n-butanol caliente como disolvente y reducción adicionalmente de los niveles de 14-hidroxicodeinona por tratamiento con hidrosulfito sódico, cisteína o alquil tioles unidos a polímero.

Las abreviaturas usadas a lo largo de la presente solicitud tendrán el significado que se establece a continuación:

25 COB base de oxycodona en bruto  
 DHDHC 7,8-dihidro-8,14-dihidroxicodeinona  
 HPLC cromatografía líquida de alta resolución  
 ICH Conferencia Internacional sobre Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano  
 30 NMT no más de  
 USP Farmacopea de los Estados Unidos de América

35 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa de forma explícita o no, cada cantidad proporcionada en el presente documento significa que se refiere al valor real dado y también significa que se refiere a la aproximación a dicho valor dado que se deduciría razonablemente en base a la experiencia habitual en la materia, incluyendo las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medida para dicho valor dado.

40 La presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de base de oxycodona y/o hidrocloreto de oxycodona que tiene niveles bajos (por ejemplo, menos de 50, preferentemente, menos de 10 ppm) de 14-hidroxicodeinona que comprende: (a) calentamiento de una mezcla de material de partida de base de oxycodona que tiene más de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona y entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 0,05 en peso de un compuesto de sulfito seleccionado del grupo que consiste en hidrosulfito sódico, bisulfito sódico y metabisulfito sódico en un disolvente de alcohol/agua en condiciones básicas a una temperatura de al menos aproximadamente 85 °C durante al menos aproximadamente 30 minutos, y (b) aislamiento de la base de oxycodona que tiene menos de 50 ppm, preferentemente, menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona, siempre que cuando el material de partida sea una base de oxycodona, entonces la etapa (a) se ejecuta en condiciones básicas (por ejemplo, mediante la adición de bicarbonato sódico).

45 Preferentemente, el compuesto de sulfito es hidrosulfito sódico, 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. Alternativamente, la mezcla de la etapa (a) se calienta a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 2 horas. La base de oxycodona de la etapa (b) se puede aislar por enfriamiento de la mezcla de la etapa (a) para precipitar la base de oxycodona que tiene menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona. La cantidad del compuesto de sulfito es preferentemente de entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,05 en peso en comparación con el material de partida de la base de oxycodona o del hidrocloreto de oxycodona. En una realización, el material de partida de la base de oxycodona de la etapa (a) tiene hasta 2400 ppm de 14-hidroxicodeinona.

55 En una realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de oxycodona que tiene menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona, que comprende:

5 (a) agitación de una mezcla de material de partida de base de oxicodona que tiene más de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona, 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 metálico seleccionado del 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) aislamiento del hidrocloreuro de oxicodona que tiene menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona. Preferentemente, el polvo metálico 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 la base de oxicodona de la etapa (a) puede contener tanto como 4900 ppm de 14-hidroxicodeinona.

10 En aún otra realización, la presente invención se dirige a un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de oxicodona que tiene menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona que comprende: (a) agitación de una mezcla de material de partida de hidrocloreuro 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 metálico seleccionado del 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) aislamiento del hidrocloreuro de oxicodona que tiene menos de 75 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona. Preferentemente, el polvo metálico 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 la base de oxicodona de la etapa (a) puede contener tanto como 5000 ppm de 14-hidroxicodeinona.

20 Una realización adicional de la presente divulgación comprende un procedimiento para la preparación de hidrocloreuro de oxicodona que tiene menos de 70 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona que comprende:

25 (a) calentamiento de una mezcla de material de partida de hidrocloreuro de oxicodona que tiene más de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona 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 aproximadamente 90 °C durante entre aproximadamente 3 y entre aproximadamente 6 horas, y  
(b) aislamiento del hidrocloreuro de oxicodona que tiene menos de 70 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona. Preferentemente, la cisteína es L-cisteína y la cantidad de L-cisteína es de entre aproximadamente 0,03 y aproximadamente 0,05 en peso. En otra realización, el alcohol es n-butanol y el hidrocloreuro de oxicodona aislado en la etapa (b) tiene menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

30 Otra realización de la presente divulgación se dirige a un procedimiento para la preparación de base de oxicodona que tiene menos de 50 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona que comprende:

35 (a) calentamiento de una mezcla de material de partida de hidrocloreuro de oxicodona que tiene más de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona y entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,5 en peso de un alquil tiol unido a un polímero, preferentemente,  $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SH}$ , en agua a una temperatura de desde aproximadamente 20 a aproximadamente 100 °C (preferentemente, aproximadamente 70 °C) y a un pH de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 7 (preferentemente, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 6) durante al menos aproximadamente 1 hora; y  
(b) aislamiento de la base de oxicodona que tiene menos de 50 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona. En una realización preferente, la mezcla de la etapa (a) se calienta entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 horas, preferentemente, durante aproximadamente 3 horas. La base de oxicodona de la etapa (b) se aísla preferentemente ajustando el pH de la mezcla de la etapa (a) a entre aproximadamente 9 y aproximadamente 10 y enfriando para precipitar la base de oxicodona que tiene menos de 50 ppm, preferentemente menos de 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

45 En los procedimientos de la presente invención que se han descrito anteriormente, la base de oxicodona o el material de partida de hidrocloreuro de oxicodona contiene 14-hidroxicodeinona en forma de una impureza. La cantidad de 14-hidroxicodeinona en el material de partida de base de oxicodona o de hidrocloreuro de oxicodona es superior a 100 ppm y tanto como 2500, 5000 ppm o incluso hasta 10000 ppm.

50 En los procedimientos de la presente invención, la cantidad del reactivo especificado (por ejemplo, hidrosulfito sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, cisteína, cinc en polvo, magnesio en polvo, alquil tiol unido a un polímero) es relativa al peso del material de partida de base de oxicodona o de hidrocloreuro de oxicodona con impurezas (14-hidroxicodeinona, DHDHC).

55 Los procedimientos descritos en el presente documento para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una base de oxicodona o de hidrocloreuro de oxicodona proporcionan el producto de base de oxicodona o de hidrocloreuro de oxicodona con menos de 100 ppm, preferentemente, menos de 50 ppm, más preferentemente, menos de 10 ppm y más preferentemente, menos de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

En los procedimientos de la presente invención cuando se usa un disolvente de alcohol/agua, se puede usar cualquier alcohol. Los ejemplos de los alcoholes adecuados 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 magnesio metálico, cisteína o alquil tiol unido a polímeros para obtener la base de oxycodona o el hidrocloreto de oxycodona con niveles reducidos de 14-hidroxicodeinona), el material de partida de base de oxycodona o de hidrocloreto de oxycodona se debería disolver en el disolvente de alcohol/agua (en la etapa (a)). La selección del alcohol y las cantidades de alcohol y de agua que se usan en los procedimientos de la presente invención se pueden determinar fácilmente por alguien experto en la materia.

La presente divulgación también describe un procedimiento para reducir las impurezas en una composición de base de oxycodona que comprende la mezcla de la base de oxycodona y de n-butanol, ajustando el pH a entre aproximadamente 8,5 y aproximadamente 12,0 mientras que se mantiene la temperatura a menos de aproximadamente 25 °C y aislando la composición de la base de oxycodona. La cantidad de n-butanol relativa al material de partida de la base de oxycodona está entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 equivalentes, preferentemente entre más de aproximadamente 1 y aproximadamente 5 equivalentes, más preferentemente, entre aproximadamente 2 y aproximadamente 3 equivalentes. La adición de n-butanol da como resultado una mezcla de dos fases y la base de oxycodona precipita cuando la mezcla de reacción se ajusta a pH alcalino. Como resultado, la base de oxycodona se lava tanto con la fase acuosa como con la orgánica de la mezcla eliminando las impurezas tanto acuosas como solubles en butanol. El n-butanol se añade después de que se haya completado toda la reacción química (oxidación de la tebaína o de la CPS de la tebaína a 14-hidroxicodeinona e hidrogenación de la base de oxycodona). Se añade antes del aislamiento de la base de oxycodona para mejorar la eliminación de las impurezas y de los cuerpos de color a partir de la tebaína o de la CPS de la tebaína, así como para reducir el nivel de las impurezas generadas en el procedimiento (por ejemplo, 14-hidroxicodeinona, DHDHC). Este procedimiento es particularmente útil para eliminar las impurezas cuando el material de partida usado para hacer la base de oxycodona es CPS de la tebaína en comparación con la tebaína purificada. En una realización, la CPS de la tebaína puede comprender un concentrado de paja de amapola que tiene un contenido en tebaína de aproximadamente 30 a aproximadamente un 85% en peso en base al peso húmedo o seco, preferentemente, aproximadamente 50 a aproximadamente un 83% en peso en base al peso en seco.

El Ejemplo 1, que sigue, describe un procedimiento típico para la fabricación de base de oxycodona comenzando con la tebaína purificada sin la adición de n-butanol. Como se puede ver, el producto de base de oxycodona aislado siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 contenía al menos un 5,0% de impurezas totales. El Ejemplo 2 describe el procedimiento de la presente invención para la fabricación de base de oxycodona usando n-butanol y comenzando con la CPS de la tebaína, que contiene más impurezas que el material de partida de tebaína purificada del Ejemplo 1. Sorprendentemente, el procedimiento de la presente invención del Ejemplo 2 proporcionó base de oxycodona que contenía una cantidad significativamente reducida de impurezas totales, es decir, menos de un 3,5%, aunque se usó el material de partida de la CPS de la tebaína en lugar de tebaína purificada.

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

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la presente invención. Los Ejemplos 8-11 no son realizaciones de la presente invención.

### Ejemplo 1

#### Lote de producción a escala de la base de oxycodona en bruto elaborada a partir de tebaína purificada

Se añadieron a un reactor agua (421 kg), ácido fórmico al 90% (256 kg) y tebaína (300 kg; Ensayo > 98%). La temperatura de la mezcla se ajustó a  $\leq 25$  °C. Se añadió al reactor peróxido de hidrógeno al 30% (123 kg) a 4 - 6 kg/min. El lote se calentó a 50 °C y se mantuvo a 48 - 60 °C durante 4 horas  $\pm$  15 minutos. El lote se muestreó después para el ensayo de la finalización de la reacción por HPLC y se enfrió a una temperatura  $\leq 15$  °C.

El catalizador (6,75 kg de Pd/C al 5% y humedecido con agua al 50%; suministrado por Johnson Matthey) se añadió a la mezcla y el lote se hidrogenó con un punto de ajuste de la presión de 172 kPa (25 psig) a una temperatura  $\leq 25$  °C durante 60  $\pm$  5 minutos. La temperatura del lote se elevó a 23  $\pm$  2 °C y la hidrogenación continuó durante un periodo adicional de 60  $\pm$  5 minutos. Se añadió catalizador adicional (1,875 kg) y la hidrogenación continuó hasta las paradas de absorción de hidrógeno o durante un máximo de 8 horas  $\pm$  15 minutos. El lote se muestreó para la finalización por HPLC y la hidrogenación se reanudó durante un máximo de 4 horas  $\pm$  15 minutos mientras se esperaban los resultados del laboratorio.

Una vez finalizada la hidrogenación, el lote se filtró a través de un filtro burbujeador para recipientes de volumen intermedio portátiles (IBC) para eliminar el catalizador gastado. El lote se transfirió a un recipiente cristalizador. La mitad del lote (Parte B) se transfirió a un segundo recipiente cristalizador. La temperatura del lote restante (Parte A) se ajustó a  $\leq 30$  °C. El pH de la Parte A se ajustó a 10,0 - 11,0 con hidróxido sódico al 18%. La Parte A se enfrió a  $\leq$

15 °C durante 60 ± 15 minutos y se mantuvo a ≤ 15 °C durante un mínimo de 60 minutos. El producto precipitado (Parte A COB) se aisló por centrifugación y cada carga se lavó con agua.

La temperatura de la Parte B se ajustó a ≤ 30 °C. El pH de la Parte B se ajustó a 10,0 – 11,0 con hidróxido sódico al 18%. La Parte B se enfrió a ≤ 15 °C durante 60 ± 15 minutos y se mantuvo a ≤ 15 °C durante un mínimo de 60 minutos. El producto precipitado (Parte B COB) se aisló por centrifugación y cada carga se lavó con agua.

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

### Ejemplo 2

#### Lote de producción a escala de la base de oxicodona en bruto elaborada a partir de la CPS de la tebaína

Se añadieron a un reactor agua (176 ml), ácido fórmico al 90% (88 ml) y CPS de la tebaína (155,2 g; 124,5 g de peso neto de tebaína). La mezcla de reacción se filtró para eliminar el material insoluble. La temperatura de la mezcla se ajustó a ≤ 25 °C. Se añadió al reactor peróxido de hidrógeno al 30% (50 ml) de 10 a 15 minutos. El lote se calentó a 50 °C y se mantuvo a 50 °C durante 4 horas. El lote se muestreó después para el ensayo de la finalización de la reacción por HPLC y se enfrió a una temperatura ≤ 15 °C. Se añadió carbón activo (12 g) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos a 30 °C. Al final de este periodo, el carbón activo se eliminó por filtración.

Se añadió a la mezcla catalizador (2,8 g de Pd/C al 5% y humedecido con agua al 50%; suministrado por Johnson Matthey) y el lote se hidrogenó con un punto de ajuste de presión de 172 kPa (25 psig) a 15 °C durante 60 ± 5 minutos. La temperatura del lote se elevó a 23 ± 2 °C y la hidrogenación continuó durante un adicional de 60 ± 5 minutos. Se añadió catalizador adicional (0,5 g) y la hidrogenación continuó hasta que se detuvo la absorción de hidrógeno o durante un máximo de 8 horas ± 15 minutos. El lote se muestreó para la finalización por HPLC y la hidrogenación se reanudó durante un máximo de 4 horas ± 15 minutos a la espera de los resultados de laboratorio.

Una vez finalizada la hidrogenación, el lote se filtró para eliminar el catalizador gastado y el catalizador se lavó con 40 ml adicionales de agua. El lote se transfirió a un recipiente cristalizador y se añadió n-butanol (135 ml) y la mezcla se calentó a 35 °C. Se añadió lentamente una solución de hidróxido sódico (50% p/p en agua) hasta un pH de 10 para precipitar el producto. La mezcla se enfrió a 15 °C durante más de 2 horas, mantenida a 15 °C durante 30 minutos y el producto se recogió por filtración. El producto se lavó con agua (100 ml) para dar 136 g de base de oxicodona húmeda (107,4 g de base seca; rendimiento del 85%). El producto contenía un nivel de impureza total del 3,41% (base seca).

### Ejemplo 3

Se disolvieron la CPS de la tebaína (170,57 g, Ensayo 88,8%, 151 g de contenido de tebaína) en agua del grifo (105 ml) y ácido acético al 56% (103 ml). La solución se filtró para eliminar celite, que se enjuagó con 60 ml de agua del grifo. El filtrado se cargó en un reactor con camisa con 4 bocas de 1 l equipado con agitación, N2 y termopar. Se utilizó agua del grifo adicional (10 ml) como enjuague durante la transferencia del filtrado al reactor. La solución se enfrió a ~ -2 a -5 °C usando un baño fijado en ~ -10 °C. A continuación se añadió al reactor ácido peracético al 32% (111 ml, 1,1 equiv. a la tebaína) a una tasa de alrededor 1 ml/min en un periodo de ~ 1,5 a 2 horas. (La velocidad de adición se puede ajustar, si es necesario, con el fin de mantener la temperatura de reacción por debajo de 2-5 °C). La mezcla de reacción se calentó a 15-20 °C a la finalización de la adición de ácido peracético. Se añadió a la mezcla de reacción hidróxido de paladio (2,00 g) y se agitó durante 2 horas para descomponer los peróxidos. La mezcla resultante se transfirió a un hidrogenador de n-butanol (30 ml) y se utilizó para enjuagar el reactor y para evitar la formación de espuma. La hidrogenación se llevó a cabo a 344 kPa (50 psi) y 20-25 °C durante 3 horas. El catalizador gastado se eliminó por filtración. El filtrado se cargó en un reactor con camisa con 4 bocas de 2 l. Se añadieron a continuación a la solución el carbón activado (15 g) y celite (4,5 g) y se agitó a 20-25 °C durante 1 h. El carbón y el celite se separaron por filtración y se usó agua (10-15 ml) para lavar el carbón y la torta de celite. El filtrado se cargó de nuevo al otro reactor con camisa con 4 bocas de 2 l. Se añadió n-butanol (200 ml) a la solución. La mezcla de reacción se enfrió a 15 °C y después se ajustó el pH de la solución de 4,0 a ~ 11-11,5 usando solución de NaOH al 50% (-200 g). (La velocidad de adición de sosa cáustica se fijó en ~ 15 ml/min. Sin embargo, la adición de sosa cáustica se detuvo cuando la temperatura alcanzó 25 °C y se reanudó cuando la temperatura estaba de nuevo a ~ 20 °C). La mezcla resultante se agitó durante 15-30 min. Los sólidos se separaron luego por filtración y se lavaron con agua (150 ml), seguido por n-butanol X 2 (150 ml x 2). El producto se secó a ~ 65 °C a vacío hasta un peso constante (129,72 g). Rendimiento: 86%.

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

### Ejemplo 4

La base de oxicodona (36,2 g), preparada mediante el procedimiento perfilado en el Ejemplo 3 que contiene 14-hidroxicodeinona al 0,24% y DHDHC al 0,12% por área, n-butanol (241 ml), y agua (20,6 ml) se cargaron en un matraz con camisa, equipado con condensador, un embudo adicional de agitación mecánica, un termopar y un adaptador de entrada de nitrógeno. La mezcla se calentó a una temperatura de reflujo (85 °C) para dar una solución

transparente. El bicarbonato sódico (1,0 g) y el hidrosulfito sódico (1,5 g) en agua (30 ml) se añadieron a la solución de butanol. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 h. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C durante 2 horas para permitir que el producto cristalizara fuera. El producto se filtró y se lavó con agua (50 ml). La base de oxicodona purificada se secó a vacío a una temperatura de 50-60 °C durante toda la noche hasta un peso constante para dar 22,7 g de base de oxicodona.

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

#### Ejemplo 5

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

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

#### Ejemplo 6

La base de oxicodona (40,07 g) que contenía 4869 ppm de 14-hidroxicodeinona y 13,7 ppm DHDHC, se suspendió en 1-butanol (250 ml) y agua (180 ml) en un reactor con camisa. A 15 °C y con la reacción en atmósfera de nitrógeno, se añadió ácido clorhídrico acuoso (37%) para alcanzar un pH de 2,86. A 25 °C, se añadió polvo de cinc (1 g) y la mezcla resultante se agitó durante 3 h (Nota: el pH aumentó a ~ 5,86 después de la adición de polvo de cinc). Se añadió carbón activo (Norit KB-G, 4 g) al reactor y la solución se dejó en agitación durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró para eliminar el cinc y el carbono. El filtrado se cargó en un reactor limpio. El pH de la solución se ajustó a 6,17 usando piridina (15 ml). El agua se separó por destilación a vacío a 60 °C. La solución se enfrió después a 20 °C y se dejó en agitación durante 15 min. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 1-butanol (20 ml x 2). El producto se secó hasta un peso constante a ~ 65 °C a vacío para dar 42,14 g de hidrocloreto de oxicodona.

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

#### Ejemplo 7

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

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

#### Ejemplo 8

La base de oxicodona (30,0 gramos), preparada mediante el procedimiento del Ejemplo 3 y que contenía 2500 ppm de 14-hidroxicodeinona, agua (19,5 ml), y 1-butanol (150 ml) se cargaron en un reactor con camisa en atmósfera de nitrógeno, equipado con agitador mecánico y termopar. La mezcla se calentó a una temperatura de 72 °C con agitación. El pH de la solución se ajustó a 3,71 con ácido clorhídrico (37%). Se añadió al reactor L-cisteína (1,5 g, (R) - (+)-cisteína o L-cisteína,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ , 97%) y el pH descendió a 3,01. La solución se agitó a esta temperatura durante 5,75 h y se añadió más L-cisteína (0,5 g). La solución se enfrió a 50 °C y se mantuvo durante la noche a 50 °C. Por la mañana, la solución se calentó a 75 °C. El agua (11 ml) se eliminó por destilación azeotrópica a vacío y la solución se enfrió a 20 °C. Los sólidos se filtraron y se secaron en un horno a vacío a 60 °C hasta un peso constante (29,97 g de Hidrocloreto de Oxicodona seco).

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

#### Ejemplo 9

El hidrocloreto de oxicodona (30,9 g), que contenía 14-hidroxicodeinona al 0,16% y DHDHC al 0,16% por área, agua (25 ml) y 2-propanol (138 ml) se cargaron en un reactor con camisa, equipado con agitador mecánico y termopar. Se añadió al reactor L-cisteína (1 g, (R) - (+)-cisteína o L-cisteína,  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}_2\text{S}$ , 97%) y la mezcla se calentó a una temperatura de 90 °C con agitación. La solución se agitó a esta temperatura durante 3 horas, y después se enfrió a 20 °C. Los sólidos se filtraron y se secaron en un horno a vacío a 60 °C hasta un peso constante (25,79 g) para proporcionar Hidrocloreto de Oxicodona seco.

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

**Ejemplo 10**

5 La base de oxicodona que contiene un 0,6% de 14-hidroxicodeinona por área, (15,03 g), agua (27 ml) y ácido acético (3,7 ml) se cargaron en un reactor con camisa, equipado con una barra de agitación magnética y un termopar. La mezcla se calentó a una temperatura de 70 °C con agitación. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1 gota) a la mezcla para ajustar el pH a ~ 5-6. Si-Thiol™ (4,84 g, SiliaBond Thiol™ de la Compañía Silicycle, R51030B, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, 1,2 mmol / g) se añadió a la mezcla. Si-Thiol™ tiene un grupo funcional tiol reactivo en gel de sílice ultrarrápido estándar. La solución se agitó a esta temperatura durante 3 h y después el Si-Thiol se eliminó por filtración. Los sólidos se enjuagaron con agua. El filtrado se cargó en un reactor limpio y se añadió a la solución 1-butanol (20 ml). A 50 °C, se añadió a la mezcla hidróxido de sodio (50%) para ajustar el pH a 9,0. El producto se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó en un horno a vacío a 60 °C hasta un peso constante (14,21 g) para proporcionar la base de oxicodona.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue 46 ppm.

**Ejemplo 11**

15 La base de oxicodona (14,69 g), que contiene 37 ppm de 14-hidroxicodeinona, agua (15 ml) y ácido acético (3,7 ml) se cargaron en un vial de vidrio y se dejó agitar hasta que todo se disolvió. Se preparó una columna de Si-Thiol™ (Si-Thiol™ de Silicycle (7 g) y suspensión de agua) y se calentó a una temperatura de 70 °C. SiliaBond Thiol™ de la Compañía Silicycle (o Si-Thiol™, R51030B, SiCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH) tiene un grupo funcional tiol reactivo en gel de sílice ultrarrápido estándar. Se añadió H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2 gotas) a la solución en el vial de vidrio. La solución se cargó en la columna de Si-Thiol y se dejó pasar a través de la columna por gravedad (2 h). El H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (2 gotas) y agua (6 ml) se usaron para enjuagar el vial de vidrio y esta solución se carga en la columna de Si-Thiol™. La solución recogida de la columna se cargó a un reactor limpio y se añadió a la solución 1-butanol (20 ml). La solución se calentó a 50 °C y se añadió NaOH (50%) a la mezcla para ajustar el pH a 9,5. Después de enfriar a 15 °C, el producto se filtró, se lavó con agua (10 ml) y se secó en un horno a vacío a 60 °C hasta un peso constante (14,17 g) para proporcionar la base de oxicodona.

El nivel de 14-hidroxicodeinona fue 3 ppm.

**Ejemplo 12**

Procedimiento analítico

30 El procedimiento analítico que se describe a continuación se usó para determinar la cantidad de 14-hidroxicodeinona en cada una de las composiciones de la base de oxicodona y de hidrocloreuro de oxicodona preparadas en los Ejemplos 3-11. Este procedimiento también se utilizó para determinar el nivel de DHDHC en las composiciones de base de oxicodona y de hidrocloreuro de oxicodona siempre que se proporciona el nivel de impurezas para DHDHC (Ejemplos 3-9).

**Materiales y equipo**

- 35 ■ Acetonitrilo de Calidad para HPLC
- Agua de Calidad para HPLC
- Hidróxido Amónico (28%)
- Ácido Acético
- Columna: Varian, Polaris C18, 3 micrómetros, 2,0 mm X 150 mm, 3 micrómetros, Parte #A2001-150X020 (www.varianinc.com)
- 40 ■ Agilent 1100 Series para HPLC, o equivalente. Equipado con un detector espectrométrico de masas (Agilent Ion Trap XCT, o equivalente)
- Equilibrio Analítico
- Sólidos Patrón de Referencia -

7,8-dihidro 14-hidroxicodeina
7,8 dihidro 8,14-dihidroxicodeinona
N-Óxido de Oxicodona
Etil enolato de oxicodona
14-hidroxicodeinona

45

- Muestras de ensayo de hidrocloreto de oxycodona y de base de oxycodona

## 6.0 Procedimiento

### 6.1 Parámetros de Funcionamiento

- 5 ■ Espectrómetro de masas, Ajustes de la fuente de electronebulización API: Capilar -3000 V, Dispositivo de desvío de la placa terminal -500 V, nebulizador 276 kPa, 9 l/min de gas seco, temperatura en seco 350 °C
- Las tensiones del espectrómetro de masas, las lentes y afines inicialmente establecidos por SPS (Ajuste Inteligente de Parámetros) para m/z 314, se puede optimizar después mediante infusión directa o mediante la observación de las señales de fondo de la oxycodona
- 10 ■ Para obtener mejores resultados, el pico principal de la oxycodona se debería desviar de la fuente de electronebulización para la ventana de tiempo de aproximadamente 3 a 5 minutos. Esta ventana se tendrá que ajustar dependiendo del tiempo de retención para el pico de la 14-hidroxicodona y se establecerá de modo que haya al menos 0,5 minutos entre el final de la desviación y el pico de la 14-hidroxicodona.
- 15 ■ Espectrómetro de masas, detección de la señal: trampa de iones configurada para analizar m/z 290-500 con la fragmentación desactivada. Para DHDHC, se usan normalmente los cromatogramas de los iones extraídos para m/z 332 (MH+); en los casos en los que son visibles otros aductos, los valores adicionales m/z 354 (MNa+) y 370 (MK+) se añaden a la señal de m/z 332. Para la 14-hidroxicodona, se usan normalmente los cromatogramas de los iones extraídos para m/z 314 (MH+), en los casos en los que otros aductos son visibles, se añaden los valores adicionales m/z 336 (MNa+) y 352 (MK+) a m/z 314.
- 20 ■ Volumen de Inyección: 2 µl
- Temperatura de la Columna: 80 grados Celsius
- Modo de elución: Isocrático
- Caudal: 0,6 ml/minuto
- Tiempo de Proceso: 10 minutos
- Lavado abundante de la columna con acetonitrilo al 100% durante 10 minutos una vez al día durante el uso.

### 25 6.2 Preparación de la Fase Móvil (acetonitrilo agua 5/95 con un 0,05% añadido de ácido acético/hidróxido amónico)

Preparar 4 litros de la fase móvil combinando 200 ml de acetonitrilo de calidad para HPLC con 2 ml de hidróxido amónico (28%), 2 ml de ácido acético y 3800 ml de agua de calidad para HPLC.

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

- 30 El diluyente se preparará mediante la adición de aproximadamente 6,0 gramos de ácido acético a un matraz aforado de 1000 ml, seguido por 200 ml de acetonitrilo de calidad para HPLC, y llevando el volumen hasta la marca de 1000 ml mediante la adición de agua de calidad para HPLC.

### 6.4 Soluciones de Muestra de Oxycodona

- 35 Se pesan exactamente  $1,00 \pm 10\%$  de la base de oxycodona o de la sal de HCl, y se transfiere a un matraz volumétrico de 100 ml. Diluir a volumen con diluyente y mezclar bien, asegurar la disolución completa de la muestra. Los pesos de la muestra y los volúmenes de solución se pueden variar siempre que se usen al menos 100 mg de la muestra y que se mantenga la relación de peso a volumen (es decir, 2 g / 200 ml, ó 0,5 g / 50 ml).

#### Preparación del Patrón de la Impureza de Reserva (SIS, 0,5 mg/ml)

- 40 Se pesan exactamente 25 mg ( $\pm 2$  mg) de cada patrón, transferir a un matraz aforado común de 50 ml y diluir a volumen con diluyente de la muestra. Mezclar bien y asegurar la disolución completa.

7,8 dihidro 14-hidroxicodona
7,8 dihidro 8, 14-dihidroxicodona (DHDHC)
N-Óxido de Oxycodona
Etil enolato de oxycodona
14-hidroxicodona (14-HC)

#### Preparación del Patrón de la Impureza de Trabajo (WIS; 0,005 mg/ml)

Pipetear 1 ml del patrón de la Impureza de Reserva en un matraz de 1000 ml y diluir a volumen con diluyente de la muestra. Mezclar bien para asegurar la disolución completa. El patrón de la impureza de trabajo contiene aproximadamente 0,0005 mg/ml de cada impureza especificada, que corresponde a una concentración de

impurezas de 50 ppm en las muestras preparadas.

**6.5 Cálculos**

- La identificación del pico se realiza comparando el cromatograma de la solución de la muestra con el de la solución WIS, verificando la coincidencia del PM observado con el del patrón de referencia.
- 5 • Eliminar los picos en blanco.
- Medir el área del pico de los analitos DHDHC y 14-hidroxicodeinona en el cromatograma del patrón de impurezas de trabajo (WIS).
- Medir el área del pico del analito en el cromatograma de la solución de la muestra.
- 10 • Para las **muestras de base de oxycodona** calcular la concentración (en %, p/p) del analito en la muestra mediante la fórmula:

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

en la que

- 15  $a_{c,s}$  = área del pico del analito en la solución de la muestra
- $a_{c,r}$  = área del pico del analito en la solución de referencia
- $C_{c,r}$  = concentración (en mg/ml) del analito en la solución de referencia
- $C_{a,s}$  = concentración (en mg/ml) de la muestra en la solución de la muestra

- Para las **muestras de oxycodona HCl**, calcular la concentración (en %, p/p) del analito en la muestra mediante la fórmula:

**Porcentaje en Peso de las Impurezas**

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

20 **En la que:**

- % SI = Porcentaje de las Impurezas**
- C<sub>std.</sub> = Conc. de la Preparación Std. de Imp. Calculada como una Base, g/l**
- C<sub>spl.</sub> = Conc. de la Muestra para la Preparación de la Muestra de Impurezas, g/l**
- R<sub>i</sub> = Respuesta del área del pico de la impureza individual**
- 25 **R<sub>std.</sub> = Respuesta del área del pico de la Preparación Patrón de Imp.**
- PM de Imp de HCl = Peso molecular de la forma de la impureza de HCl (véase la Tabla a continuación)
- PM de Imp de la Base = Peso molecular de la forma de la impureza de la Base (véase la Tabla a continuación)

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

**6.6 Idoneidad del Sistema**

30 6.6.1 Precisión del Sistema: Adquirir los cromatogramas de seis inyecciones consecutivas del Patrón de Impureza de Trabajo (WIS). Calcular la desviación standard relativa entre las áreas de los picos de la 14-hidroxicodeinona y de DHDHC de acuerdo con la fórmula hallada en USP <621>.

La desviación standard relativa entre las áreas de los picos debe ser ≤ 10%.

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

35 El factor de cola medio para los picos no puede exceder de 2,0.

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

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

- 5 6.6.4 Relación S/N: Calcular la relación S/N para los picos de DHDHC y de 14-hidroxicodeinona. La relación media de S/N para los picos debe ser igual o mayor que 10.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una base de oxicodona que tiene menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona que comprende:
  - 5 (a) calentamiento de una mezcla de material de partida de base de oxicodona que tiene más de 100 ppm de 14-hidroxicodona y entre 0,005 y 0,05 en peso de un compuesto de sulfito seleccionado del grupo que consiste en hidrosulfito sódico, bisulfito sódico y metabisulfito sódico en un disolvente de alcohol/agua en condiciones básicas a una temperatura de al menos 85 °C durante al menos 30 minutos; y
  - (b) aislamiento de la base de oxicodona que tiene menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona.
- 10 2. Un procedimiento de preparación de hidrocloreto de oxicodona que tiene menos de 50 ppm de 14-hidroxicodona que comprende:
  - 15 (a) calentamiento de una mezcla de material de partida de hidrocloreto de oxicodona que tiene más de 100 ppm de 14-hidroxicodona y entre 0,005 y 0,05 en peso de un compuesto de sulfito seleccionado del grupo que consiste en hidrosulfito sódico, bisulfito sódico y metabisulfito sódico en un disolvente de alcohol/agua a una temperatura de al menos 85 °C durante al menos 30 minutos; y
  - (b) aislamiento del hidrocloreto de oxicodona que tiene menos de 50 ppm de 14-hidroxicodona.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que el compuesto de sulfito es hidrosulfito sódico.
4. El procedimiento de la reivindicación 1 ó de la reivindicación 2 en el que el disolvente de alcohol/agua es n-butanol/agua.
- 20 5. El procedimiento de la reivindicación 1 ó de la reivindicación 2 en el que la mezcla de la etapa (a) se calienta durante al menos 1 hora.
6. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que la condición básica se obtiene mediante la adición de bicarbonato sódico.
7. El procedimiento de la reivindicación 1 ó de la reivindicación 2 en el que la cantidad del compuesto de sulfito está entre 0,03 y 0,05 en peso.
- 25 8. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el material de partida de la base de oxicodona de la etapa (a) tiene hasta 2400 ppm de 14-hidroxicodona.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la base de oxicodona de la etapa (b) se aísla mediante enfriamiento de la mezcla de la etapa (a) para precipitar la base de oxicodona que tiene menos de 10 ppm de 14-hidroxicodona.
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que el compuesto de sulfito es hidrosulfito sódico.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la cantidad de hidrosulfito está entre 0,03 y 0,05 en peso y la mezcla de la etapa (a) se calienta a 90 °C durante 2 horas.
12. El procedimiento de la reivindicación 2 en el que el disolvente de alcohol/agua es isopropanol/agua.
- 35 13. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el material de partida del hidrocloreto de oxicodona de la etapa (a) tiene hasta 1600 ppm de 14-hidroxicodona.
14. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el hidrocloreto de oxicodona de la etapa (b) se aísla mediante enfriamiento de la mezcla de la etapa (a) para precipitar el hidrocloreto de oxicodona que tiene menos de 50 ppm de 14-hidroxicodona.
- 40 15. Un procedimiento de preparación de hidrocloreto de oxicodona que tiene menos de 75 ppm de 14-hidroxicodona que comprende:
  - 45 (a) agitación de una mezcla de material de partida de base de oxicodona que tiene más de 100 ppm de 14-hidroxicodona, con ácido clorhídrico y entre 0,005 y 0,05 en peso de un polvo metálico seleccionado del grupo que consiste en polvo de cinc y polvo de magnesio en un disolvente de alcohol/agua durante entre 1 y 5 horas; y
  - (b) aislamiento de hidrocloreto de oxicodona que tiene menos de 75 ppm de 14-hidroxicodona.
16. El procedimiento de la reivindicación 15 en el que el polvo metálico es polvo de cinc.
17. El procedimiento de la reivindicación 15 en el que la cantidad de polvo metálico está entre 0,03 y 0,05 en peso.
18. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el material de partida de la base de oxicodona de la etapa (a) tiene hasta 4900 ppm de 14-hidroxicodona.

19. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la mezcla de la etapa (a) se agita durante entre 3 y 4 horas.