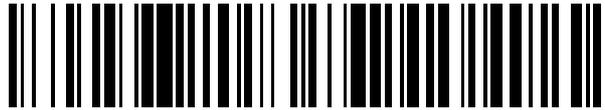


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 363**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2005 E 11186168 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2426132**

54 Título: **Procedimiento de preparación de oxidona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona**

30 Prioridad:

30.03.2004 US 557492 P
13.08.2004 US 601534 P
18.10.2004 US 620072 P
31.01.2005 US 648625 P
10.02.2005 US 651778 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2016

73 Titular/es:

EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

CHAPMAN, ROBERT;
RIDER, LONN S.;
HONG, QI;
KYLE, DONALD J. y
KUPPER, ROBERT JOE

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 566 363 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 clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxycodona clorhidrato.

10 Antecedentes de la invención

La oxycodona es un analgésico opioide semisintético que ejerce un efecto agonista en específicos receptores opioides saturables en el sistema nervioso central y en otros tejidos. En el hombre, la oxycodona puede producir cualesquiera de los de una variedad de efectos entre los que está incluida la analgesia.

15

Purdue Pharma L.P vende en la actualidad oxycodona de liberación sostenida en formas posológicas que contienen 10, 20, 40 y 80 mg de oxycodona clorhidrato bajo el nombre comercial de OxyContin®.

20

Las Patentes U.S. Núms. 5.266.331, 5.508.042, 5.549.912 y 5.656.295 dan a conocer formulaciones de oxycodona de liberación sostenida. El documento WO 2004/016618 divulga polimorfos de hidrocloreto de oxycodona.

25

La tebaína, que es un compuesto que se obtiene del opio, a pesar de no tener aplicación médica en sí misma, es útil como material de partida en procedimientos de síntesis para la producción de oxycodona. En otros procedimientos puede utilizarse codeína como material de partida para la producción de oxycodona. La 14-hidroxicodeinona es el precursor inmediato para la obtención de oxycodona en estos procedimientos.

30

Se han descrito p. ej. en la Patente U.S. Nº 3.894.026 y en la Patente U.S. Nº 4.045.440 métodos para producir tebaína o derivados del opio 14-hidroxisustituídos.

Se ha descrito en la EP 0889045, en la Patente U.S. Nº 6.008.355 y en la publicación J. Am. Chem. Soc., 1051, 73, 4001 (Findlay) la oxidación de codeína a codeinona, que es un paso inicial en la síntesis de derivados del opio.

35

Se ha descrito en la Patente U.S. Nº 6.008.355 y en Tetrahedron 55, 1999 (Coop y Rice) la reacción de codeinona a 14-hidroxicodeinona.

La metilación de codeinona a tebaína ha sido descrita en Heterocycles, 1988, 49, 43-7 (Rice) y en la EP 0889045.

40

La Patente U.S. Nº 6.177.567 describe la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona a oxycodona mediante reducción con difenilsilano y Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ o bien con hipofosfito sódico en conjunción con un catalizador de Pd/C en ácido acético acuoso.

45

Krassnig et al. en "Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone" Arch. Pharm. (1996), 329(6), (325-326) describen la hidrogenación de una solución de 14-hidroxicodeinona en ácido acético glacial con un catalizador de Pd-C a 30 psi (psi = libras/pulgada cuadrada) (206,84 kPa) en las condiciones que se describen.

50

Durante la oxidación de tebaína para obtener 14-hidroxicodeinona se forman varios productos sobreoxidados entre los que se incluye la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. En la producción de base libre de oxycodona a partir de la 14-hidroxicodeinona se lleva a lo largo del proceso la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. Durante la conversión de la base libre de oxycodona en oxycodona clorhidrato, la impureza experimenta deshidratación catalizada por ácido y es convertida en 14-hidroxicodeinona. Así, en la composición final de oxycodona clorhidrato está presente 14-hidroxicodeinona. El API (API = ingrediente farmacéutico activo) de oxycodona clorhidrato es suministrado por los de una variedad de fabricantes tales como Johnson Matthey y Mallinkrodt. El ingrediente farmacéutico activo de oxycodona clorhidrato que está comercialmente disponible en la actualidad y la oxycodona clorhidrato preparada mediante procedimientos conocidos tienen un nivel de 14-hidroxicodeinona de más de 100 ppm.

55

Sigue habiendo necesidad en la técnica de contar con una composición de oxycodona clorhidrato que contenga unas reducidas cantidades de 14-hidroxicodeinona en comparación con las composiciones que son conocidas en la técnica.

60

Objetos y breve exposición de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento para hacer reaccionar una composición de base de oxycodona con ácido hidroclórico bajo condiciones para producir una composición de hidrocloreto de oxycodona que tiene una cantidad de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

5 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm haciendo que una composición de base de oxycodona reaccione con ácido clorhídrico bajo condiciones adecuadas para promover la deshidratación de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona a 14-hidroxicodeinona durante la formación de la sal y bajo condiciones reductoras para así convertir la 14-hidroxicodeinona en oxycodona.

10 La presente invención pertenece a un procedimiento de preparación de una composición de oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm como se determina mediante el método HPLC del Ejemplo 6, que comprende hacer reaccionar en un solvente adecuado una composición de base de oxycodona que tiene una cantidad de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona con ácido hidroclicórico en una cantidad mayor que 1,0 molar equivalente comparado con la composición de base de oxycodona, con la que la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se deshidrata a 14-hidroxicodeinona, y bajo condiciones reductoras proporcionadas por un catalizador y un donador de hidrógeno, con lo cual 14-hidroxicodeinona se convierte en oxycodona. El solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, un alcohol, un éter, una amida, N-metilpirrolidona, un ácido carboxílico, y una mezcla apropiada de cualquier dos o más de los solventes mencionados anteriormente.

15 En ciertas realizaciones que se dan aquí a conocer, la composición de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede ser posteriormente hidrogenada para reducir adicionalmente la cantidad de 14-hidroxicodeinona, haciendo p. ej. que dicha cantidad pase de ser de 15 ppm a ser de 10 ppm o menos.

20 En ciertas realizaciones de la presente invención, el procedimiento para preparar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm comprende el paso de hidrogenar el material de partida bajo reflujo. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende además el paso de recuperar la composición de oxycodona clorhidrato resultante que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm.

25 La composición de oxycodona clorhidrato preparada de acuerdo con la presente invención puede tener un límite inferior de 0,25 ppm, 0,5 ppm, 1 ppm, 2 ppm o 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

30 En el sentido en el que se la utiliza en la presente, la expresión "ppm" significa "partes por millón". Al ser usada para hacer referencia a la 14-hidroxicodeinona, la expresión "ppm" significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en una muestra determinada.

35 La expresión 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona incluye ya sea a la 8 α ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona o bien a la 8 β ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona, o bien puede incluir una mezcla de ambos compuestos.

40 La preparación de oxycodona clorhidrato puede ser p. ej. un ingrediente farmacéutico activo (API) de oxycodona tal como oxycodona clorhidrato U.S.P. (U.S.P. = Farmacopea Estadounidense) sin combinar o combinado con uno o varios otros ingredientes. Por ejemplo, la preparación de oxycodona puede ser una forma posológica farmacéutica final, o bien una preparación intermedia para una forma posológica final que puede ser sometida a ensayo para verificar la presencia de 14-hidroxicodeinona y/o codeinona, p. ej. a efectos de aseguramiento de la calidad. Preferiblemente, la preparación de oxycodona clorhidrato es un API de oxycodona clorhidrato y contiene al menos un 95% de oxycodona clorhidrato, al menos un 98% de oxycodona clorhidrato, al menos un 99% de oxycodona clorhidrato, o bien al menos un 99,9% de oxycodona clorhidrato.

45 El método para detectar la presencia de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxycodona puede ser ejecutado de acuerdo con la Solicitud Provisional U.S. cedida en común que tiene el N° de Depósito 60/557.502, se titula "Methods For Detecting 14-Hydroxycodone" ("Métodos para la Detección de 14-Hidroxicodeinona") y fue depositada el 30 de marzo de 2004 y de acuerdo con la Solicitud Provisional U.S. titulada "Methods For Detecting 14-Hydroxycodone" ("Métodos para la Detección de 14-Hidroxicodeinona") y depositada el 31 de enero de 2005 (ambos documentos de prioridad de WO 2005/098414).

Breve descripción de los dibujos

55 La Figura 1 es un esquema de una reacción de tebaína a oxycodona clorhidrato, incluyendo la oxidación de la tebaína a 14-hidroxicodeinona y la impureza de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

La Figura 2 es un esquema de la deshidratación de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona a 14-hidroxicodeinona.

60 La Figura 3 representa una separación de la solución de verificación de la idoneidad del sistema del Ejemplo 4.

La Figura 4 representa un cromatograma de HPLC (HPLC = Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución) para la Solución Patrón de Trabajo de 100 ppm de 14-HC del Ejemplo 4.

La Figura 5 representa un típico cromatograma de HPLC para la Solución de Muestra de API de Oxidona del Ejemplo 4.

Descripción detallada

5

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición de oxidona clorhidrato que tiene un nivel 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm según se determina por el método HPLC del Ejemplo 6, que comprende hacer reaccionar en un disolvente adecuado una composición de base de oxidona que tiene una cantidad de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona con ácido clorhídrico en una cantidad mayor que 1,0 equivalente molar en comparación con la composición de base de oxidona, con lo cual la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona es deshidratada a 14-hidroxicodeinona, y bajo condiciones reductoras proporcionadas por un catalizador y un donante de hidrógeno, por lo que 14-hidroxicodeinona se convierte a oxidona. El disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en agua, un alcohol, un éter, una amida, N-metilpirrolidona, un ácido carboxílico, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.

10

15

En una realización, el solvente se selecciona entre el grupo que consiste en agua, un alcohol, un éter, N-metilpirrolidona, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.

20

En una realización adicional, el solvente se selecciona del grupo constituido por agua, isopropanol, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, N-metilpirrolidona, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.

25

En una realización adicional, el solvente se selecciona del grupo constituido por agua, isopropanol, metanol, etanol, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.

30

En una realización particular, el solvente es una combinación de isopropanol y agua.

En ciertas realizaciones, la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona en dicho proceso es 8 α , 14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

35

La invención se dirige a un procedimiento para preparar una composición de hidrocloreto de oxidona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menor de 25 ppm como se define en las reivindicaciones. En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende hacer que la composición de oxidona clorhidrato reaccione con una cantidad catalíticamente eficaz de un compuesto de un metal de transición y un gas que comprenda hidrógeno, a una temperatura y por espacio de un periodo de tiempo suficiente para reducir el contenido de 14-hidroxicodeinona hasta un nivel en el que la composición de oxidona clorhidrato resultante comprenda 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm.

40

El procedimiento de la presente invención también puede redundar en la reducción de otras cetonas alfa, beta-insaturadas en composiciones de oxidona, además de la 14-hidroxicodeinona, tales como p. ej. codeinona.

45

Según ciertas realizaciones de la presente invención, se aportan al interior de un aparato de reacción una composición de oxidona clorhidrato (como p. ej. API de oxidona clorhidrato) y un solvente. La composición es entonces hidrogenada bajo condiciones adecuadas por espacio de un suficiente periodo de tiempo; el catalizador es retirado del solvente; y la composición de oxidona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm es aislada y retirada p. ej. mediante cristalización y filtración.

50

La hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona en el procedimiento de la presente invención puede ser llevada a cabo usando p. ej. hidrogenación catalítica a presión o hidrogenación por transferencia catalítica en un ácido apropiado, como p. ej. ácido acético. Una reacción de hidrogenación en particular emplea gas hidrógeno o NaHPO₂ junto con un catalizador de paladio/carbono. En ciertas realizaciones, un dador de hidrógeno para ser usado en la hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona puede ser seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidrógeno, alcoholes primarios y secundarios, aminas primarias y secundarias, ácidos carboxílicos y sus ésteres y sales de amina, hidrocarburos fácilmente deshidrogenables (como p. ej. hidrocarburos aromáticos alquil inferior-sustituidos tales como etilbenceno, dietilbenceno, isopropilbenceno, diisopropilbenceno, o-etiltolueno, m-etiltolueno, p-etiltolueno, o-isopropiltolueno, m-isopropiltolueno, p-isopropiltolueno, etilnaftaleno, propilnaftaleno, isopropilnaftaleno y dietilnaftaleno; parafinas tales como etano, propano, n-butano, isobutano, n-pentano, isopentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, n-nonano, n-decano e isómeros de cadena ramificada de los mismos; cicloparafinas tales como ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, metilciclopentano, metilciclohexano y etilciclopentano; olefinas tales como etileno, propileno, 1-buteno, 2-buteno, 1-penteno, 2-penteno, 1-hexeno, 2-hexeno, 3-hexeno y derivados de cadena ramificada de los mismos), agentes reductores limpios (como p. ej. hidruros de organoestaño soportados en polímeros) y cualquier combinación adecuada de los mismos. En ciertas realizaciones, la hidrogenación puede llevarse a cabo como se da a conocer en la Solicitud Provisional U.S. Nº 60/477.968 presentada el 12 de junio de 2003 y titulada "Hydrogenation of Opioids Without Hydrogen Gas Feed" ("Hidrogenación de Opioides sin Aportación de Gas Hidrógeno").

60

En ciertas realizaciones, la hidrogenación es realizada a una presión de 5 psig (psig = presión efectiva en libras/pulgada²) (34,47 kPa) a 200 psig (1378,95 kPa), o de 40 psig (275,79 kPa) a 60 psig (413,69 kPa). En ciertas realizaciones, la hidrogenación es realizada a una temperatura de 20°C a 100°C, o de 40°C a 85°C.

5

En ciertas realizaciones, la hidrogenación es realizada a un pH de menos de 5, menos de 3 o menos de 1, como p. ej. a un pH de aproximadamente 0,5.

10

En ciertas realizaciones de la presente invención, la 14-hidroxicodeinona es convertida en oxicodona mediante hidrogenación utilizando difenilsilano y Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ e hipofosfito sódico en conjunción con un catalizador de Pd/C en ácido orgánico acuoso; o bien mediante hidrogenación por transferencia catalítica en Pd/C.

15

El tiempo total de reacción de la reacción de hidrogenación es un periodo de tiempo suficiente para reducir el contenido de 14-hidroxicodeinona hasta un nivel de menos de 25 ppm, menos de 15 ppm, menos de 10 ppm, o menos de 5 ppm. El tiempo de reacción real puede variar en dependencia de la temperatura y de la eficiencia del sistema de hidrogenación. En dependencia de las condiciones de hidrogenación (como p. ej. la temperatura y la presión), el tiempo total de reacción para lograr la deseada reducción del contenido de 14-hidroxicodeinona puede ser p. ej. de 10 minutos a 36 horas. La hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona puede ser realizada en presencia de un catalizador de metal noble. En ciertas realizaciones, pueden seleccionarse catalizadores adecuados de entre los miembros del grupo que consta de los de cobalto de Raney, níquel de Raney, paladio sobre carbono, platino sobre carbono, paladio sobre alúmina, óxido de platino, rutenio sobre alúmina, rodio sobre alúmina o rodio sobre carbono. Un catalizador particular para esta reducción es el de un 5% de paladio sobre carbono. La cantidad de catalizador de paladio sobre carbono puede ser de un 0,05% en peso a un 50% en peso, o bien de un 0,5% en peso a un 5%, con respecto a la composición tratada.

25

La reacción se realiza en un solvente tal como agua, un alcohol (tal como p. ej. isopropanol, metanol o etanol), tetrahidrofurano, un éter (tal como dioxano), una amida (tal como por ejemplo, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida u otras amidas de ácidos grasos inferiores N-alquilsustituídas), N-metilpirrolidona, un ácido carboxílico (tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico u otro ácido alcanico inferior) o bien una apropiada mezcla de dos o más de cualesquiera de los solventes anteriormente mencionados. Una particular combinación de cosolventes es la de isopropanol y agua.

30

En ciertas realizaciones, el solvente es típicamente mezclado con la composición que contiene 14-hidroxicodeinona (como p. ej. una composición de oxicodona) antes de la hidrogenación.

35

La invención está dirigida a la conversión de una composición de base libre de oxicodona (con un componente de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona) en oxicodona clorhidrato. Durante las reacciones de formación de sal que son conocidas en la técnica, el componente de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona es convertido en 14-hidroxicodeinona mediante deshidratación catalizada por ácido. Así, la 14-hidroxicodeinona queda incrementada en el producto final. En virtud de la presente invención, esto puede reducirse usando un exceso de ácido clorhídrico en la formación de sal para promover la reacción de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona a 14-hidroxicodeinona y previendo unas condiciones reductoras suficientes para que la 14-hidroxicodeinona sea fácilmente convertida en oxicodona. La cantidad de ácido clorhídrico es una cantidad de más de 1 equivalente molar en comparación con la base libre de oxicodona. En ciertas realizaciones, la cantidad de equivalentes molares de ácido clorhídrico puede ser de más de 1,2 equivalentes molares, o de más de 1,4 equivalentes molares. En ciertas realizaciones, la cantidad de ácido clorhídrico puede ser de 1,5 equivalentes molares. Las condiciones reductoras suficientes para llevar a la 14-hidroxicodeinona a convertirse en oxicodona se proporcionan por medio de un catalizador con un dador de hidrógeno.

45

Además, durante la formación de sal la tasa de deshidratación de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona a 14-hidroxicodeinona se reduce al aumentar el pH de la solución. Por consiguiente, en ciertas realizaciones el pH de la solución puede ser ajustado a un pH de 1,5 a 2,5, y preferiblemente de 1,8 (p. ej. desde un pH de menos de 1) con un adecuado agente básico, como p. ej. hidróxido sódico. Esto minimiza adicionalmente la formación de 14-hidroxicodeinona a partir de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona durante la cristalización. Preferiblemente, el ajuste del pH se lleva a cabo después del paso de hidrogenación y antes de la remoción del catalizador y del aislamiento de la oxicodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm.

50

Formas posológicas farmacéutica con hidrocloreuro de oxicodona (no parte de la invención)

60

La oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede ser incorporada a formas posológicas farmacéuticas, p. ej. mediante mezclas de la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm con excipientes convencionales, es decir, con sustancias de soporte orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Para formulaciones orales, las formas posológicas pueden proporcionar una liberación sostenida del activo. Los adecuados soportes farmacéuticamente aceptables incluyen a los miembros del grupo que consta de alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelato,

5 carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite esencial, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso y pentaeritritol, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y, si se desea, mezcladas con agentes auxiliares, como p. ej. lubricantes, desintegrantes, conservantes, estabilizadores, agentes mojan-
 10 tes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, tampones, colorantes, saborizantes y/o sustancias aromáticas. Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser preparadas según cualquier método de los que son conocidos en la técnica, y tales composiciones pueden contener uno o varios agentes seleccionados de entre los miembros del grupo que consta de excipientes inertes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, a los miembros del grupo que consta de un diluyente inerte tal como lactosa, agentes granulantes y desintegrantes tales como almidón de maíz, agentes aglutinantes tales como almidón, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Las tabletas pueden carecer de recubrimiento, o bien pueden ser recubiertas mediante técnicas conocidas para impartirles elegancia o para retardar la liberación de los ingredientes activos. Las formulaciones para uso oral pueden también presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en donde el ingrediente activo es mezclado con un diluyente inerte. Las formas posológicas orales pueden estar
 15 en forma de tabletas (de liberación sostenida y/o de liberación inmediata), trociscos, losanges, polvos o gránulos, cápsulas duras o blandas, micropartículas (como p. ej. microcápsulas, microesferas), tabletas bucales, supositorios, soluciones o suspensiones.

20 Las formas posológicas farmacéutica se pueden usar para tratar el dolor. Esto se puede conseguir administrándole a un paciente humano las formas posológicas que aquí se describen.

25 Cuando la forma posológica es oral, la forma posológica contiene de 10 mg a 320 mg de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm. Las dosificaciones particularmente preferidas para administración dos veces al día son de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg o 160 mg. Las dosificaciones particularmente preferidas para administración una vez al día son de 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 160 mg o 320 mg. La oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede también combinarse con adecuados excipientes farmacéuticamente aceptables para así obtener una liberación sostenida de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm. Tales formulaciones pueden ser preparadas de acuerdo con las Patentes U.S. Núms. 5.266.331, 5.508.042, 30 5.549.912 y 5.656.295.

35 La oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede ponerse en forma de una formulación oral de liberación sostenida en cualquier adecuada formulación en forma de tableta, tableta recubierta o multiparticulado como las formulaciones que son conocidas para los expertos en la materia. La forma posológica de liberación sostenida puede incluir un material de liberación sostenida que es incorporado a una matriz junto con la oxicodona o sal de la misma.

40 La forma posológica de liberación sostenida puede opcionalmente comprender partículas que contengan oxicodona que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm. En ciertas formas posológicas farmacéuticas, las partículas tienen un diámetro de 0,1 mm a 2,5 mm, y preferiblemente, de 0,5 mm a 2 mm. Preferiblemente, las partículas están recubiertas pelicularmente con un material que permite la liberación del activo a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El recubrimiento pelicular se elige adecuadamente para lograr, en combinación con las otras propiedades que se han indicado, las deseadas propiedades de liberación. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida deberán preferiblemente ser capaces de producir una fuerte película continua que sea lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, atóxica, inerte y exenta de pegajosidad.
 45

Perlas recubiertas

50 En ciertas formas posológicas farmacéuticas, un material hidrofóbico para recubrir perlas farmacéuticas inertes tales como perlas nu pariel de 18/20, y a continuación de ello puede ponerse en una cápsula de gelatina una pluralidad de las perlas sólidas de liberación sostenida resultantes en una cantidad suficiente para proporcionar una eficaz dosis de liberación sostenida al ser dicha cápsula ingerida y al entrar la misma en contacto con un fluido ambiental, como p. ej. fluido gástrico o medios de disolución.

55 Las formulaciones realizadas en forma de perlas de liberación sostenida liberan lentamente el activo, p. ej. al ser ingeridas y expuestas a los fluidos gástricos y luego a los fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones puede ser alterado, por ejemplo, variando la cantidad de recubrimiento con el material hidrofóbico, alterando la manera de añadir un plastificante al material hidrofóbico, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrofóbico, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, o alterando el método de fabricación. El perfil de disolución del producto final puede también ser modificado, por ejemplo, incrementando o reduciendo el espesor del recubrimiento retardante.
 60

Los esferoides o perlas recubiertos con el (los) agente(s) de la presente descripción se preparan, p. ej., disolviendo el (los) agente(s) en agua y aplicando luego por pulverización la solución al sustrato, o sea por ejemplo a perlas nu pariel

de 18/20, usando un inserto Wurster. Opcionalmente se añaden también ingredientes adicionales antes de recubrir las perlas a fin de ayudar a la fijación del activo a las perlas y/o de colorear la solución. Por ejemplo, puede añadirse a la solución un producto que incluya hidroxipropilmetilcelulosa con o sin colorante (como p. ej. el producto llamado Opadry®, que es suministrado comercialmente por la Colorcon, Inc.), y puede mezclarse la solución (p. ej. por espacio de aproximadamente 1 hora) antes de la aplicación de la misma a las perlas. El sustrato recubierto resultante, que en este ejemplo consiste en perlas, puede luego ser opcionalmente recubierto con un agente de barrera, para separar el (los) activo(s) del recubrimiento hidrofóbico de liberación sostenida. Un ejemplo de un adecuado agente de barrera es uno que comprenda hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, puede usarse cualquier agente pelliculígeno de los que son conocidos en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no afecte a la tasa de disolución del producto final.

Las perlas pueden entonces ser recubiertas con una dispersión acuosa del material hidrofóbico. La dispersión acuosa de material hidrofóbico preferiblemente incluye además una cantidad eficaz de plastificante, como p. ej. citrato de trietilo. Pueden usarse dispersiones acuosas de etilcelulosa prefabricadas, tales como los productos llamados Aquacoat® o Surelease®. Si se usa Surelease®, no es necesario añadir por separado un plastificante. Como alternativa pueden usarse dispersiones acuosas de polímeros acrílicos prefabricadas, tales como las Eudragit®.

Además del agente pelliculígeno, del plastificante y del sistema solvente (es decir, del agua), las soluciones de recubrimiento preferiblemente contienen un colorante para impartir elegancia y distinción de producto. El color puede ser añadido a la solución del agente terapéuticamente activo en lugar de la dispersión acuosa de material hidrofóbico, o bien adicionalmente a la misma. Por ejemplo, el color puede ser añadido al Aquacoat® mediante el uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, escamas de aluminio molidas y opacificantes tales como dióxido de titanio, añadiendo el color con cizallamiento a la solución de polímero hidrosoluble y luego usando bajo cizallamiento para el Aquacoat® plastificado. Como alternativa, puede usarse cualquier método adecuado para impartir color a las formulaciones. Los ingredientes adecuados para impartir color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen a los miembros del grupo que consta de dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos puede sin embargo incrementar el efecto de retardo del recubrimiento.

El material hidrofóbico plastificado puede ser aplicado al sustrato que comprende al (a los) agente(s) mediante pulverización usando cualquier adecuado equipo de pulverización de los que son conocidos en la técnica. En un método preferido se usa un sistema de lecho fluidizado de Wurster en el cual un chorro de aire, inyectado desde abajo, fluidiza el material del núcleo y efectúa un secado mientras el recubrimiento de polímero acrílico es aplicado por pulverización. Puede aplicarse una cantidad de material hidrofóbico suficiente para obtener una predeterminada liberación sostenida del (de los) agente(s) al ser el sustrato recubierto expuesto a soluciones acuosas, como p. ej. fluido gástrico. Tras el recubrimiento con el material hidrofóbico, se aplica opcionalmente a las perlas una adicional capa de recubrimiento de un agente pelliculígeno tal como Opadry®. Si se hace tal cosa, esta capa de recubrimiento se prevé a fin de reducir considerablemente la aglomeración de las perlas.

La liberación del (de los) agente(s) desde la formulación de liberación sostenida puede ser adicionalmente influenciada, es decir que puede ser ajustada a una tasa deseada, mediante la adición de uno o varios agentes modificadores de la liberación, o bien previendo uno o varios pasajes a través del recubrimiento. La relación de material hidrofóbico a material hidrosoluble viene determinada por, entre otros factores, la tasa de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

Los agentes modificadores de la liberación que funcionan como formadores de poros pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que pueden ser eliminados del recubrimiento por disolución, extracción o lixiviación en un ambiente de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o varios materiales hidrofílicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

Los recubrimientos de liberación sostenida pueden también incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.

Los recubrimientos de liberación sostenida pueden también incluir materiales útiles para hacer lámina microporosa en el ambiente de uso, tales como policarbonatos que consten de poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales sean recurrentes los grupos carbonato en la cadena de polímero.

El agente modificador de la liberación puede también comprender a un polímero semipermeable.

En ciertas formas posológicas farmacéuticas, el agente modificador de la liberación es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y mezclas de cualesquiera de los agentes anteriormente mencionados.

Los recubrimientos de liberación sostenida pueden también incluir unos medios de salida que comprendan al menos un pasaje u orificio. El pasaje puede formarse por métodos tales como los que se dan a conocer en las Patentes U.S. Núms. 3.845.770, 3.916.8989, 4.063.064 y 4.088.864.

5 Formulaciones de matriz

En otras formas posológicas farmacéuticas, la formulación de liberación sostenida también se logra por medio de una matriz que opcionalmente tenga un recubrimiento de liberación sostenida como aquí se ha expuesto. Los materiales que son adecuados para su inclusión en una matriz de liberación sostenida pueden depender del método que se use para formar la matriz.

Por ejemplo, además de la oxicodeona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, una matriz puede incluir:

15 Materiales hidrofílicos y/o hidrofóbicos tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas (esta enumeración no pretende ser exclusiva); y puede usarse cualquier material hidrofóbico o material hidrofílico farmacéuticamente aceptable que sea capaz de impartir una liberación sostenida del (de los) agente(s) y se funda (o se reblandezca en la medida necesaria para ser extrusionado).

20 Hidrocarburos sustituidos o insustituidos digestibles de cadena larga (de C₈-C₅₀, y especialmente de C₁₂-C₄₀), tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicerílicos de ácidos grasos, aceites y ceras minerales y vegetales y alcohol estearílico, y polialquilenglicoles.

25 De estos polímeros se prefieren los polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSPO - los éteres de celulosa, y especialmente las hidroxialquilcelulosas y las carboxialquilcelulosas. La forma posológica oral puede contener entre un 1% y un 80% (en peso) de al menos un material hidrofílico o hidrofóbico.

30 Cuando el material hidrofóbico es un hidrocarburo, el hidrocarburo preferiblemente tiene un punto de fusión de entre 25° y 90°C. De los materiales de hidrocarburos de cadena larga se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La forma posológica oral puede contener hasta un 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo digestible de cadena larga.

Preferiblemente, la forma posológica oral contiene hasta un 60% (en peso) de al menos un polialquilenglicol.

35 El material hidrofóbico es preferiblemente seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, ceína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el material hidrofóbico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo a los miembros del grupo que consta de copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico y alquilamina, poli(metacrilato de metilo), (anhídrido de) poli(ácido metacrílico), polimetacrilato, poli(acrilamida), poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otras formas posológicas farmacéuticas, el material hidrofóbico es seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de materiales tales como hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los susodichos materiales.

45 Los materiales hidrofóbicos preferidos son hidrosolubles con más o menos marcadas tendencias hidrofílicas y/o hidrofóbicas. Preferiblemente, los materiales hidrofóbicos tienen un punto de fusión de 25° a 200°C, y preferiblemente de 45°C a 90°C. Específicamente, el material hidrofóbico puede comprender a los miembros del grupo que consta de ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferiblemente cetoestearílico), ácidos grasos, incluyendo a ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono-, di- y tri-glicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrofóbicos e hidrofílicos que tengan cadenas principales de hidrocarburo. Las ceras adecuadas incluyen por ejemplo a los miembros del grupo que consta de cera de abeja, glicocera, cera de ricino y cera de carnauba. A los efectos de la presente descripción, una sustancia cerosa está definida como todo material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de 25° a 100°C.

55 Los materiales hidrofóbicos adecuados que pueden ser usados incluyen a los miembros del grupo que consta de hidrocarburos sustituidos o insustituidos de cadena larga (de C₈-C₅₀, y especialmente de C₁₂-C₄₀), tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres glicerílicos de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25° y 90°C. De los materiales de hidrocarburos de cadena larga se prefiere a los alcoholes grasos (alifáticos). La forma posológica oral puede contener hasta un 60% (en peso) de al menos un hidrocarburo digestible de cadena larga.

Preferiblemente se incluye en las formulaciones de matriz una combinación de dos o más materiales hidrofóbicos. Si se incluye un adicional material hidrofóbico, el mismo es preferiblemente seleccionado de entre los miembros del grupo que

consta de ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Los ejemplos incluyen a los miembros del grupo que consta de cera de abeja, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico.

5 Una matriz adecuada en particular comprende al menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble, al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆, y preferiblemente de C₁₄-C₂₂, y opcionalmente al menos un polialquilenglicol. La hidroxialquilcelulosa que es al menos una es preferiblemente una hidroxi-alkuil-(de C₁-C₆)-celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y especialmente hidroxietilcelulosa. La cantidad de la hidroxialquilcelulosa que es al menos una en la presente forma posológica oral vendrá determinada, inter alia, por la precisa tasa de liberación de oxicodona clorhidrato requerida. El alcohol alifático que es al menos uno puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. En formas particulares preferidas de posológica oral, sin embargo, el alcohol alifático que es al menos uno es alcohol cetílico o alcohol cetosteárico. La cantidad del alcohol alifático que es al menos uno en la presente forma posológica oral vendrá determinada, al igual como se ha indicado anteriormente, por la precisa tasa de liberación de oxicodona que se requiera. Dicha cantidad también dependerá de si en la forma posológica oral está presente o ausente al menos un polialquilenglicol. En ausencia de al menos un polialquilenglicol, la forma posológica oral preferiblemente contiene entre un 20% y un 50% (en peso) del alcohol alifático que es al menos uno. Cuando en la forma posológica oral está presente al menos un polialquilenglicol, el peso combinado del alcohol alifático que es al menos uno y del polialquilenglicol que es al menos uno constituye entonces preferiblemente entre un 20% y un 50% (en peso) de la forma posológica total.

20 En un aspecto, una relación (como relación en peso) de la hidroxialquilcelulosa que es al menos una al alcohol alifático/polialquilenglicol que es al menos uno de entre 1:2 y 1:4, siendo particularmente preferida una relación de entre 1:3 y 1:4.

25 El polialquilenglicol que es al menos uno puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol, o bien, lo cual es preferido, polietilenglicol. El peso molecular medio en número del polialquilenglicol que es al menos uno es preferiblemente de entre 1.000 y 15.000, y en especial de entre 1.500 y 12.000.

30 Otra adecuada matriz de liberación sostenida comprendería una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆, y opcionalmente un polialquilenglicol.

En otra forma posológica farmacéutica preferida, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de al menos dos materiales hidrofóbicos.

35 Además de los ingredientes anteriormente mencionados, una matriz de liberación sostenida puede también contener adecuadas cantidades de otros materiales, como p. ej. diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes de los que son convencionales en el arte farmacéutico.

Particulados de matriz

40 A fin de facilitar la preparación de una forma posológica oral sólida de liberación sostenida, puede usarse cualquier método de preparación de una formulación de matriz de los que son conocidos para los expertos en la materia. Por ejemplo, la incorporación en la matriz puede efectuarse, por ejemplo, a base de (a) formar gránulos que comprendan al menos una hidroxialquilcelulosa hidrosoluble y la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodona de menos de 25 ppm; (b) mezclar los gránulos que contienen la hidroxialquilcelulosa con al menos un alcohol alifático de C₁₂-C₃₆; y (c) opcionalmente comprimir y conformar los gránulos. Preferiblemente, los gránulos se forman granulando en húmedo los gránulos de hidroxialquilcelulosa con agua.

50 En aun otras formas posológicas farmacéuticas alternativas, puede esferonizarse un agente esferonizante junto con el activo para así formar esferoides. La celulosa microcristalina es un agente esferonizante preferido. Una adecuada celulosa microcristalina es por ejemplo el material que está a la venta como Avicel PH 101 (Marca de Fábrica de la FMC Corporation). En tales formas posológicas farmacéuticas, además del ingrediente activo y del agente esferonizante, los esferoides pueden también contener un aglutinante. Aglutinantes adecuados tales como polímeros hidrosolubles de baja viscosidad serán perfectamente conocidos para los expertos en el arte farmacéutico. Se prefieren sin embargo las hidroxi-alkuil inferior-celulosas hidrosolubles, tales como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o bien como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero hidrosoluble, y en especial un polímero acrílico, un copolímero acrílico tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En tales formas posológicas farmacéuticas, el recubrimiento de liberación sostenida generalmente incluirá un material hidrofóbico tal como (a) una cera, ya sea en solitario o bien en mezcla con un alcohol graso, o bien (b) goma laca o ceína.

60 La matriz hecha por extrusión en estado de fusión

Las matrices de liberación sostenida pueden también ser preparadas por medio de técnicas de granulación en estado de fusión o de extrusión en estado de fusión. Generalmente, las técnicas de granulación en estado de fusión suponen fundir un material hidrofóbico normalmente sólido, como p. ej. una cera, e incorporar ahí una droga en polvo. Para

obtener una forma posológica de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar una adicional sustancia hidrofóbica, como p. ej. etilcelulosa o un polímero acrílico hidrosoluble, al material hidrofóbico de cera fundida. Se encuentran ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas por medio de técnicas de granulación en estado de fusión en la Patente U.S. N° 4.861.598.

5

El adicional material hidrofóbico puede comprender una o varias sustancias termoplásticas cerosas hidrosolubles posiblemente mezcladas con una o varias sustancias termoplásticas cerosas que sean menos hidrofóbicas que dichas sustancias cerosas hidrosolubles que son una o varias. A fin de lograr una liberación constante, las individuales sustancias cerosas en la formulación deberán ser considerablemente no degradables e insolubles en los fluidos gastrointestinales durante las fases de liberación iniciales. Pueden ser sustancias cerosas hidrosolubles útiles aquéllas que tengan una hidrosolubilidad que sea de menos de 1:5.000 (en peso).

10

Además de los ingredientes anteriormente indicados, una matriz de liberación sostenida puede también contener adecuadas cantidades de otros materiales, como p. ej. diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes de los que son convencionales en el arte farmacéutico. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para impartirle el efecto deseado a la formulación deseada.

15

Además de los ingredientes anteriormente indicados, una matriz de liberación sostenida que incorpore multiparticulados hechos por extrusión en estado de fusión puede también contener adecuadas cantidades de otros materiales, como p. ej. diluyentes, lubricantes, aglutinantes, adyuvantes de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes de los que son convencionales en el arte farmacéutico en cantidades de hasta un 50% en peso del particulado, si se desea.

20

Ejemplos específicos de soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados para hacer formas posológicas orales están descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986).

25

Los multiparticulados hechos por extrusión en estado de fusión

La preparación de una adecuada matriz hecha por extrusión en estado de fusión puede por ejemplo incluir los pasos de mezclar la oxidodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeína de menos de 25 ppm junto con al menos un material hidrofóbico y preferiblemente el material hidrofóbico adicional para así obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea es entonces calentada hasta una temperatura suficiente para al menos reblandecer la mezcla lo suficientemente como para extrusionarla. La mezcla homogénea resultante es entonces extrusionada para así formar cordones. El extrusionado es preferiblemente enfriado y cortado en forma de multiparticulados por cualesquiera procedimientos de los que son conocidos en la técnica. Los cordones son enfriados y cortados siendo así transformadores en multiparticulados. Los multiparticulados son luego divididos en unidosis. El extrusionado preferiblemente tiene un diámetro de 0,1 a 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo por espacio de un período de tiempo de 8 a 24 horas.

30

35

Un procedimiento opcional para preparar las extrusiones hechas en estado de fusión incluye los pasos de aportar de manera dosificada directamente al interior de una extrusionadora un material hidrofóbico, la oxidodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeína de menos de 25 ppm y un aglutinante opcional; calentar la mezcla homogénea; extrusionar la mezcla homogénea para con ello formar cordones; enfriar los cordones que contienen la mezcla homogénea; cortar los cordones en forma de partículas que tengan un tamaño de 0,1 mm a 12 mm; y dividir dichas partículas en unidosis. En este aspecto, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

40

45

El diámetro de la abertura u orificio de salida de la extrusionadora puede también ser ajustado para variar el grosor de los cordones extrusionados. Además, el orificio de salida de la extrusionadora no tiene que ser redondo, sino que puede ser oblongo o rectangular. Los cordones que salen pueden ser reducidos a partículas usando un cortador de alambre caliente o una guillotina.

50

El sistema multiparticulado hecho por extrusión en estado de fusión puede estar por ejemplo en forma de gránulos, esferoides o pellets, en dependencia del orificio de salida de la extrusionadora. A los efectos de la presente invención, las expresiones "multiparticulado(s) hecho(s) por extrusión en estado de fusión" y "sistema(s) multiparticulado(s) hecho(s) por extrusión en estado de fusión" y "partículas hechas por extrusión en estado de fusión" se refieren a una pluralidad de unidades que preferiblemente están dentro de una gama de similares tamaños y/o formas y contienen uno o varios agentes activos y uno o varios excipientes, incluyendo preferiblemente un material hidrofóbico como el aquí descrito. A este respecto, los multiparticulados hechos por extrusión en estado de fusión tendrán una longitud situada dentro de la gama de longitudes que va desde 0,1 hasta 12 mm y tendrán un diámetro de 0,1 a 5 mm. Debe entenderse además que los multiparticulados hechos por extrusión en estado de fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de esta gama de tamaños. Como alternativa, el extrusionado puede simplemente ser cortado a las longitudes deseadas y dividido en unidosis del agente terapéuticamente activo sin necesidad de efectuar un paso de esferonización.

55

60

5 En un aspecto preferido, las formas posológicas orales se preparan de forma tal que incluyan una cantidad eficaz de forma posológica oral de multiparticulados hechos por extrusión en estado de fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, puede ponerse en una cápsula de gelatina una pluralidad de multiparticulados hechos por extrusión en estado de fusión en una cantidad suficiente para proporcionar una eficaz dosis de liberación sostenida al ser la cápsula ingerida y al entrar la misma en contacto con el fluido gástrico.

10 En otro aspecto preferido, se comprime una cantidad adecuada del extrusionado multiparticulado para así formar con la misma una tableta oral usando para ello un equipo convencional de fabricación de tabletas y técnicas estándar. Técnicas y composiciones para hacer tabletas (comprimidas y moldeadas), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras están también descritas en la publicación Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, redactor jefe), 1553-1593 (1980).

15 En aun otro aspecto preferido, el extrusionado puede ser conformado en forma de tabletas como se expone en la Patente U.S. Nº 4.957.681 (Klimesch et al.), anteriormente descrita más en detalle.

20 Opcionalmente pueden ser recubiertos los sistemas multiparticulados hechos por extrusión en estado de fusión o las tabletas de liberación sostenida, o bien puede ser adicionalmente recubierta la cápsula de gelatina que contenga los multiparticulados, efectuándose dicho recubrimiento con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida que se han descrito anteriormente. Tales recubrimientos preferiblemente incluyen una cantidad de material hidrofóbico suficiente para obtener un nivel de ganancia de peso de un 2 a un 30 por ciento, si bien la capa de recubrimiento exterior puede ser mayor en dependencia de la tasa de liberación deseada, entre otras cosas.

25 Las formas posológicas unidosis hechas por extrusión en estado de fusión pueden incluir adicionalmente combinaciones de partículas hechas por extrusión en estado de fusión antes de ser encapsuladas. Además, las formas posológicas unidosis pueden también incluir una cantidad de un agente de liberación inmediata para una pronta liberación. El agente de liberación inmediata puede ser incorporado p. ej. en forma de pellets aparte dentro de una cápsula de gelatina, o bien puede ser aplicado como recubrimiento sobre la superficie de los multiparticulados tras la preparación de las formas posológicas (basado p. ej. en el recubrimiento de liberación sostenida o en la matriz). Las formas posológicas unidosis pueden también contener una combinación de perlas de liberación sostenida y multiparticulados de matriz para lograr un efecto deseado.

35 Las formulaciones de liberación sostenida preferiblemente liberan lentamente al (a los) agente(s), p. ej. al ser ingeridas y expuestas a los fluidos gástricos y luego a los fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones hechas por extrusión en estado de fusión puede ser alterado, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, es decir, de material hidrofóbico, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrofóbico, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, o alterando el método de fabricación.

40 En otros aspectos, el material extrusionado en estado de fusión se prepara sin la inclusión de la oxicodeona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, la cual puede ser añadida a continuación al extrusionado. Tales formulaciones típicamente tendrán los agentes mezclados junto con el material de matriz hecho por extrusión, y luego se harían tabletas con la mezcla a fin de así obtener una formulación de liberación lenta.

45 **Recubrimientos**

50 Las formas posológicas pueden opcionalmente ser recubiertas con uno o varios materiales adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En un aspecto, los recubrimientos se hacen para permitir una liberación dependiente del pH o independiente del pH. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el activo en las deseadas zonas del tracto gastrointestinal (GI), como p. ej. el estómago o el intestino delgado, de forma tal que se obtenga un perfil de absorción que sea capaz de proporcionarle al menos ocho horas y preferiblemente de doce horas a veinticuatro horas de analgesia a un paciente. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para lograr una óptima liberación independientemente de las variaciones del pH en el fluido ambiental, p. ej. en el tracto gastrointestinal. Es también posible hacer composiciones que liberen una parte de la dosis en una zona deseada del tracto gastrointestinal, como p. ej. el estómago, y que libere el resto de la dosis en otra zona del tracto gastrointestinal, como p. ej. el intestino delgado.

60 Las formulaciones en las que para la obtención de las mismas se utilizan recubrimientos dependientes del pH pueden también impartir un efecto de acción repetida, para lo cual una cantidad de droga sin protección es aplicada como recubrimiento sobre la capa entérica y es así liberada en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, es liberado más abajo en el tracto gastrointestinal. Los recubrimientos que son dependientes del pH y pueden ser usados incluyen a los miembros del grupo que consta de goma laca, ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de éster de ácido metacrílico y ceina.

En ciertas formas posológicas farmacéuticas preferidas, el sustrato (como p. ej. la perla interior de una tableta o una partícula de matriz) que contiene la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm de la misma es recubierto con un material hidrofóbico seleccionado de entre los miembros del grupo que consta de (I) una alquilcelulosa, (II) un polímero acrílico, o (III) mezclas de los mismos. El recubrimiento puede ser aplicado en forma de solución o dispersión orgánica o acuosa. El recubrimiento puede ser aplicado para obtener una ganancia de peso de un 2 a un 25% del sustrato a fin de así obtener el deseado perfil de liberación sostenida. Recubrimientos obtenidos de dispersiones acuosas están p. ej. descritos en detalle en las Patentes U.S. Núms. 5.273.760 y 5.286.493.

Otros ejemplos de formulaciones de liberación sostenida y de recubrimientos que pueden ser usados incluyen a los descritos en las Patentes U.S. Núms. 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712.

Polímeros de alquilcelulosa

Los materiales y polímeros celulósicos entre los que se incluyen las alquilcelulosas proporcionan materiales hidrofóbicos que son perfectamente adecuados para recubrir las perlas. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es la etilcelulosa, si bien el experto en la materia apreciará que en calidad de la totalidad o de parte de un recubrimiento hidrofóbico como el que aquí se describe pueden emplearse fácilmente, ya sea en solitario o bien en cualquier combinación, otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa.

Polímeros acrílicos

En otras formas posológicas farmacéuticas preferidas, el material hidrofóbico que comprende el recubrimiento de liberación sostenida es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo a los miembros del grupo que consta de copolímeros de ácido acrílico y de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico y alquilamida, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En ciertas formas posológicas farmacéuticas preferidas, el polímero acrílico consta de uno o varios copolímeros de amoniometacrilato. Los copolímeros de amoniometacrilato son perfectamente conocidos en la técnica y están descritos en NF XVII como copolímeros plenamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

A fin de obtener un deseable perfil de disolución, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de amoniometacrilato que tengan distintas propiedades físicas, tales como distintas relaciones molares de los grupos amonio cuaternario a los ésteres (met)acrílicos neutros.

Ciertos polímeros tipo éster de ácido metacrílico son útiles para preparar recubrimientos dependientes del pH. Por ejemplo, hay una familia de copolímeros que se sintetizan a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutros, son también conocidos como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos y son suministrados comercialmente con el nombre de Eudragit®, de la Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos distintos de Eudragit®. Por ejemplo, el Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medio ácido. El Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a un pH < 5,7 y es soluble a un pH > 6. El Eudragit® S no se hincha a un pH < 6,5 y es soluble a un pH > 7. El Eudragit® RL y el Eudragit® RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua que es absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, si bien las formas posológicas recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

En ciertas formas posológicas farmacéuticas preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica que son suministradas comercialmente por la Röhm Pharma bajo los Nombres Comerciales de Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. El Eudragit® RL30D y el Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio a los restantes ésteres (met)acrílicos neutros de 1:20 en el Eudragit® RL30D y de 1:40 en el Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de 150.000. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos hechos a base de las mismas son hinchables y permeables en soluciones acuosas y en fluidos digestivos.

Las dispersiones de Eudragit® RL/RS pueden hacerse a base de mezclar juntamente ambos productos en cualquier relación deseada a fin de así obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un deseable perfil de disolución. Pueden obtenerse deseables formulaciones de liberación sostenida por ejemplo de un recubrimiento retardante hecho a base de un 100% de Eudragit® RL, un 50% de Eudragit® RL y un 50% de Eudragit® RS, y un 10% de Eudragit® RL y un 90% de Eudragit® RS. Naturalmente, un experto en la materia será consciente de que pueden también usarse otros polímeros acrílicos, tales como el Eudragit® L, por ejemplo.

Plastificantes

5 Cuando el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrofóbico, la inclusión de una cantidad eficaz de plastificante en la dispersión acuosa de material hidrofóbico mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, debido al hecho de que la etilcelulosa tiene una relativamente alta temperatura de transición vítrea y no forma películas flexibles bajo condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante a un recubrimiento de liberación sostenida que contenga un recubrimiento de etilcelulosa antes de usarlo como material de recubrimiento. Generalmente, la cantidad de plastificante que se incluye en una solución de recubrimiento está basada en la concentración del agente pelculígeno, siendo p. ej. en la mayoría de los casos de un 1 a un 50 por ciento en peso del agente pelculígeno. La concentración del plastificante, sin embargo, tan sólo puede ser correctamente determinada tras detenida experimentación con la solución de recubrimiento y el método de aplicación que se usen en particular.

15 Los ejemplos de plastificantes adecuados para etilcelulosa incluyen a plastificantes hidroinsolubles tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, si bien es posible que puedan ser usados otros plastificantes hidroinsolubles (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres ftalato y aceite de ricino). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa.

20 Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos incluyen a los miembros del grupo que consta de ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para acrecentar la elasticidad de las películas hechas a base de agentes pelculígenos acrílicos tales como soluciones de laca Eudragit® RL/RS incluyen a los miembros del grupo que consta de polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa.

25 Se ha descubierto además que la adición de una pequeña cantidad de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesamiento, y actúa como un agente de pulido.

Forma posológica osmótica de liberación sostenida

30 Las formas posológicas de liberación sostenida pueden ser también preparadas como formulaciones posológicas osmóticas. Las formas posológicas osmóticas preferiblemente incluyen un núcleo bicapa que comprende una capa de droga (que contiene la oxicodeína clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeína de menos de 25 ppm) y una capa de aporte o empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable y tiene opcionalmente al menos un pasaje dispuesto ahí.

35 Tal como se utiliza para el propósito de esta descripción, la expresión "pasaje" incluye a los miembros del grupo que consta de una abertura, un orificio, un taladro, un poro o un elemento poroso a través del cual la oxicodeína clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeína de menos de 25 ppm puede ser bombeada o puede difundirse o migrar a través de una fibra, un tubo capilar, una capa superpuesta porosa, un inserto poroso, un elemento microporoso o una composición porosa. El pasaje puede también incluir un compuesto que sea eliminado de la pared por erosión o lixiviación en el ambiente fluido de uso para así producir al menos un pasaje. Los compuestos representativos para formar un pasaje incluyen a los miembros del grupo que consta de ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) erosionable en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) eliminable con agua; y compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos formadores de poros y eliminables mediante fluidos. Puede formarse un pasaje a base de eliminar de la pared por lixiviación un compuesto tal como sorbitol, sucrosa, lactosa, maltosa o fructosa, para así formar un pasaje en forma de poro dimensional de liberación sostenida. La forma posológica puede fabricarse con uno o varios pasajes mutuamente distanciados en una o varias superficies de la forma posológica. Están descritos en las Patentes U.S. Núms. 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064 y 4.088.864 un pasaje y un equipo para formar un pasaje. Están descritos en las Patentes U.S. Núms. 4.200.098 y 4.285.987 pasajes que tienen dimensiones para la liberación sostenida y están dimensionados, configurados y adaptados como un poro de liberación que es formado por lixiviación acuosa para así obtener un poro de liberación que da lugar a una tasa de liberación sostenida.

40 La capa de droga puede también comprender al menos un hidrogel polímero. El hidrogel polímero puede tener un peso molecular medio de entre 500 y 6.000.000. Los ejemplos de hidrogeles polímeros incluyen a los miembros del grupo que consta de un polímero de maltodextrina que tiene la fórmula $(C_6H_{12}O_5)_n \cdot H_2O$, en donde n es un número de 3 a 7.500 y el polímero de maltodextrina tiene un peso molecular medio en número de 500 a 1.250.000; un poli(óxido de alqueno) representado p. ej. por un poli(óxido de etileno) y un poli(óxido de propileno) que tiene un peso molecular medio en peso de 50.000 a 750.000, y más específicamente representado por un poli(óxido de etileno) que tiene al menos uno de los pesos moleculares medios en peso de 100.000, 200.000, 300.000 o 400.000; una carboxialquilcelulosa alcalina, en donde el álcali es sodio o potasio y el alquilo es metilo, etilo, propilo o butilo con un peso molecular medio en peso de 10.000 a 175.000; y un copolímero de etileno-ácido acrílico, incluyendo a los miembros del grupo que consta de ácido metacrílico y etacrílico de peso molecular medio en número de 10.000 a 500.000.

En ciertas formas posológicas farmacéuticas, la capa de aporte o empuje comprende un osmopolímero. Los ejemplos de un osmopolímero incluyen a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de un óxido de polialquileno y una carboxialquilcelulosa. El óxido de polialquileno posee un peso molecular medio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. El óxido de polialquileno puede ser un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno que tenga un peso molecular medio de 1.000.000, óxido de polietileno que tenga un peso molecular medio de 5.000.000, óxido de polietileno que tenga un peso molecular medio de 7.000.000, óxido de polimetileno reticulado que tenga un peso molecular medio de 1.000.000, y óxido de polipropileno que tenga un peso molecular medio de 1.200.000. La típica carboxialquilcelulosa del osmopolímero comprende a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa potásica, carboxietilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa de litio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros que se usan para la capa de desplazamiento presentan un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros absorben fluido en la forma posológica, con lo cual se hinchan y se expanden como un hidrogel osmótico (también conocido como osmogel), con lo cual empujan la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm de la misma expulsándola así de la forma posológica osmótica.

La capa de empuje puede también incluir uno o varios compuestos osmóticamente eficaces, también conocidos como osmagentes y solutos osmóticamente eficaces. Dichos compuestos absorben un fluido ambiental, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, en la forma posológica y contribuyen a la cinética de aporte de la capa de desplazamiento. Los ejemplos de compuestos osmóticamente eficaces comprenden a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Los ejemplos de osmagentes específicos incluyen a los miembros del grupo que consta de cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato magnésico, sulfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, sulfato sódico, fosfato potásico, glucosa, fructosa y maltosa.

La capa de empuje puede opcionalmente incluir una hidroxipropilalquilcelulosa que tenga un peso molecular medio en número de 9.000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa está representada por un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilisopropilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa.

La capa de empuje opcionalmente puede comprender un colorante o tinte atóxico. Los ejemplos de colorantes o tintes incluyen a los miembros del grupo que consta de un Colorante de la Food and Drug Administration (FD&C), tal como el tinte azul FD&C N° 1, el tinte rojo FD&C N° 4, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, negro de carbón e índigo.

La capa de empuje puede también opcionalmente comprender un antioxidante para inhibir la oxidación de los ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3-ter-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato sódico, ácido dihidroguayarático, sorbato potásico, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, ácido sórbico, ascorbato potásico, vitamina E, 4-cloro-2,6-diterbutilfenol, alfatocoferol y propilgalato.

En ciertas formas posológicas alternativas, la forma posológica comprende un núcleo homogéneo que comprenda oxicodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm, un polímero farmacéuticamente aceptable (como p. ej. óxido de polietileno), opcionalmente un desintegrante (como p. ej. polivinilpirrolidona) y opcionalmente un agente acrecentador de la absorción (como p. ej. un ácido graso, un agente superficiactivo, un agente quelante o un sal biliar). El núcleo homogéneo está rodeado por una pared semipermeable que tiene un pasaje (como se ha definido anteriormente) para la liberación de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm.

En ciertas formas posológicas farmacéuticas, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éter de éster de celulosa. Los polímeros de pared representativos comprenden a un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquenilatos de mono-, di- y tricelulosa y alquinilatos de mono-, di- y tricelulosa. La poli(celulosa) tiene un peso molecular medio en número de 20.000 a 7.500.000.

Los adicionales polímeros semipermeables comprenden a los miembros del grupo que consta de acetato de acetaldehído-dimetilcelulosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa, diacetato de celulosa, propilcarbamato, dietilaminoacetato de acetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretano semipermeable; poliestireno sulfonado semipermeable; polímero reticulado semipermeable formado mediante la coprecipitación de un polianión y un policación como se da a conocer en las Patentes U.S. Núms. 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.876; polímeros semipermeables como los que dan a conocer Loeb y Sourirajan en la Patente U.S. N° 3.133.132; poliestirenos reticulados semipermeables; poli(estirenosulfonato sódico) reticulado semipermeable; poli(cloruro de vinilbenziltrimetilamonio) reticulado semipermeable; y polímeros semipermeables que

poseen una permeabilidad a los fluidos de $2,5 \times 10^{-8}$ a $2,5 \times 10^{-2}$ ($\text{cm}^2/\text{h} \cdot \text{atm.}$) expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Otros polímeros útiles son conocidos en la técnica en las Patentes U.S. Núms. 3.845.770, 3.916.899 y 4.160.020, y en el Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. y W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

5

Preferiblemente la pared semipermeable es atóxica e inerte y mantiene su integridad física y química durante la duración del periodo de dispensación de la droga. En ciertas formas posológicas farmacéuticas, la forma posológica comprende un aglutinante. Un ejemplo de un aglutinante incluye a un polímero vinílico terapéuticamente aceptable que tenga un peso molecular medio en viscosidad de 5.000 a 350.000, estando dicho polímero vinílico representado por un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinilpirrolidona), también conocida como poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona, y copolímeros de poli-n-vinilpirrolidona con un miembro seleccionado de entre los del grupo que consta de acetato de vinilo, alcohol vinílico, cloruro de vinilo, fluoruro de vinilo, butirato de vinilo, laureato de vinilo y estearato de vinilo. Otros aglutinantes incluyen por ejemplo a los miembros del grupo que consta de goma de acacia, almidón, gelatina e hidroxipropilalquilcelulosa de peso molecular medio de 9.200 a 250.000.

20

En ciertas formas posológicas farmacéuticas, la forma posológica comprende un lubricante, que puede usarse durante la fabricación de la forma posológica para impedir que la misma se pegue a la pared de la matriz o a los frentes de los punzones. Los ejemplos de lubricantes incluyen a los miembros del grupo que consta de estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato de potasio, ácido caprílico, estearilfumarato sódico y palmitato de magnesio.

25

En ciertas formas posológicas farmacéuticas, la forma posológica farmacéutica incluye una composición terapéutica comprende una cantidad de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm equivalente a 10 a 40 mg de oxycodona clorhidrato, de 25 a 500 mg de poli(óxido de alquileo) que tiene un peso molecular medio de 150.000 a 500.000, de 1 a 50 mg de polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio de 40.000, y de 0 a aproximadamente 7,5 mg de un lubricante.

30

Supositorios

Con las formulaciones de liberación sostenida puede hacerse un supositorio farmacéutico para administración rectal que comprenda una adecuada base de supositorio y oxycodona clorhidrato que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm. La preparación de formulaciones en forma de supositorio de liberación sostenida está descrita p. ej. en la Patente U.S. Nº 5.215.758.

35

Antes de la absorción, la droga debe estar en solución. En el caso de los supositorios, la solución debe ir precedida por la disolución de la base de supositorio o la fusión de la base y la subsiguiente separación de la droga de la base de supositorio para su paso al fluido rectal. La absorción de la droga en el cuerpo puede ser alterada por la base de supositorio. Así, la base de supositorio que se use en particular en conjunción con una droga en particular debe elegirse tomando en consideración las propiedades físicas de la droga. Por ejemplo, las drogas liposolubles no se separarán fácilmente para así pasar al fluido rectal, pero las drogas que sean tan sólo ligeramente solubles en la base lipídica se separarán fácilmente para pasar al fluido rectal.

40

45

Entre los distintos factores que afectan al tiempo de disolución (o a la tasa de liberación) de las drogas están el área superficial de la sustancia farmacológica presentada al medio solvente de disolución, el pH de la solución, la solubilidad de la sustancia en el medio solvente específico y las fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de los materiales disueltos en el medio solvente. Generalmente, los factores que afectan a la absorción de drogas desde supositorios administrados rectalmente incluyen al vehículo del supositorio, al pH del sitio de absorción, al pKa de la droga, al grado de ionización y a la solubilidad en lípidos.

50

La base de supositorio que se elija deberá ser compatible con el activo. Además, la base de supositorio es preferiblemente atóxica y no irritativa para las membranas mucosas, se funde o se disuelve en los fluidos rectales, y es estable durante el almacenamiento.

55

En ciertas formas posológicas farmacéuticas preferidas, la base de supositorio comprenda una cera de ácido graso seleccionada de entre los miembros del grupo que consta de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos naturales saturados con una longitud de cadena de C_{12} - C_{18} .

60

Al preparar los supositorios pueden usarse otros excipientes. Por ejemplo, puede usarse una cera para hacer la forma correcta para administración por la ruta rectal. Este sistema puede también usarse sin cera, pero con la adición de diluyente introducido en una cápsula de gelatina para administración tanto rectal como oral.

Los ejemplos de adecuados mono-, di- y triglicéridos comercialmente disponibles incluyen a los miembros del grupo que consta de ácidos grasos naturales saturados con una cadena de 12-18 átomos de carbono que se venden con el

nombre comercial de Novata TM (los tipos AB, AB, B, BC, BD, BBC, E, BCF, C, D y 299) y son fabricados por Henkel y Witepsol TM (los tipos H5, H12, H15, H175, H185, H19, H32, H35, H39, H42, W25, W31, W35, W45, S55, S58, E75, E76 y E85), que son fabricados por Dynamit Nobel.

5 Otras bases de supositorio farmacéuticamente aceptables pueden usarse en sustitución de la totalidad o de parte de los mono-, di- y triglicéridos anteriormente mencionados. La cantidad de base en el supositorio viene determinada por el tamaño (es decir, por el peso real) de la forma posológica, la cantidad de base (como p. ej. alginato) y la droga que se use. Generalmente, la cantidad de base de supositorio es de un 20 por ciento a un 90 por ciento en peso del peso total del supositorio. Preferiblemente, la cantidad de base de supositorio en el supositorio es de un 65 por ciento a un 80 por ciento en peso del peso total del supositorio.

15 La oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona de menos de 25 ppm puede ser usada como sustituta de la oxycodona clorhidrato en todo producto comercial existente tal como p. ej. los llamados Tylox®, Roxilox®, Roxicet®, Percocet®, Oxycet®, Percodan®, Roxycodone®, OxyContin® y OxyIR®. Tales formulaciones están enumeradas en el PDR (PDR = Vademécum de los Médicos de EE.UU.), 58ª Edición (2004), y en el Libro Naranja de la FDA.

20 Los ejemplos siguientes ilustran varios aspectos de la presente invención. Dichos ejemplos no deben interpretarse como ejemplos que limiten las reivindicaciones en modo alguno.

Ejemplo de referencia 1

25 En el Ejemplo de referencia 1, 37,7 g de oxycodona HCl (35,4 g de base seca, aprox. 500 ppm de 14-hidroxicodeinona) fueron puestos en una botella de reacción de Parr de 500 ml y combinados con 0,55 g de catalizador de un 5% de Pd/C, humedecido con agua al 50% (Johnson Matthey tipo 87L) y 182,2 g de isopropanol al 61,9% en peso en agua. La mezcla fue puesta bajo una atmósfera inerte y calentada con sacudimiento hasta una temperatura de 45 - 50°C. Tras la disolución de todo el material de partida, se le dio salida a la presión reinante en la botella a la atmósfera y se aplicó presión de hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)) por espacio de 4 horas. Al final de la hidrogenación, se le dio salida al hidrógeno y se dejó que la solución se enfriase hasta la temperatura ambiente.

30 Al día siguiente la mezcla fue calentada hasta 75°C para disolver los sólidos cristalizados y luego fue filtrada por aspiración a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm al interior de un matraz cilíndrico de 1 l con camisa exterior (equipado con un condensador, una atmósfera de nitrógeno, un agitador mecánico, un termopar tipo K y un recirculador refrigerado programable). La botella de Parr fue enjuagada con agua desionizada (11,7 g), que fue añadida al matraz de 1 l a través del filtro. Se añadió isopropanol (334,7 g) al matraz, y la mezcla fue recalentada con agitación hasta 75°C y fue mantenida a esta temperatura para así disolver cualesquiera sólidos cristalizados. La solución fue enfriada con agitación hasta una temperatura de 0-10°C a lo largo de 8 horas (rampa lineal) y fue mantenida a la temperatura de 0-10°C por espacio de 20 horas. El sólido cristalizado fue entonces recogido mediante filtración por aspiración y lavado con 107 g de mezcla de isopropanol/agua 95:5 (en peso) fría.

40 Para retirar el isopropanol del producto, el material mojado con solvente fue transferido a una cubeta de secado y puesto en un desecador al vacío con un recipiente abierto de agua desionizada. El sólido fue mantenido de esta manera, bajo vacío, durante la noche. El material fue luego secado bajo vacío a 60°C.

45 El análisis del material secado usando el método de determinación del bajo nivel de 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo de referencia 4 dio un resultado de 6 ppm de 14-hidroxicodeinona.

50 El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 dio un resultado de < 5 ppm de codeinona y 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

Ejemplo de referencia 2

55 En el Ejemplo de referencia 2, 35,0 g de oxycodona HCl (33,3 g de base seca, aprox. 4.000 ppm de 14-hidroxicodeinona) fueron puestos en una botella de reacción de Parr de 500 ml y combinados con 0,49 g de catalizador de un 5% de Pd/C, humedecido con agua al 50% (Johnson Matthey tipo 87L) y 159,9 g de isopropanol al 62,3% en agua. La mezcla fue puesta bajo una atmósfera inerte y fue luego calentada con sacudimiento hasta una temperatura de 45 - 50°C. Tras la disolución del material de partida, se le dio salida a la atmósfera a la presión reinante en la botella y se aplicó presión de hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)). Tras 5,25 horas de sacudimiento, se le dio salida al hidrógeno y se dejó que la solución se enfriase hasta la temperatura ambiente. La mezcla fue recalentada al día siguiente y se continuó la hidrogenación por espacio de 4,75 horas.

60 La mezcla fue calentada hasta 75°C y fue luego filtrada por aspiración a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm al interior de un matraz cilíndrico de 1 l con camisa exterior (equipado con una cabeza de destilación, una atmósfera de

nitrógeno, un agitador mecánico, un termopar tipo K y un recirculador refrigerado programable). La botella de Parr fue enjuagada con agua desionizada (11,7 g), que fue añadida al matraz de 1 l a través del filtro.

5 Fue añadido isopropanol (295,6 g) al matraz, y la mezcla fue calentada hasta la ebullición (hasta aproximadamente 81°C). Para eliminar el agua e incrementar la producción, el azeótropo de isopropanol/agua fue destilado desde el matraz hasta haber sido recogidos 305,7 g. Fue añadido isopropanol sin usar (305,6 g), y la cabeza de destilación fue retirada y sustituida por un condensador.

10 La mezcla fue enfriada con agitación desde la ebullición hasta una temperatura de 0 - 10°C a lo largo de 8 horas (rampa lineal) y fue mantenida a la temperatura de 0-10°C por espacio de 24 horas. El sólido cristalizado fue luego recogido mediante filtración por aspiración y lavado con 107 g de mezcla de isopropanol/agua 95:5 fría. El material fue secado como se ha descrito en el Ejemplo de referencia 1.

15 El análisis del material secado usando el método de determinación del bajo nivel de 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo de referencia 4 dio un resultado de < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 dio un resultado de < 5 ppm de codeinona y < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

20 **Ejemplo de referencia 3**

25 En el Ejemplo 3, fueron combinados en una botella sacudidora de Parr de 500 ml 27,83 g de base libre de oxicodona, humedecida con agua (24,57 g de base seca, 0,0779 moles, aprox. 3.000 ppm de 14-hidroxicodeinona), 39,8 g de agua desionizada, 81,9 g de isopropanol, 0,49 g de catalizador de un 5% de Pd/C, humedecido con agua al 50% (Johnson Matthey tipo 87L) y HCl concentrado (11,3 g, 0,117 moles, 1,50 equivalentes sobre la base del HCl al 37,7%).

30 La mezcla se puso bajo una atmósfera inerte y se calentó hasta 75°C con sacudimiento. Se le dio salida a la presión reinante en la botella, y el sistema fue presionizado con hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)). La solución fue mantenida en estas condiciones por espacio de 21,7 horas. El análisis por HPLC puso de manifiesto que la relación del área del pico de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona al área del pico de oxicodona se había visto reducida del 0,29% al 0,04% durante este periodo de tiempo.

35 Se le dio salida a la presión de hidrógeno y se puso el sistema bajo una atmósfera inerte. A fin de impedir la adicional deshidratación de toda 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona residual, el pH de la solución fue ajustado para así pasar de ser de 0,5 a ser de 1,8 con 20,7 g de isopropanol saturado con NaOH (estaba también presente algo de hidróxido sódico sólido).

40 La solución fue recalentada hasta 75°C y fue luego filtrada a presión a través de un filtro de membrana de PTFE de 0,2 µm alojado en un portafiltro de acero inoxidable de 47 mm con termocontrol al interior de un reactor cilíndrico de 500 ml con camisa exterior (condensador, N₂, agitador mecánico, recirculador refrigerado programable). La botella de Parr fue enjuagada con 8,6 g de agua desionizada, que fue añadida al matraz a través del filtro.

45 Fue añadido a la solución en el matraz isopropanol (222,5 g), y la lechada resultante fue calentada hasta aproximadamente 75°C para disolver de nuevo los sólidos. Tras haber sido alcanzada la temperatura deseada, la solución fue mantenida a dicha temperatura por espacio de dos horas (para simular los típicos tiempos de procesamiento). Tras este periodo de mantenimiento a dicha temperatura, no se detectó 14-hidroxicodeinona en una muestra de la mezcla de cristalización.

50 El circulator fue ajustado para efectuar un enfriamiento de 80°C a 0°C a lo largo de 8 horas. Aproximadamente 24 horas tras haberse iniciado el programa de enfriamiento, los sólidos fueron recogidos mediante filtración por aspiración y lavados tres veces con isopropanol/agua 95:5 (232,8 g en total). El material fue secado como se ha descrito en el Ejemplo de referencia 1.

55 El análisis del material secado usando el método de determinación del bajo nivel de 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo de referencia 4 dio un resultado de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 dio un resultado de < 5 ppm de codeinona y 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

60 **Ejemplo de referencia 4**

Análisis de muestras para determinar el nivel de 14-hidroxicodeinona.

5 Los productos de los Ejemplos de referencia 1 y 2 y del ejemplo 3 fueron analizados para determinar el nivel de 14-hidroxicodeinona por debajo del nivel de 100 partes por millón (ppm) por un método de HPLC en el que se usa una columna Waters Atlantis de 5 μm dC18,3 x 250 mm mantenida a 50°C y elución isocrática usando tampón de carbonato amónico 17mM y metanol (60:40), pH 9,35. La cuantificación se logró midiendo la respuesta del área de pico con detección UV a 220 nm usando patrón externo. Este método utilizaba fase móvil con componentes volátiles que son compatibles con el análisis por cromatografía de líquidos/espectrometría de masas.

Los reactivos que se usaron fueron los que se indican a continuación:

- 10 1. Carbonato amónico, reactivo de calidad analítica (Aldrich);
2. Agua, calidad para HPLC;
3. Metanol, calidad para HPLC;
4. Ácido acético, calidad de reactivo (Ácido Acético Glacial de J. T. Baker);
5. Hidróxido amónico, calidad de reactivo;
- 15 6. Ácido fosfórico, aproximadamente al 85%, reactivo de la A.C.S. (A.C.S. = Asociación Química Americana);
7. Material de referencia de 14-hidroxicodeinona de la Albany Molecular Research, Inc.

El equipo que se usó fue el siguiente:

20 A. Sistema de HPLC

1. Sistema de HPLC capaz de suministrar 0,4 ml/minuto de fase móvil (Waters Alliance);
2. Detector de luz UV/visible ajustado para supervisar el eluyente a 220 nm (Waters 2487 UV/Vis);
3. Automuestreador capaz de inyectar 6 μl ;
4. Integrador o adecuado sistema de registro de datos (sistema cromatográfico Waters Millennium 32);
- 25 5. Columna Waters Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 μm ;
6. Calentador de columna capaz de mantener una temperatura constante de 40°C;
7. Desgasificador de vacío en línea.

30 B. Equipo para la Preparación de la Fase Móvil

1. Medidor del pH, preferiblemente con compensación de temperatura automática (ATC);
2. Baño ultrasónico, modelo 5200, Branson;
3. Filtros de membrana de 0,45 μm para solvente acuoso, Whatman o Millipore, acetato de celulosa o nilón.

35 Soluciones

Carbonato amónico 17mM, pH 9,35

40 Se pesaron y se pusieron en una probeta de 1 l 1,6 \pm 0,1 g de carbonato amónico. Se añadieron a la probeta 1.000 ml de agua y se efectuó agitación con un agitador magnético hasta haber quedado disuelto el carbonato amónico. El pH se ajustó a 9,35 - 9,40 con hidróxido amónico.

B. Fase Móvil

45 400 ml de metanol de calidad para HPLC fueron mezclados con 600 ml de carbonato amónico 17mM, pH 9,35-9,40, preparado como se ha indicado anteriormente. La mezcla fue filtrada a través de filtros de membrana para solventes y fue luego desgasificada usando un desgasificador al vacío en línea en el sistema de HPLC.

50 C. Solución de ácido fosfórico al 0,85%

10,0 ml de H_3PO_4 al 85% fueron pipetados al interior de un matraz volumétrico de 1 litro y diluidos a volumen con agua y mezclados a fondo.

55 D. Soluciones Patrón de Referencia de Trabajo de 14-Hidroxicodeinona

Se preparó una solución patrón concentrada de 14-hidroxicodeinona pesando 25 \pm 2 mg de material de referencia de 14-hidroxicodeinona y transfiriéndolos a un matraz volumétrico de 250 ml. Aproximadamente 100 ml de solución de H_3PO_4 al 85% fueron añadidos al matraz y sonicados por espacio de aproximadamente 2 minutos o hasta haber quedado disueltos. La solución fue diluida a volumen con solución de H_3PO_4 al 85% y mezclada a fondo. Ésta fue la solución patrón concentrada de 14-hidroxicodeinona.

Se preparó para la determinación de la idoneidad del sistema una solución de trabajo de la solución patrón con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona pipetando 5,0 ml de la solución patrón concentrada de 14-hidroxicodeinona al interior de un matraz volumétrico de 100 ml, diluyendo la solución a volumen con agua y mezclando a fondo.

Se preparó para la determinación de la sensibilidad una solución de trabajo de la solución patrón con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona pipetando 5,0 ml de solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona al interior de un matraz volumétrico de 50 ml, diluyendo la solución a volumen con agua y mezclando a fondo.

Se preparó una solución patrón concentrada de hidrocodona pesando 25 ± 2 mg de material de referencia de hidrocodona y transfiriéndolos al interior de un matraz volumétrico de 250 ml. Aproximadamente 100 ml de solución de H_3PO_4 al 0,85% fueron añadidos al matraz y sonicados por espacio de aproximadamente 2 minutos o hasta haber quedado disueltos. La solución fue diluida a volumen con solución de H_3PO_4 al 0,85% y mezclada a fondo.

E. Solución Patrón de Referencia de Trabajo de Hidrocodona

Se preparó una Solución Patrón Concentrada de Hidrocodona pesando 25 ± 2 mg de material de referencia de hidrocodona y transfiriéndolos al interior de un matraz volumétrico de 250 ml. Aproximadamente 100 ml de solución de H_3PO_4 al 0,85% fueron añadidos al matraz y sonicados por espacio de aproximadamente 2 minutos o bien hasta haber quedado disueltos. La solución fue diluida a volumen con solución de H_3PO_4 al 0,85% y mezclada a fondo.

F. Soluciones de muestra

Se preparó una solución de muestra pesando aproximadamente 250 mg de muestra de ingrediente farmacéutico activo de oxycodona y transfiriéndolos al interior de un vial de centelleo. Se pipetaron 5,0 ml de agua al interior del vial para disolver la muestra. El vial fue cerrado herméticamente y sonicado por espacio de aproximadamente 5 minutos o bien hasta haber quedado disuelta la muestra. Luego se procedió a sacudir y mezclar a fondo el contenido.

G. Solución de Mezcla para el Ensayo de la Resolución (RTM)

A partir de las respectivas soluciones patrón concentradas se preparó una solución que contenía dos componentes, a saber: 14-hidroxicodeinona e hidrocodona.

Se preparó la Mezcla para el Ensayo de la Resolución (RTM) pipetando por separado 10,0 ml tanto de la solución patrón concentrada de hidrocodona anteriormente indicada como de la 14-hidroxicodeinona anteriormente indicada al interior del mismo matraz volumétrico de 100 ml y diluyéndolas a volumen con una suficiente cantidad de agua y mezclándolas a fondo.

H. Condiciones de HPLC

Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

Columna:	Waters, Atlantis dC 18,3 x 250 mm, 5 μ m
Temperatura de la columna:	50°C
Longitud de onda del detector:	220 nm
Volumen de inyección:	6 μ l
Cuantificación:	Área del pico de 14-hidroxicodeinona
Fase Móvil:	Carbonato amónico 17mM, pH 9,35 - 9,40 : metanol (60:40)
Caudal:	0,4 ml/minuto
Tiempo de pasada:	70 minutos para las muestras y 40 minutos para las soluciones patrón y de RTM

I. Ensayo con la Mezcla para el Ensayo de la Resolución (RTM)

Antes de llevar a cabo el ensayo de la idoneidad del sistema, fue equilibrada una nueva columna durante la noche (al menos por espacio de 12 horas) bombeando fase móvil a través de la misma a razón de 0,4 ml/min. Tras haber sido equilibrada la nueva columna, fueron inyectados al interior del sistema equilibrado 6 μ l de solución de RTM para asegurar que los dos picos de los componentes eluidos no interfiriesen entre sí. Se muestra en la Figura 3 una típica separación de la solución de ensayo de la idoneidad del sistema.

J. Ensayo de la Idoneidad del Sistema

Se llevó a cabo un ensayo de la idoneidad del sistema inyectando la solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona en el sistema y llevando a cabo el ensayo de la idoneidad del sistema como se describe en la USP <621> haciendo seis distintas pasadas de inyecciones de 6 μ l. Los resultados del ensayo de la idoneidad del sistema satisfacen los criterios siguientes que se enumeran en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Ensayo N°	Ensayo de la Idoneidad del Sistema	Especificación
1	RSD de las áreas de pico para 14-hidroxicodeinona (1)	RSD ≤ 3,0%
2	RSD del tiempo de retención para 14-hidroxicodeinona (1)	RSD ≤ 2,0%
3	Eficiencia de la Columna (Platos Teóricos de 14-hidroxicodeinona) (1)	N ≥ 2000
4	Resolución entre 14-Hidroxicodeinona e Hidrocodona (2)	R ≥ 1,5
5	Relación de señal a ruido (3)	S/N ≥ 10

Nota: (1) se usó la solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona para los Ensayos Núms. 1 a 3.
(2) se usó la RTM para el Ensayo N° 4.
(3) se usó la solución patrón de trabajo con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona para el Ensayo N° 5.

(RSD = Desviación Estándar Relativa)

- 5 Antes de iniciar el experimento fueron inyectados 6 µl de agua para asegurar que no hubiese picos interferentes coeluidos con el pico para la 14-hidroxicodeinona. Entonces fue llevado a cabo el procedimiento siguiente.
- 5 La solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona fue inyectada seis veces en distintas pasadas, y el sistema fue comprobado para verificar que satisficiera las especificaciones para el ensayo de la idoneidad del sistema que se han enumerado para los Ensayos Núms. 1, 2 y 3 en la anterior Tabla 1.
- 10 La solución de RTM fue inyectada y pasada una vez por el sistema de HPLC para confirmar que el sistema satisficiera la especificación para el ensayo de la idoneidad del sistema que se indica para el Ensayo N° 4 en la anterior Tabla 1.
- 15 La solución patrón de trabajo con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona fue inyectada y pasada una vez por el sistema de HPLC para confirmar que el sistema tuviera una relación de señal a ruido S/N de más de 10 o igual a 10, como se indica en la especificación para el Ensayo N° 5 en la anterior Tabla 1.
- Tras haber el sistema superado todos los ensayos anteriormente indicados, se ejecutó el siguiente procedimiento de HPLC.
- 20 La solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona y la solución patrón de trabajo con 10 ppm de 14-hidroxicodeinona fueron inyectadas cada una por separado. Ambas soluciones patrón de trabajo fueron usadas para cuantificar las muestras. Se enumeran en la siguiente Tabla 2 los parámetros de ajuste y de integración.

Tabla 2

Ajuste de la Integración	Parámetros
Área mínima	0
Altura mínima	0
Umbral	2
Anchura de pico	90,00
Inhibir integración: de los 0,01 a los 20 minutos	Elimina el frente de solvente

- 25 Se muestran en la Figura 4 y en la Figura 5 respectivamente típicos cromatogramas de HPLC para la solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona y la solución de muestra de ingrediente farmacéutico activo de oxicodona. Se indican en la siguiente Tabla 3 los tiempos de retención de la 14-hidroxicodeinona y otras sustancias relacionadas con la misma.

Tabla 3

ID pico	Tiempo de Retención Relativo Referido a la Oxicodona (RRT)
Oxicodona-N-Óxido (ONO)	0,16
Noroxicodona	0,31
Oximorfona	0,45
7,8-Dihidro-8,14-dihidroxicodeinona (DDC)	0,58
14-Hidroxicodeina	0,73
14-hidroxicodeinona	0,79
6-α-Oxicodol	0,96
Hidrocodona	0,95
Oxicodona	1,0
Tebaína	1,89

- 30 Fueron llevados a cabo los cálculos siguientes usando los resultados obtenidos anteriormente indicados. Usando el software Millennium®, los parámetros fueron introducidos como se indica a continuación:

En el juego de muestras, las concentraciones patrón para ambos patrones de trabajo (10 y 100 ppm) fueron calculadas de la manera siguiente:

$$5 \quad \text{Conc. patr. 100 ppm} = \frac{W_{std} \text{ corregido para pureza}}{250} \times 0.05$$

$$10 \quad \text{Conc. patr. 10 ppm} = \frac{W_{std} \text{ corregido para pureza}}{250} \times 0.005$$

15 donde W_{std} es el peso de patrón.

Se introdujeron también los parámetros siguientes:

Peso de la muestra = peso de la muestra en mg

Dilución = 5 ml (dilución de la muestra)

Indicación de la etiqueta = 0,0001 (para convertir los resultados en ppm).

20

La cantidad de 14-hidroxicodeinona (expresada de manera abreviada con las siglas OHC) en la muestra de oxicodona en ppm puede determinarse automáticamente a partir de una curva de calibración lineal usando los dos patrones (de 100 ppm y de 10 ppm) y la ecuación que se usa en el cálculo siguiente.

25

$$\text{ppm de 14OHC} = \frac{A_{sam} - Y_{intercept}}{Pendiente} \times \frac{D}{W_{sam}} \times 1000000$$

30 donde:

A_{sam} = área del pico de la 14OHC

$Y_{intercept}$ = intersección con el eje Y de una línea de regresión lineal usando los dos patrones

Pendiente = pendiente de una línea de regresión lineal usando los dos patrones

D = 5,0 (factor de dilución de la muestra)

35

W_{sam} = peso de la muestra en mg

1000000 = factor de conversión para convertir el resultado en ppm

Ejemplo de referencia 5

40

3,0 g de sal clorhídrica de oxicodona que contenía 154 ppm de 14-hidroxicodeinona fueron disueltos en 20 ml de agua para así obtener una solución clara en una botella de reacción de Parr de 250 ml. Fueron añadidos a la solución 0,05 g de catalizador de Pd al 5%/C, humedecido con agua al 50% (Johnson Matthey tipo 87L), y 1 ml de ácido fórmico al 88%. La mezcla fue puesta bajo atmósfera inerte sin aportación de hidrógeno y fue entonces calentada hasta una temperatura de 45°C - 50°C. Tras 2 horas de sacudimiento, se tomó una muestra para verificar la desaparición de la 14-hidroxicodeinona. La muestra no presentaba 14-hidroxicodeinona por el método de HPLC que se ha descrito en el anterior Ejemplo de referencia 4.

45

La solución fue luego filtrada por aspiración a través de una membrana de PTFE de 0,2 micras para eliminar el catalizador. De aproximadamente 18 ml de solución de filtrado se sacó una parte alícuota de 2 ml. A esta solución le fueron añadidos 2,0 ml de alcohol isopropílico para así obtener una solución clara, siendo a continuación añadidos 4,0 ml de acetato de etilo. La solución fue agitada, enfriada y mantenida a una temperatura de 0-5°C por espacio de 20 horas para así formar cristales de oxicodona clorhidrato. El sólido cristalino fue aislado mediante filtración por aspiración. El sólido húmedo fue secado en un horno a 50°C y a una presión de 10 mm Hg. El sólido secado pesaba 0,12 g.

50

El análisis realizado usando el método de HPLC del anterior Ejemplo de referencia 4 indicó que en la composición de sal clorhidrato de oxicodona estaban presentes aproximadamente 11 ppm de 14-hidroxicodeinona. En otra parte alícuota de 2 ml de la solución de filtrado fueron añadidos a la solución concentrada de oxicodona clorhidrato 16-18 ml de alcohol isopropílico, efectuándose a continuación cristalización y secado. El procedimiento produjo una sal clorhidrato de oxicodona que contenía aproximadamente 6,8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

60

Ejemplo de referencia 6

Análisis de la Muestra para Determinar la 14-Hidroxicodeinona y la Codeinona

Los productos de los Ejemplos de referencia 1 y 2 y del Ejemplo 3 fueron analizados por el siguiente método alternativo para determinar la cantidad de codeinona y 14-hidroxicodeinona presente. Este método usa una columna Waters Symmetry C₁₈ mantenida a 40°C con elución isocrática usando una fase móvil de tampón de fosfato sódico, dodecilsulfato sódico (SDS), acetonitrilo (ACN) y metanol (MeOH).

Los reactivos que se usaron fueron los siguientes:

1. Agua, calidad para HPLC o equivalente;
2. Ácido fosfórico, al 85%, calidad de reactivo para HPLC o equivalente;
3. Fosfato sódico monobásico, monohidrato, calidad enzimática o equivalente;
4. Dodecilsulfato sódico (al 99%+), ultrapuro, Fluka o equivalente;
5. Acetonitrilo, calidad para HPLC o equivalente;
6. Metanol, calidad para HPLC o equivalente;
7. Hidróxido sódico, calidad de reactivo de la ACS o equivalente;
8. Oxiconona HCl con baja ABUG para ser usada como parte de la matriz en la preparación patrón;
9. Material de referencia de codeinona de Rhodes Technologies o equivalente;
10. Material de referencia de 14-hidroxicodeinona de Albany Molecular Research o equivalente

El equipo que se usó fue el siguiente:

A. Sistema de HPLC

Para este análisis se usó un sistema de HPLC con un detector de doble longitud de onda que era capaz de operar bajo condiciones isocráticas a razón de un caudal de 0,7 ml por minuto con detección UV a 220 nm, y con una temperatura de columna de 40°C.

B. Sistema de Filtración de la Fase Móvil

Para este análisis se usó un aparato de filtración al vacío para HPLC con un filtro de membrana de nilón (de 0,45 µm).

Soluciones

I. Solución de Hidróxido Sódico al 50% (en peso/volumen)

50 g de pellets de hidróxido sódico fueron pesados y transferidos al interior de un matraz volumétrico de 100 ml. 60 ml de agua fueron entonces añadidos y sonificados hasta que los pellets hubieron quedado completamente disueltos. Los pellets fueron diluidos a volumen con agua y bien mezclados. (Puede también usarse una solución de NaOH al 50% en peso/volumen disponible comercialmente).

II. Solución de Ácido Fosfórico (H₃PO₄ aproximadamente al 8,5)

10 ml de ácido fosfórico concentrado (al 85%) fueron transferidos al interior de un matraz volumétrico de 100 ml que contenía aproximadamente 50 ml de agua. El volumen fue diluido con agua y luego mezclado.

III. Solución de Ácido Fosfórico II (H₃PO₄ aproximadamente al 0,85%)

10 ml de ácido fosfórico al 85% fueron pipetados al interior de un matraz volumétrico de 1000 ml, diluidos a volumen con agua y bien mezclados. Éste fue el diluyente para la preparación de muestra y patrón.

IV. Fase Móvil

3,45 g ± 0,1 g de monohidrato monobásico de fosfato sódico fueron pesados y transferidos al interior de un matraz de 1 l. Se añadieron 1000 ml de agua y luego se efectuó agitación con un agitador magnético hasta haber quedado disuelta la mezcla. 5,41 g ± 0,1 g de dodecilsulfato sódico fueron añadidos y mezclados a fondo hasta haber quedado disueltos. Esta solución fue filtrada usando filtración al vacío con un filtro de membrana de nilón de 0,45 µm. El pH de esta solución fue ajustado con solución de NaOH al 50% a un pH final de 7,50 ± 0,05.

722,5 ml de la solución anteriormente indicada fueron entonces mezclados con 157,5 ml de acetonitrilo, y luego se añadieron a la solución y se mezclaron a fondo 120 ml de metanol. El pH final fue ajustado a 7,80 ± 0,01 con solución de ácido fosfórico aproximadamente al 8,5%. La fase móvil fue sonicada por espacio de aproximadamente 5 minutos para eliminar el aire disuelto.

I. Preparación de Solución Patrón Calculada con Respecto a las Muestras Secadas

A. Solución Concentrada I de Codeinona/14-Hidroxicodeinona

25 ± 1 mg tanto del material de referencia de codeinona como del material de referencia de 14-hidroxicodeinona fueron pesados y transferidos al interior de un matraz volumétrico de 100 ml, diluidos a volumen y disueltos con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85%.

5 **II. Patrón Concentrado II de 100 ppm**

1 ml de solución concentrada I fue pipetado al interior de un matraz volumétrico de 50 ml, diluido a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% y luego mezclados.

10 **III. Patrón de trabajo III de 10 ppm**

500 ± 5 mg de material de baja ABUK de Oxidodona fueron pesados y transferidos al interior de un matraz volumétrico de 10 ml. 1 ml de patrón concentrado II fue pipetado y diluido a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% y mezclado.

15

IV. Solución de oxidodona no adicionada

500 ± 5 mg de material de baja ABUK de Oxidodona fueron pesados y transferidos al interior de un matraz volumétrico de 10 ml, diluidos a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% y mezclados. (Esta solución fue usada para calcular el contenido residual tanto de codeinona como de 14-hidroxicodeinona en el patrón de trabajo).

20

E. Mezcla para el Ensayo de la Resolución (RTM)

Fue pipetado al interior de un matraz volumétrico de 50 ml 1,0 ml de la solución concentrada I de Codeinona/14-Hidroxicodeinona. Usando una micropipeta, fueron transferidos y diluidos a volumen con solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% 100 µl de la solución de Oxidodona no adicionada. La concentración de Codeinona, 14-Hidroxicodeinona y Oxidodona era de aproximadamente 100 ppm.

25

F. Preparaciones de las Muestras

30

I. Solución de Muestra de Oxidodona HCl de 50 mg/ml

500 ± 5 mg de Oxidodona HCl fueron pesados por duplicado y transferidos al interior de matraces volumétricos independientes de 10 ml para cada uno de los Ejemplos 1, 2 y 3. La Oxidodona HCl fue entonces diluida a volumen con la solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85% y sometida a agitación vorticial para así disolver la muestra. Fue transferida a un vial de HPLC para inyección una cantidad suficiente de esta muestra.

35

G. Condiciones de HPLC

40 Las condiciones de HPLC fueron ajustadas de la manera siguiente:

Tabla 4. Condiciones de HPLC

Parámetro	Condición
Columna de HPLC	Symmetry C ₁₈ , 3,0 x 150 mm, tamaño de partículas 3,5 µm
Fase Móvil	Fosfato 18mM/SDS 13mM pH = 7,50 : ACN : MeOH (72,25 : 15,75 : 12,0) pH = 7,80 ± 0,01
Caudal*	0,7 ml/min.
Temperatura Columna	40°C
Detección	a 220 nm
Volumen Inyección	5 µl
Tiempo de Pasada	50 minutos
* El parámetro puede ajustarse para alcanzar los tiempos de retención.	

H. Idoneidad del Sistema

45 Se hizo una inyección (5 µl) de una solución testigo (solución II de ácido fosfórico aproximadamente al 0,85%), efectuándose a continuación una inyección de la RTM para determinar si había picos interferentes en la solución testigo. Se hicieron 6 inyecciones del patrón de trabajo III. Entonces se sometieron a ensayo las inyecciones para la idoneidad del sistema para verificar que las mismas satisficiesen los criterios de idoneidad del sistema que se indican en la Tabla 2.

Tabla 5. Criterios de Idoneidad del Sistema

Parámetro	Criterios de Aceptación
Resolución entre Codeinona y 14-Hidroxicodeinona	NLT 8
Resolución entre 14-Hidroxicodeinona y Oxidodona	NLT 2
Factor de cola para Oxidodona	0,7-2,0
Tiempos de retención relativos para Codeinona referidos a la Oxidodona	aprox. 0,44
Tiempos de retención relativos para 14-Hidroxicodeinona referidos a la Oxidodona	aprox. 0,85
% de RSD de 6 inyecciones de idoneidad del sistema para Codeinona y 14-Hidroxicodeinona	NMT 20%

Los tiempos de retención previstos eran los siguientes:

Componentes	Tiempos de Retención Previstos
Codeinona	14 ± 2 min
14-Hidroxicodeinona	27 ± 4 min
Oxidodona	32 ± 6 min

5 **I. Procedimiento de Inyección**

Una vez que hubo sido equilibrada la columna, las soluciones patrón y de muestra fueron inyectadas según la siguiente secuencia de la Tabla 6:

Tabla 6

Testigo (diluyente)	1 inyección
Solución de resolución	1 inyección
Patrón de Trabajo III	6 inyecciones para RSD, las 2 últimas inyecciones para calibración
Testigo (diluyente)	2 inyecciones
Solución de oxidodona no adicionada	2 inyecciones
Muestra 1, Prep. N° 1	2 inyecciones
Patrón de Trabajo III	2 inyecciones
Muestra 1, Prep. N° 2	2 inyecciones
Muestra 2, Prep. N° 1	2 inyecciones
Muestra 2, Prep. N° 2	2 inyecciones
Patrón de trabajo III	2 inyecciones
Muestra 3, Prep. N° 1	2 inyecciones
Muestra 3, Prep. N° 2	2 inyecciones
Patrón de trabajo III	2 inyecciones

10 Los picos de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona fueron identificados usando los tiempos de retención relativos que se han expuesto anteriormente.

Cálculos

15 Fueron medidas y registradas las respuestas de los picos de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona. El contenido de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona fue calculado en ppm usando la ecuación siguiente:

$$20 \quad \text{ppm} = \frac{Rs \times Wstd}{Rstd \times Ws} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{1,000,000}{1}$$

$$25 \quad \text{ppm} = \frac{Rs \times Wstd \times 200}{Rstd \times Ws}$$

Donde:

ppm = Partes por millón de codeinona o 14-hidroxicodeinona en la oxidodona HCl

Rs = Respuesta de Codeinona o 14-Hidroxicodeinona en la Solución de Muestra

30 Rstd = Respuesta de Codeinona o 14-Hidroxicodeinona en la Solución Patrón menos la respuesta del patrón no adicionado

Wstd = Peso de la muestra, corregido para la pureza, mg

Ws = Peso de la muestra, mg

ES 2 566 363 T3

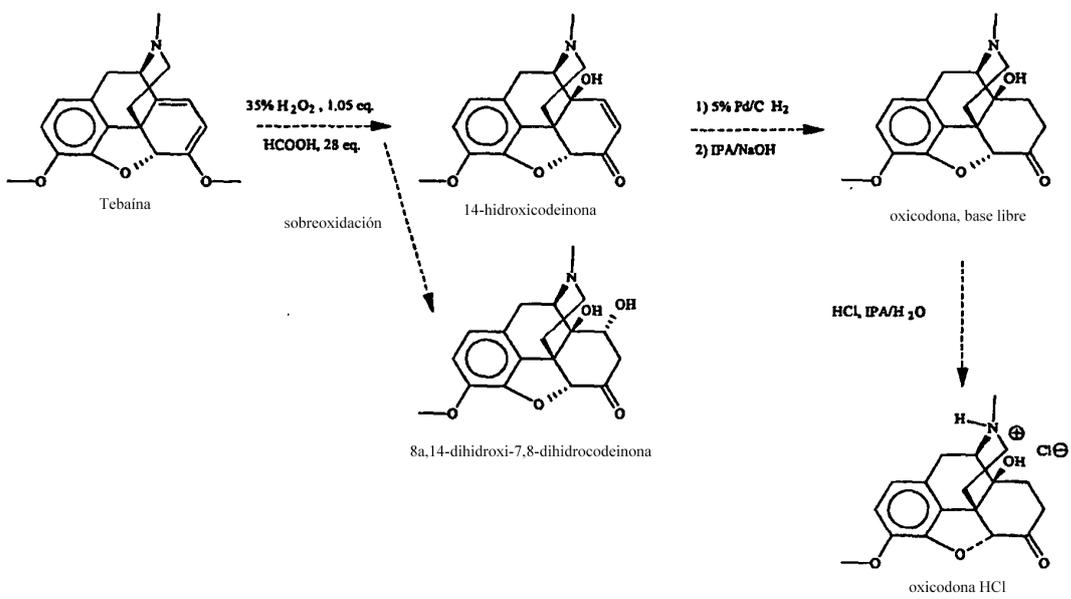
1000000 = Factor de conversión para ppm
% de codeinona/14-hidroxicodeinona = ppm / 10.000

- 5 Los resultados para el Ejemplo de referencia 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 fueron de < 5 ppm de codeinona y 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- Los resultados para el Ejemplo de referencia 2 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 fueron de < 5 ppm de codeinona y < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 10 Los resultados para el Ejemplo 3 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 fueron de < 5 ppm de codeinona y 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

REIVINDICACIONES

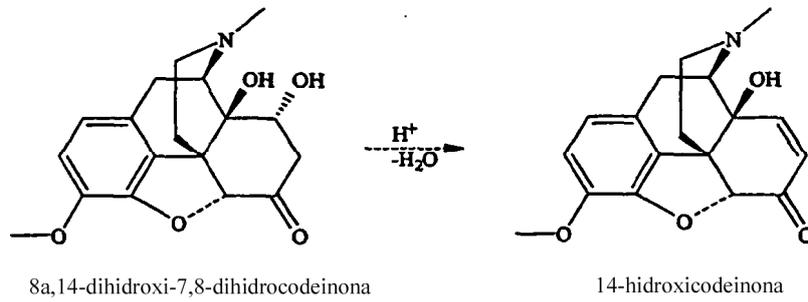
- 5 1. Un procedimiento para preparar una composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona en una cantidad de menos de 25 ppm según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, que comprende
hacer reaccionar en un solvente adecuado una composición de base de oxicodona que tiene una cantidad de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona con ácido clorhídrico en una cantidad mayor que 1,0 equivalente molar en comparación con la composición de base de oxicodona, con lo cual la 8,14-dihidroxi 7,8-dihidrocodeinona se deshidrata a 14-hidroxicodeinona, y bajo condiciones reductoras proporcionadas por un catalizador y un donante de hidrógeno, por lo que 14-hidroxicodeinona se convierte en oxicodona,
10 en el que el solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, un alcohol, un éter, una amida, N-metilpirrolidona, un ácido carboxílico, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.
15
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el solvente se selecciona del grupo que consiste en agua, un alcohol, un éter, N-metil-pirrolidona, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.
20
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el solvente se selecciona entre el grupo que consiste en agua, isopropanol, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, N-metilpirrolidona, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.
25
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el solvente se selecciona de entre el grupo que consiste en agua, isopropanol, metanol, etanol, y una mezcla apropiada de cualquiera de dos o más de los solventes mencionados anteriormente.
30
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el solvente es una combinación de isopropanol y agua.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona es 8a, 14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

FIGURA 1



Esquema de reacción del procedimiento usado para producir oxycodona HCl a partir de tebaína.

FIGURA 2



Deshidratación de 8a,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona

FIGURA 3

Típico Cromatograma de HPLC de la Solución de RTM

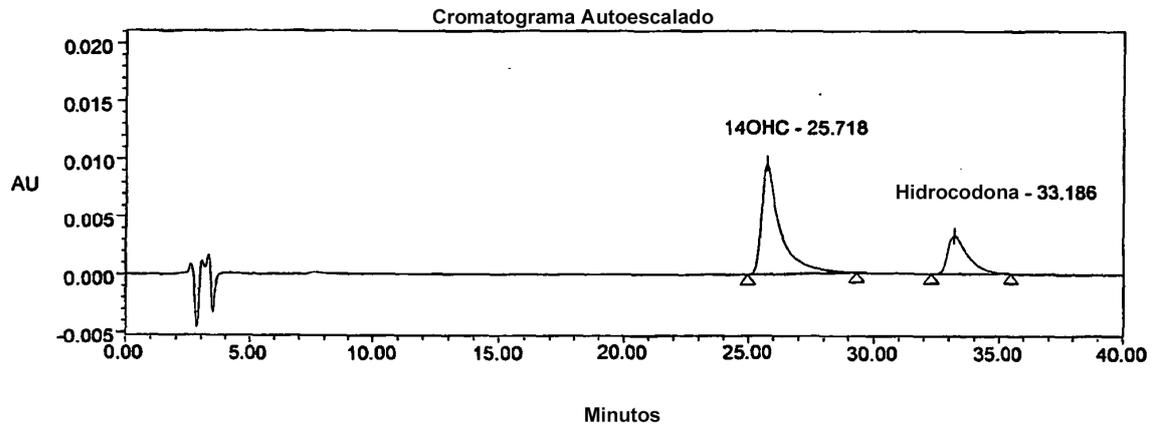


Figura 4

Típico Cromatograma de HPLC de la Solución Patrón de Trabajo con 100 ppm de 14OHC

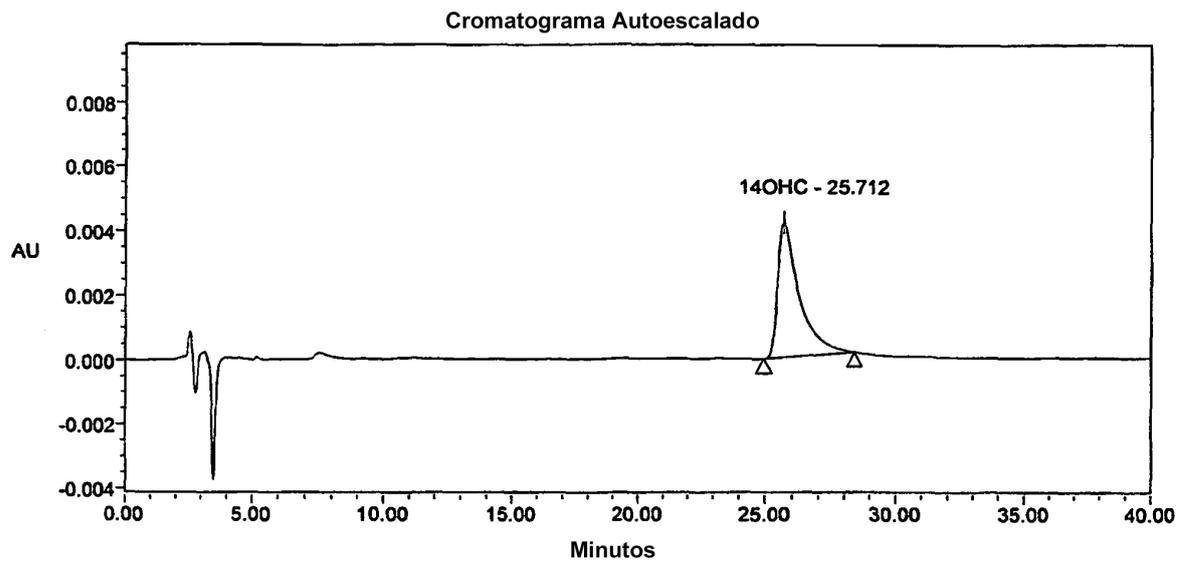


FIGURA 5

Típico Cromatograma de HPLC de la Solución de Muestra que contiene Ingrediente Farmacéutico Activo de Oxycodona

