

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 585 576**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2005 E 10011787 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016 EP 2319846**

54 Título: **Proceso para preparar oxycodona 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:  
**06.10.2016**

73 Titular/es:

**EURO-CELTIQUE S.A. (100.0%)**

**1, rue Jean Piret**

**2350 Luxembourg, LU**

72 Inventor/es:

**CHAPMAN, ROBERT;**

**RIDER, LONN S.;**

**HONG, QI;**

**KYLE, DONALD y**

**KUPPER, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**ES 2 585 576 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

Proceso para preparar oxycodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona

5 **Campo de la invención**

[0001] La presente invención se refiere a un proceso para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxycodona clorhidrato.

10 **Antecedentes de la invención**

[0002] La oxycodona es un analgésico opioide semi-sintético que ejerce un efecto agonista en receptores opioides saturables, específicos, en el CNS y otros tejidos. En el hombre, la oxycodona puede producir cualquiera de entre una variedad de efectos entre los que se incluye la analgesia.

15

[0003] Purdue Pharma L.P comercializa en la actualidad oxycodona de liberación sostenida en formas de dosificación que contienen 10, 20, 40 y 80 mg de oxycodona clorhidrato con el nombre comercial OxyContin®.

20

[0004] Las patentes U.S. n.º 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 da a conocer polimorfos de oxycodona clorhidrato y su preparación.

25

[0005] La tebaína, compuesto obtenido a partir de opio, aunque no tiene aplicación médica por sí misma, resulta útil como material de partida en esquemas de síntesis para la producción de oxycodona. En otros esquemas, como material de partida para la producción de oxycodona puede utilizarse codeína. La 14-hidroxicodeinona es el precursor inmediato con respecto a la oxycodona en estos esquemas.

25

[0006] En la patente U.S. n.º 3.894.026 y en la patente U.S. n.º 4.045.440 por ejemplo, se han publicado, métodos de producción de tebaína o derivados de opio 14-hidroxi-sustituídos.

30

[0007] La oxidación de codeína en codeinona, que es una etapa inicial en la síntesis de derivados del opio, se ha publicado en el documento EP 0889045, en la patente U.S. n.º 6.008.355 y en *J. Am. Chem. Soc.*, 1051, 73, 4001 (Findlay).

35

[0008] Se ha publicado la reacción de codeinona a 14-hidroxicodeinona en la patente U.S.

[0009] n.º 6.008.355 y en *Tetrahedron* 55, 1999 (Coop y Rice).

40

[0010] La metilación de codeinona a tebaína se ha publicado en *Heterocycles*, 1988, 49, 43-7 (Rice) y en el documento EP0889045.

45

[0011] La patente U.S. n.º 6.177.567 describe la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona a oxycodona por reducción con difenilsilano y Pd(Ph<sub>3</sub>P)/ZnCl<sub>2</sub> ó con hipofosfito sódico en combinación con un catalizador de Pd/C en ácido acético acuoso.

45

[0012] Krassnig et al. en "Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone" *Arch. Pharm.* (1996), 329(6), (325-326), describe la hidrogenación de una solución de 14-hidroxicodeinona en ácido acético glacial con un catalizador de Pd-C a 30 psi en las condiciones descritas.

50

[0013] Durante la oxidación de tebaína para proporcionar 14-hidroxicodeinona, se forman varios productos sobreoxidados incluyendo 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. En la producción de base libre de oxycodona a partir de la 14-hidroxicodeinona, la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se acarrea a lo largo del proceso. Durante la conversión de la base libre de oxycodona en oxycodona clorhidrato, la impureza experimenta una deshidratación catalizada por ácido y se convierte en 14-hidroxicodeinona. Así, en la composición de oxycodona clorhidrato final hay presencia de 14-hidroxicodeinona. El API (ingrediente farmacéutico activo) de oxycodona clorhidrato está disponible a partir de una variedad de fabricantes, tales como Johnson Matthey y Mallinckrodt. El API de oxycodona clorhidrato disponible comercialmente en la actualidad, y la oxycodona clorhidrato preparada con procedimientos conocidos, tienen un nivel de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm.

55

60

[0014] En la técnica hay una necesidad continuada de proporcionar una composición de oxycodona clorhidrato que contenga cantidades reducidas de 14-hidroxicodeinona en comparación con composiciones conocidas en la técnica.

**Objetivos y sumario de la invención**

- 5 [0015] La presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición de oxycodona clorhidrato la cual tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, que comprende hidrogenar una composición de oxycodona clorhidrato que tiene por lo menos 100 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, en un disolvente adecuado para producir una composición de oxycodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. El disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, un alcohol, un éter, una amida, N-metilpirrolidona, un ácido carboxílico, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados. El proceso comprende además recuperar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona a partir del disolvente, en donde la etapa de recuperación comprende cristalizar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona y filtrar la composición cristalizada del disolvente.
- 10 [0016] En ciertas realizaciones, la invención se refiere a dicho proceso para preparar la composición de oxycodona clorhidrato la cual tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, que comprende someter la composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm, a hidrogenación en un nivel tal que la cantidad de 14-hidroxicodeinona en la composición se reduce a una cantidad inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm, o inferior a 5 ppm.
- 15 [0017] En ciertas realizaciones que se dan a conocer en la presente, la composición de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm se puede hidrogenar posteriormente para reducir de forma adicional la cantidad de 14-hidroxicodeinona, por ejemplo, de 15 ppm a 10 ppm o menos.
- 20 [0018] En una realización, en la que el material de partida es una composición de oxycodona clorhidrato que comprende 14-hidroxicodeinona en una cantidad de 100 ppm o más, la composición final de oxycodona clorhidrato tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm, o inferior a 5 ppm. En ciertas realizaciones de la presente invención, el proceso para preparar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm comprende hidrogenar bajo reflujo el material de partida.
- 25 [0019] En ciertas realizaciones, el proceso para preparar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm comprende hidrogenar bajo reflujo la composición de partida de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona superior a 100 ppm en el disolvente adecuado durante un tiempo suficiente para producir una composición de oxycodona que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm, o inferior a 5 ppm; y recuperar la composición de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm por cristalización y extracción con respecto al disolvente por filtración.
- 30 [0020] 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 ó 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 35 [0021] La expresión “ppm”, según se usa en la presente, significa “partes por millón”. Cuando se utiliza para hacer referencia a 14-hidroxicodeinona, “ppm” significa partes por millón de 14-hidroxicodeinona en una muestra particular.
- 40 [0022] El término 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona incluye o bien 8 $\alpha$ ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona; o bien 8 $\beta$ ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona o bien puede incluir una mezcla de los dos compuestos.
- 45 [0023] La preparación de oxycodona clorhidrato puede ser, por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo (API) de oxycodona, tal como oxycodona clorhidrato U.S.P., sin combinar o combinado con otro u otros ingredientes. Por ejemplo, la preparación de oxycodona puede ser una forma de dosificación farmacéutica final, o una preparación intermedia para una forma de dosificación final, que se puede someter a prueba en relación con la presencia de 14-hidroxicodeinona y/o codeinona, por ejemplo con el fin de garantizar la calidad. Preferentemente, la preparación de oxycodona clorhidrato es un API de oxycodona clorhidrato y contiene por lo menos un 95% de oxycodona clorhidrato, por lo menos un 98% de oxycodona clorhidrato, por lo menos un 99% de oxycodona clorhidrato, o por lo menos un 99,9% de oxycodona clorhidrato.
- 50 [0024] El método de detección de la presencia de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxycodona se puede llevar a cabo de acuerdo con la Solicitud Provisional U.S. cedida en común, con n.º de serie 60/557.502, titulada “Methods For Detecting 14-Hydroxycodone” y presentada el 30 de marzo de 2004, y de acuerdo con la Solicitud Provisional U.S. titulada “Methods For Detecting 14-Hydroxycodone”, presentada el 31 de enero de 2005 (documentos, ambos, de prioridad con respecto a la WO 2005/098414).
- 55
- 60

**Breve descripción de los dibujos****[0025]**

- 5 La Figura 1 es un esquema de una reacción de tebaína a oxicodona clorhidrato, incluyendo la oxidación de 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.  
 La Figura 3 representa una separación de la solución de prueba de idoneidad del sistema del Ejemplo 4.  
 10 La Figura 4 representa un cromatograma de HPLC para la Solución Patrón de Trabajo de 100 ppm de 14-OHC del Ejemplo 4.  
 La Figura 5 representa un cromatograma de HPLC típico para la Solución de Muestra de API de Oxicodona del Ejemplo 4.

**Descripción detallada**

- 15 **[0026]** La presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato la cual tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, que comprende hidrogenar una composición de oxicodona clorhidrato que tiene por lo menos 100 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, en un disolvente adecuado para producir  
 20 una composición de oxicodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. El proceso comprende además recuperar la composición de oxicodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona a partir del disolvente, en donde la etapa de recuperación comprende cristalizar la composición de oxicodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona y filtrar la composición cristalizada del disolvente. el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, un alcohol, un éter, una amida, N-metilpirrolidona, un ácido carboxílico, y una  
 25 mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados.

**[0027]** En una realización, el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, un alcohol, un éter, N-metilpirrolidona, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados.

- 30 **[0028]** En otra realización, el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, isopropanol, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, N-metilpirrolidona, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados.

- 35 **[0029]** En otra realización, el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, isopropanol, metanol, etanol, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados.

**[0030]** En una realización particular, el disolvente es una combinación de isopropanol y agua.

- 40 **[0031]** En ciertas realizaciones, por lo menos una parte de la 14-hidroxicodeinona se obtiene a partir de 8 $\alpha$ , 14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

**Procesos para preparar oxicodona clorhidrato con menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona**

- 45 **[0032]** La invención se refiere a un proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm según se define en las reivindicaciones. En ciertas realizaciones, el proceso comprende hacer reaccionar la composición de oxicodona clorhidrato con una cantidad catalíticamente eficaz de un compuesto de metal de transición y un gas que comprende hidrógeno, a una temperatura y durante un periodo de tiempo suficientes para reducir el contenido de 14-hidroxicodeinona a un nivel en el que la composición resultante de oxicodona clorhidrato comprende 14-hidroxicodeinona en una cantidad inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10  
 50 ppm, o inferior a 5 ppm.

**[0033]** El proceso de la presente invención también puede dar como resultado la reducción de otras cetonas insaturadas, alfa, beta, en composiciones de oxicodona, además de 14-hidroxicodeinona, tales como, por ejemplo, codeinona.

- 55 **[0034]** Según ciertas realizaciones de la presente invención, se aportan a un aparato de reacción una composición de oxicodona clorhidrato (por ejemplo, API de oxicodona clorhidrato), y un disolvente. A continuación, la composición se hidrogena bajo condiciones adecuadas durante un periodo de tiempo suficiente; el catalizador se retira del disolvente; y la composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm se aísla y se extrae, por ejemplo mediante cristalización y filtración.  
 60

**[0035]** La hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona en los procesos de la presente invención puede lograrse usando, por ejemplo, hidrogenación catalítica a presión o hidrogenación por transferencia catalítica en un ácido apropiado, por ejemplo ácido acético. Una reacción de hidrogenación particular utiliza gas hidrógeno o NaHPO<sub>2</sub> junto con un

- catalizador de paladio/carbono. En ciertas realizaciones, un dador de hidrógeno para ser usado en la hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona se puede seleccionar de entre hidrógeno, alcoholes primarios y secundarios, aminas primarias y secundarias, ácidos carboxílicos y sus ésteres y sales de amina, hidrocarburos fácilmente deshidrogenables (por ejemplo hidrocarburos aromáticos alquil(cadena corta)-sustituídos 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 (por ejemplo hidruros de organoestaño soportados en polímeros) y cualquier combinación adecuada de los mismos. En ciertas realizaciones, la hidrogenación se puede llevar a cabo según se da a conocer en la solicitud provisional U.S. n.º 60/477.968, presentada el 12 de junio de 2003 y titulada "Hydrogenation of Opioids Without Hydrogen Gas Feed".
- 5
- 10
- 15 **[0036]** En ciertas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión desde 5 psig (34,47 kPa) a 200 psig (1.378,95 kPa), o desde 40 psig (275,79 kPa) a 60 psig (413,69 kPa). En ciertas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de 20°C a 100°C, o de 40°C a 85°C.
- 20 **[0037]** En ciertas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo con un pH inferior a 5, inferior a 3 ó inferior a 1, por ejemplo aproximadamente 0,5.
- 25 **[0038]** En ciertas realizaciones de la presente invención, la 14-hidroxicodeinona se convierte en oxicodona mediante hidrogenación utilizando difenilsilano y Pd(Ph<sub>3</sub>P)/ZnCl<sub>2</sub> e hipofosfito sódico en combinación con un catalizador de Pd/C en ácido orgánico acuoso; o mediante hidrogenación por transferencia catalítica en Pd/C.
- 30 **[0039]** El tiempo de reacción total de la reacción de hidrogenación es un periodo de tiempo suficiente para reducir el contenido de la 14-hidroxicodeinona hasta un nivel inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, inferior a 10 ppm, o inferior a 5 ppm. El tiempo de reacción real puede variar en función de la temperatura y de la eficiencia del sistema de hidrogenación. En función de las condiciones de hidrogenación (por ejemplo, temperatura y presión), el tiempo de reacción total para lograr la reducción deseada en la 14-hidroxicodeinona puede ser, por ejemplo, de 10 minutos a 36 horas. La hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona se puede llevar a cabo en presencia de un catalizador de metal noble. En ciertas realizaciones, pueden seleccionarse catalizadores adecuados de entre cobalto Raney, níquel 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 un 5% de paladio sobre carbono. La cantidad de catalizador de paladio sobre carbono puede ser de un 0,05% peso/peso a un 50% peso/peso, o de un 0,5% peso/peso a un 5%, con respecto a la composición tratada.
- 35
- 40 **[0040]** La reacción se lleva a cabo en un disolvente tal como agua; un alcohol (tal como, por ejemplo, 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, acético, propiónico u otro ácido alcanoico inferior) o una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes anteriormente mencionados. Una combinación particular de co-disolventes es isopropanol/agua.
- 45 **[0041]** En ciertas realizaciones, el disolvente se mezcla típicamente con la composición de oxicodona clorhidrato que contiene 14-hidroxicodeinona antes de la hidrogenación.
- 50 **[0042]** En ciertas realizaciones, por lo menos una parte de la 14-hidroxicodeinona se obtiene a partir de 8 $\alpha$ ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. Durante las reacciones de formación de sal conocidas en la técnica, el componente de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona se convierte en 14-hidroxicodeinona mediante deshidratación catalizada por ácido. Así, la 14-hidroxicodeinona se incrementa en el producto final. En virtud de la presente invención, esta se puede reducir proporcionando condiciones reductoras suficientes para que la 14-hidroxicodeinona se convierta fácilmente en oxicodona. Las condiciones reductoras suficientes para derivar la 14-hidroxicodeinona en oxicodona se pueden proporcionar, por ejemplo, por medio de un catalizador con un dador de hidrógeno.
- 55 **[0043]** En ciertas realizaciones, el pH de la solución se puede ajustar a un pH de 1,5 a 2,5, preferentemente a 1,8 (por ejemplo, desde un pH inferior a 1) con un agente básico adecuado, por ejemplo hidróxido sódico. Esto minimiza adicionalmente la formación de 14-hidroxicodeinona a partir de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona durante la cristalización. El ajuste del pH se lleva a cabo después de la etapa de hidrogenación y antes de la eliminación del catalizador y del aislamiento de la composición de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.
- 60

[0044] En ciertas realizaciones, puede que sea necesario llevar a cabo el proceso de la presente invención, o una o más etapas relevantes del proceso de la presente invención, más de una vez con el fin de reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona hasta un nivel deseado, por ejemplo inferior a 10 ppm, o inferior a 5 ppm.

## 5 Formas de dosificación farmacéuticas con oxycodona clorhidrato (no forma parte de la invención)

[0045] La oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm se puede incorporar a formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo mediante mezclas de la oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm con excipientes convencionales, es decir, sustancias de vehículo orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Para formulaciones orales, las formas de dosificación pueden proporcionar una liberación sostenida del activo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelato, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, perfume en aceite, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácido graso con pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona. Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo lubricantes, desintegrantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en la presión osmótica, tampones, sustancias colorantes, saborizantes y/o aromáticas. Las composiciones destinadas a uso oral se pueden preparar según cualquier método conocido en la técnica, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo compuesto por excipientes inertes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Dichos excipientes incluyen, por ejemplo, un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegrantes tales como almidón de maíz; agentes aglutinantes tales como almidón; y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden presentarse sin recubrimiento, o se pueden recubrir con técnicas conocidas para proporcionarles vistosidad 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 está mezclado con un diluyente inerte. Las formas de dosificación oral pueden estar en forma de comprimidos (de liberación sostenida y/o de liberación inmediata), trociscos, losanges, polvos o gránulos, cápsulas duras o blandas, micropartículas (por ejemplo microcápsulas, microesferas), comprimidos bucales, supositorios, soluciones, suspensiones.

[0046] Las formas de dosificación farmacéuticas pueden estar destinadas a usarse en el tratamiento del dolor. Esto puede lograrse administrando a un paciente humano las formas de dosificación que se describen en la presente.

[0047] Cuando la forma de dosificación es oral, la forma de dosificación contiene de 10 mg a 320 mg de oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. Las dosificaciones particularmente preferidas para una administración de dos veces al día son 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 50 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg ó 160 mg. Las dosificaciones particularmente preferidas para una administración de una vez al día son 10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 100 mg, 120 mg, 160 mg ó 320 mg. La oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm también se puede formular con excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para proporcionar una liberación sostenida de la oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. Dichas formulaciones se pueden preparar de acuerdo con las patentes U.S. n.º 5.266.331, 5.508.042, 5.549.912 y 5.656.295.

[0048] La oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm se puede formular como una formulación oral de liberación sostenida en cualquier formulación adecuada de comprimido, comprimido recubierto o multiparticulado, conocida para aquellos expertos en la materia. La forma de dosificación de liberación sostenida puede incluir un material de liberación sostenida que se incorpora a una matriz junto con la oxycodona o sal de la misma.

[0049] La forma de dosificación de liberación sostenida puede comprender opcionalmente partículas que contengan oxycodona que tenga un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, las partículas tienen un diámetro de 0,1 mm a 2,5 mm, preferentemente de 0,5 mm a 2 mm. Preferentemente, 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 selecciona para lograr propiedades de liberación deseadas, en combinación con las otras propiedades mencionadas. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida deben tener la capacidad preferentemente de producir una película continua resistente que sea lisa y vistosa, con capacidad de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, atóxica, inerte y exenta de pegajosidad.

## Perlas recubiertas

[0050] En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, se utiliza un material hidrófobo para recubrir perlas farmacéuticas inertes, tales como perlas non-pareil 18/20, y a continuación una pluralidad de las perlas sólidas resultantes de liberación sostenida puede colocarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando se ingieran y entre en contacto con las mismas un fluido del entorno, por ejemplo, fluido gástrico o medios de disolución.

- 5 **[0051]** Las formulaciones de las perlas de liberación sostenida liberan lentamente el activo, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de sobrerrecubrimiento con el material hidrófobo, modificando la forma en la que se adiciona un plastificante al material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación. El perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, aumentando o reduciendo el grosor del recubrimiento retardante.
- 10 **[0052]** Los esferoides o perlas recubiertos con el(los) agente(s) de la presente invención se preparan, por ejemplo, disolviendo el(los) agente(s) en agua y a continuación pulverizando la solución sobre un sustrato, por ejemplo, perlas non-pareil 18/20, mediante el uso de un inserto Wurster. Opcionalmente, también se añaden ingredientes adicionales antes de recubrir las perlas, para asistir en el aglutinamiento del activo con las perlas, y/o para comunicar color a la solución. Por ejemplo, a la solución se le puede adicionar un producto que incluya hidroxipropilmetilcelulosa con o sin colorante (por ejemplo, Opadry<sup>®</sup>, disponible comercialmente en Colorcon, Inc.), y la solución se puede mezclar (por ejemplo, durante 1 hora) antes de aplicar la misma sobre las perlas. A continuación, al sustrato recubierto resultante, en este ejemplo perlas, se le puede aplicar opcionalmente un sobrerrecubrimiento con un agente de barrera, para separar el(los) activo(s) con respecto al recubrimiento hidrófobo de liberación sostenida. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es aquel que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. No obstante, se puede usar cualquier agente filmógeno conocido en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no influya en la velocidad de disolución del producto final.
- 15 **[0053]** A continuación, a las perlas se les puede aplicar un sobrerrecubrimiento con una dispersión acuosa del material hidrófobo. Preferentemente, la dispersión acuosa de material hidrófobo incluye además una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo, citrato de trietilo. Se pueden usar dispersiones acuosas formuladas previamente de etilcelulosa, tales como Aquacoat<sup>®</sup> o Surelease<sup>®</sup>. Si se usa Surelease<sup>®</sup>, no es necesario adicionar por separado un plastificante. Como alternativa, se pueden usar dispersiones acuosas formuladas previamente de polímeros acrílicos tales como Eudragit<sup>®</sup>.
- 20 **[0054]** Las soluciones de recubrimiento contienen preferentemente, además del agente filmógeno, el plastificante, y el sistema disolvente (es decir, agua), un colorante para proporcionar viscosidad y distinción del producto. En lugar de la dispersión acuosa de material hidrófobo, o además de la misma, a la solución del agente terapéuticamente activo se le puede adicionar color. Por ejemplo, se puede adicionar color a Aquacoat<sup>®</sup> a través del uso de dispersiones de color basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes, tales como dióxido de titanio, mediante la adición de color con cizallamiento a la solución polimérica soluble en agua y a continuación usando un cizallamiento reducido para el Aquacoat<sup>®</sup> plastificado. Como alternativa, se puede usar cualquier método adecuado para proporcionar color a las formulaciones. Entre los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se usa una dispersión acuosa de un polímero acrílico se incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, tales como pigmentos de óxido de hierro. No obstante, la incorporación de pigmentos puede hacer que aumente el efecto de retardo del recubrimiento.
- 30 **[0055]** El material hidrófobo plastificado se puede aplicar sobre el sustrato que comprende el(los) agente(s) mediante pulverización usando cualquier equipo pulverizador adecuado conocido en la técnica. En un método preferido, se usa un sistema de lecho fluidificado Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde debajo, fluidifica el material del núcleo y realiza un secado mientras sobre el mismo se pulveriza el recubrimiento polimérico acrílico. Se puede aplicar una cantidad suficiente del material hidrófobo para obtener una liberación sostenida predeterminada del(de los) agente(s) cuando el sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, jugo gástrico. Después del recubrimiento con el material hidrófobo, en las perlas se aplica opcionalmente un sobrerrecubrimiento adicional de un agente filmógeno, tal como Opadry<sup>®</sup>. Este sobrerrecubrimiento se proporciona, en caso de que así se haga, para reducir sustancialmente la aglomeración de las perlas.
- 35 **[0056]** Se puede influir adicionalmente en la liberación del(de los) agente(s) desde la formulación de liberación sostenida, es decir, se puede ajustar la misma a una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación, o proporcionando uno o más conductos a través del recubrimiento. La relación de material hidrófobo con respecto al material soluble en agua se determina, entre otros factores, mediante la velocidad de liberación requerida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.
- 40 **[0057]** Los agentes modificadores de la liberación que actúan como agentes porógenos pueden ser orgánicos o inorgánicos, e incluyen materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar desde el recubrimiento en un entorno de uso. Los agentes porógenos pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.
- 45 **[0058]** Los recubrimientos de liberación sostenida también pueden incluir agentes promotores de la erosión tales como almidón y gomas.
- 50
- 55
- 60

**[0059]** Los recubrimientos de liberación sostenida también pueden incluir materiales útiles para realizar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonatos compuestos por poliésteres lineales de ácido carbónico en los cuales, en la cadena polimérica, se vuelven a producir grupos carbonato.

5 **[0060]** El agente modificador de la liberación puede comprender también un polímero semipermeable.

**[0061]** En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, el agente modificador de la liberación se selecciona de entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos, y mezclas de cualquiera de los anteriores.

10 **[0062]** Los recubrimientos de liberación sostenida también pueden incluir unos medios de salida que comprenden por lo menos un conducto u orificio. El conducto se puede formar con métodos tales como los dados a conocer en las patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064 y 4.088.864.

### Formulaciones de la matriz

15 **[0063]** En otras formas de dosificación farmacéuticas, la formulación de liberación sostenida se consigue a través de una matriz que opcionalmente tiene un recubrimiento de liberación sostenida según se ha expuesto en el presente documento. Los materiales adecuados para su inclusión en una matriz de liberación sostenida pueden depender del método usado para formar la matriz.

20 **[0064]** Por ejemplo, una matriz, además de la oxicodeona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, puede incluir:

25 **[0065]** Materiales hidrófilos y/o hidrófobos tales como gomas, éteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; la lista no pretende ser exclusiva, y puede usarse cualquier material hidrófobo o material hidrófilo farmacéuticamente aceptable que tenga la capacidad de comunicar una liberación sostenida del(de los) agente(s) y que se funda (o se ablande en la medida necesaria para ser extruido).

30 **[0066]** Hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, especialmente C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, ceras y aceites minerales y vegetales, y alcohol estearílico; y polialquilenglicoles.

35 **[0067]** De entre estos polímeros, se prefieren polímeros acrílicos, especialmente Eudragit® RSPO - los éteres de celulosa, especialmente hidroxialquilcelulosas y carboxialquilcelulosas. La forma de dosificación oral puede contener entre un 1 % y un 80 % (en peso) de por lo menos un material hidrófilo o hidrófobo.

40 **[0068]** Cuando el material hidrófobo es un hidrocarburo, dicho hidrocarburo tiene preferentemente un punto de fusión de entre 25°C y 90°C. De entre los materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren los alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

**[0069]** Preferentemente, la forma de dosificación oral contiene hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un polialquilenglicol.

45 **[0070]** El material hidrófobo se selecciona preferentemente del grupo compuesto por alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado, o mezclas de los mismos. Preferentemente, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato 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 de dosificación farmacéuticas, el material hidrófobo se selecciona de materiales tales como hidroxialquilcelulosas por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de las anteriores.

55 **[0071]** Los materiales hidrófobos preferidos son insolubles en agua con tendencias hidrófilas y/o hidrófobas más o menos pronunciadas. Preferentemente, los materiales hidrófobos tienen un punto de fusión de entre 25°C y 200°C, preferentemente entre 45°C y 90°C. Específicamente, el material hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como alcohol laurílico, mirístico, estearílico, cetílico o preferentemente cetosteárico), ácidos grasos, incluyendo ésteres de ácidos grasos, glicéridos (mono-, di-, y tri-glicéridos) de ácidos grasos, grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tengan esqueletos estructurales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, *glycowax*, cera de ricino (*castor wax*) y cera carnauba. A efectos de la presente invención, una sustancia de tipo cera se define como cualquier material que sea normalmente sólido a temperatura ambiente y que tenga un punto de fusión de entre 25°C y 100°C.

5 **[0072]** Entre los materiales hidrófobos adecuados que se pueden usar se incluyen hidrocarburos sustituidos o no sustituidos, de cadena larga (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, especialmente C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), digeribles, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren hidrocarburos que tengan un punto de fusión de entre 25°C y 90°C. De entre los materiales de hidrocarburos de cadena larga, se prefieren alcoholes grasos (alifáticos). La forma de dosificación oral puede contener hasta un 60 % (en peso) de por lo menos un hidrocarburo de cadena larga, digerible.

10 **[0073]** Preferentemente, en las formulaciones de la matriz se incluye una combinación de dos o más materiales hidrófobos. Si se incluye un material hidrófobo adicional, el mismo se selecciona preferentemente de entre ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos, y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos se incluyen cera de abejas, cera carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico.

15 **[0074]** Una de las matrices adecuadas particulares comprende por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, por lo menos un alcohol alifático C<sub>12</sub>-C<sub>36</sub>, preferentemente C<sub>14</sub>-C<sub>22</sub>, y, opcionalmente, por lo menos un polialquilenglicol. La por lo menos una hidroxialquilcelulosa es preferentemente una hidroxil (C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) alquilcelulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente, hidroxietilcelulosa. La cantidad de la por lo menos una hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, entre otros aspectos, por la velocidad precisa de la liberación requerida de oxicodona clorhidrato. El por lo menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. No obstante, en formas de dosificación oral particulares, el por lo menos un alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetosteárico. La cantidad del por lo menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral quedará determinada, tal como anteriormente, por la velocidad precisa de liberación requerida de oxicodona. También dependerá de si hay presencia o ausencia de por lo menos un polialquilenglicol en la forma de dosificación oral. En ausencia de por lo menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferentemente entre un 20 % y un 50 % (en peso) del por lo menos un alcohol alifático. Cuando en la forma de dosificación oral hay presente por lo menos un polialquilenglicol, en ese caso el peso combinado del por lo menos un alcohol alifático y el por lo menos un polialquilenglicol constituye preferentemente entre el 20 % y el 50 % (en peso) de la dosificación total.

20 **[0075]** En un aspecto, se prefiere una relación (peso/peso) de la por lo menos una hidroxialquilcelulosa con respecto al por lo menos un alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4, prefiriéndose particularmente una relación de entre 1:3 y 1:4.

25 **[0076]** El por lo menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o polietilenglicol, prefiriéndose este último. El peso molecular promedio en número del por lo menos un polialquilenglicol se prefiere entre 1.000 y 15.000, especialmente entre 1.500 y 12.000.

30 **[0077]** Otra matriz de liberación sostenida adecuada comprendería una alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático C<sub>12</sub> a C<sub>36</sub> y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

35 **[0078]** En otra forma de dosificación farmacéutica preferida, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de por lo menos dos materiales hidrófobos.

40 **[0079]** Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica.

#### Matriz - particulados

45 **[0080]** Para facilitar la preparación de una forma de dosificación oral, de liberación sostenida, sólida, se puede usar cualquier método de preparación de una formulación de matriz conocido para aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la incorporación en la matriz se puede efectuar, por ejemplo, (a) formando gránulos que comprendan por lo menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua, y la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm; (b) mezclando los gránulos que contienen hidroxialquilcelulosa con por lo menos un alcohol alifático C<sub>12</sub> - C<sub>36</sub>; y (c) opcionalmente, comprimiendo y dando forma a los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman mediante granulación por vía húmeda de los gránulos de hidroxialquilcelulosa con agua.

50 **[0081]** Todavía en otras formas de dosificación farmacéuticas alternativas, se puede esferonizar un agente esferonizante, junto con el activo, para formar esferoides. La celulosa microcristalina es uno de los agentes esferonizantes preferidos. Una de las celulosas microcristalinas adecuadas es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (Nombre Comercial, FMC Corporation). En dichas formas de dosificación farmacéuticas, además del ingrediente activo y el agente esferonizante, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua, de baja viscosidad, serán bien conocidos para aquellos expertos en la técnica farmacéutica. No obstante, se prefiere hidroxialquilcelulosa de cadena corta, soluble en agua, tal como

5 hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o como alternativa) los esferoides pueden contener un polímero insoluble en agua, especialmente un polímero acrílico, un copolímero acrílico tal como un copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, o etilcelulosa. En dichas formas de dosificación farmacéuticas, el recubrimiento de liberación sostenida incluirá generalmente un material hidrófobo tal como (a) una cera, o bien sola o bien en mezcla con un alcohol graso; o (b) goma laca o zeína.

### Matriz por extrusión de masas fundidas

10 [0082] Las matrices de liberación sostenida también se pueden preparar por medio de técnicas de granulación de masas fundidas o extrusión de masas fundidas. Generalmente, las técnicas de granulación de masas fundidas implican la fusión de un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo, una cera, y la incorporación en el mismo de un fármaco en polvo. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede que sea necesario incorporar una sustancia hidrófoba adicional, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo fundido de cera. En la patente U.S. n.º 4.861.598 se encuentran ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas a través de técnicas de granulación de masas fundidas.

15 [0083] El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas de tipo cera, insolubles en agua, mezcladas posiblemente con una o más sustancias termoplásticas de tipo cera que sean menos hidrófobas que dicha o dichas sustancias de tipo cera, insolubles en agua. Para conseguir una liberación constante, las sustancias individuales de tipo cera de la formulación deben ser sustancialmente no degradables e insolubles en jugos gastrointestinales durante las fases iniciales de liberación. Sustancias útiles, de tipo cera, insolubles en agua, pueden ser aquellas con una solubilidad en agua que sea menor de aproximadamente 1:5.000 (peso/peso).

20 [0084] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica. Las cantidades de estos materiales adicionales serán suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada.

25 [0085] Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpore multipartículas obtenidas por extrusión de masas fundidas también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, medios de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que sean convencionales en la técnica farmacéutica, en cantidades de hasta un 50% en peso del particulado si así se desea.

30 [0086] En la publicación *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986), se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden usar para formular formas de dosificación oral.

### Multipartículas por extrusión de masas fundidas

35 [0087] La preparación de una matriz adecuada obtenida por extrusión de masas fundidas puede incluir, por ejemplo, las etapas de mezclar la oxicodeona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm junto con por lo menos un material hidrófobo y preferentemente el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. A continuación, la mezcla homogénea se calienta a una temperatura suficiente para por lo menos ablandar la mezcla suficientemente como para extruir la misma. A continuación, la mezcla homogénea resultante se extruye para formar hebras. La masa extruida preferentemente se enfría y corta en multipartículas a través de cualesquiera medios conocidos en la técnica. Las hebras se enfrían y cortan en multipartículas. A continuación, las multipartículas se dividen en dosis unitarias. Preferentemente, la masa extruida tiene un diámetro de entre 0,1 y 5 mm y proporciona una liberación sostenida del agente terapéuticamente activo durante un periodo de tiempo de entre 8 y 24 horas.

40 [0088] Un proceso opcional para preparar las extrusiones de masas fundidas incluye introducir de manera dosificada y directa, en una extrusora, un material hidrófobo, la oxicodeona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, y un aglutinante opcional; calentar la mezcla homogénea; extruir la mezcla homogénea para formar de este modo hebras; enfriar las hebras que contienen la mezcla homogénea; cortar las hebras en partículas que tienen un tamaño de entre 0,1 mm y 12 mm; y dividir dichas partículas en dosis unitarias. En este aspecto, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

45 [0089] El diámetro de la apertura o acceso de salida de la extrusora también se puede ajustar para variar el grosor de las hebras extruidas. Además, no es necesario que la pieza de salida de la extrusora sea redonda; puede ser oblonga o rectangular. Las hebras salientes se pueden reducir a partículas usando una cortadora de hilo caliente, o una guillotina.

50 [0090] El sistema de multipartículas extruidas en fusión se puede presentar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides, o pellets en función del orificio de salida de la extrusora. A efectos de la presente descripción, las expresiones "multipartícula(s) extruida(s) en fusión" y "sistema(s) de multipartículas extruidas en fusión" y "partículas extruidas en fusión" se referirán a una pluralidad de unidades, preferentemente dentro de un intervalo de un tamaño y/o

formas similares y que contengan uno o más agentes activos y uno o más excipientes, incluyendo preferentemente un material hidrófobo tal como se ha descrito en la presente. En relación con esto, las multipartículas extruidas en fusión estarán en un intervalo de entre 0,1 y 12 mm en cuanto a longitud y tendrán un diámetro de entre 0,1 y 5 mm. Adicionalmente, debe entenderse que las multipartículas extruidas en fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños. Alternativamente, la masa extruida simplemente se puede cortar en longitudes deseadas y se puede dividir en dosis unitarias del agente terapéuticamente activo sin necesidad de ninguna etapa de esferonización.

**[0091]** En un aspecto preferido, las formas de dosificación oral se preparan de manera que incluyan una cantidad eficaz de multipartículas extruidas en fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, se puede colocar una pluralidad de las multipartículas extruidas en fusión en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis eficaz de liberación sostenida cuando sea ingerida y entre en contacto con la misma el jugo gástrico.

**[0092]** En otro aspecto preferido, una cantidad adecuada de la masa extruida de multipartículas se comprime para obtener un comprimido oral mediante el uso de equipos convencionales de formación de comprimidos utilizando técnicas normalizadas. Las técnicas y composiciones para realizar comprimidos (por compresión y moldeo), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras se describen también en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

**[0093]** Todavía en otro aspecto preferido, a la masa extruida se le puede dar la forma de comprimidos tal como se expone en la patente U.S. n.º 4.957.681 (Klimesch, et al.), descrita de forma más detallada anteriormente.

**[0094]** Opcionalmente, los comprimidos o sistemas de multipartículas extruidas en fusión, de liberación sostenida, se pueden recubrir, o la cápsula de gelatina que contiene las multipartículas se puede recubrir adicionalmente, con un recubrimiento de liberación sostenida tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente. Preferentemente, dichos recubrimientos incluyen una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de aumento de peso de entre el 2 y el 30 por ciento, aunque el sobrerrecubrimiento puede ser mayor en función, entre otras cosas, de la velocidad de liberación deseada.

**[0095]** Las formas de dosificación unitarias, extruidas en fusión, pueden incluir además combinaciones de partículas extruidas en fusión antes de su encapsulación. Además, las formas de dosificación unitarias también pueden incluir una cantidad de un agente de liberación inmediata con vistas a una liberación rápida. El agente de liberación inmediata se puede incorporar, por ejemplo, como pellets independientes dentro de una cápsula de gelatina, o se puede aplicar como recubrimiento sobre la superficie de las multipartículas después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación sostenida o basadas en matrices). Las formas de dosificación unitaria también pueden contener una combinación de multipartículas en matriz y perlas de liberación sostenida para lograr un efecto deseado.

**[0096]** Preferentemente, las formulaciones de liberación sostenida liberan lentamente el(los) agente(s), por ejemplo, cuando son ingeridas y se exponen a jugos gástricos, y a continuación a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruidas en fusión se puede modificar, por ejemplo, variando la cantidad de retardante, es decir, material hidrófobo, variando la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, modificando el método de fabricación.

**[0097]** En otros aspectos, el material extruido en fusión se prepara sin la inclusión de la oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, la cual se puede adicionar posteriormente a la masa extruida. Típicamente, dichas formulaciones tendrán los agentes mezclados junto con el material de matriz extruido, y a continuación se formarían comprimidos de la mezcla para proporcionar una formulación de liberación lenta.

## 50 Recubrimientos

**[0098]** Las formas de dosificación se pueden recubrir opcionalmente con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. En un aspecto, se proporcionan recubrimientos para permitir una liberación o bien dependiente del pH o bien independiente del pH. Un recubrimiento dependiente del pH sirve para liberar el activo en áreas deseadas del tracto gastrointestinal (GI), por ejemplo, el estómago o el intestino delgado, de tal manera que se proporciona un perfil de absorción que tiene la capacidad de proporcionar a un paciente por lo menos ocho horas y de forma preferente de doce horas a veinticuatro horas de analgesia. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para conseguir una liberación óptima con independencia de cambios de pH en el fluido del entorno, por ejemplo, el tracto GI. También es posible formular composiciones que liberan una parte de la dosis en un área deseada del tracto GI, por ejemplo, el estómago, y liberan el resto de la dosis en otra área del tracto GI, por ejemplo, el intestino delgado.

**[0099]** Las formulaciones que utilizan recubrimientos dependientes del pH para obtener formulaciones también pueden comunicar un efecto de acción repetida con lo cual sobre el recubrimiento entérico se aplica un recubrimiento de

fármaco no protegido y el mismo se libera en el estómago, mientras que el resto, que está protegido por el recubrimiento entérico, se libera más abajo por el tracto gastrointestinal. Entre los recubrimientos que son dependientes del pH y que se pueden usar se incluyen goma laca, acetofalato de celulosa (CAP), acetofalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, y copolímeros de ésteres de ácido metacrílico, zeína.

5

**[0100]** En ciertas formas de dosificación farmacéuticas preferidas, el sustrato (por ejemplo, perla de núcleo de comprimido, partícula de la matriz) que contiene la oxicodona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodeína inferior a 25 ppm de la misma se recubre con un material hidrófobo seleccionado de entre (i) una alquicelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. El recubrimiento se puede aplicar en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. El recubrimiento se puede aplicar para obtener un aumento de peso de entre el 2 y el 25 % del sustrato de manera que se obtenga un perfil deseado de liberación sostenida. Se describen de forma detallada recubrimientos obtenidos a partir de dispersiones acuosas, por ejemplo, en las patentes U.S. n.º 5.273.760 y 5.286.493.

10

**[0101]** Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación sostenida que se pueden usar incluyen aquellos descritos en las patentes U.S. n.º 5.324.351, 5.356.467 y 5.472.712.

15

### **Polímeros de alquicelulosa**

**[0102]** Los materiales y polímeros celulósicos, incluyendo alquicelulosas, proporcionan materiales hidrófobos claamente adecuados para el recubrimiento de las perlas. Simplemente a título de ejemplo, un polímero alquicelulósico preferido es la etilcelulosa, aunque los expertos apreciarán que se pueden utilizar fácilmente otros polímeros de celulosa y/o alquicelulosa, de forma individual o en cualquier combinación, como totalidad o parte de un recubrimiento hidrófobo.

20

### **Polímeros acrílicos**

25

**[0103]** En otras formas de dosificación farmacéuticas preferidas, el material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación sostenida es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, que incluye copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamida ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(anhídrido de ácido metacrílico), y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

30

**[0104]** En ciertas formas de dosificación farmacéuticas preferidas, el polímero acrílico está compuesto por uno o más copolímeros de metacrilato y amonio. Los copolímeros de metacrilato y amonio son bien conocidos en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros totalmente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios.

35

**[0105]** Para obtener un perfil de disolución deseable, puede que sea necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato y amonio que tengan propiedades físicas diferentes, tales como relaciones molares diferentes de los grupos amónicos cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros.

40

**[0106]** Ciertos polímeros de 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, también conocidos como copolímero de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, disponibles comercialmente como Eudragit<sup>®</sup>, en Röhm Tech, Inc. Hay varios tipos diferentes de Eudragit<sup>®</sup>. Por ejemplo, Eudragit<sup>®</sup> E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en medios ácidos. Eudragit<sup>®</sup> L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a un pH < 5,7 y es soluble a un pH > 6. Eudragit<sup>®</sup> S no se hincha a un pH < 6,5 y es soluble a un pH > 7. Eudragit<sup>®</sup> RL y Eudragit<sup>®</sup> RS son hinchables en agua, y la cantidad de agua que es absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, aunque las formas de dosificación recubiertas con Eudragit<sup>®</sup> RL y RS son independientes del pH.

45

50

**[0107]** En ciertas formas de dosificación farmacéuticas preferidas, el recubrimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica disponibles comercialmente en Rohm Pharma con los nombres comerciales Eudragit<sup>®</sup> RL30D y Eudragit<sup>®</sup> RS30D, respectivamente. Eudragit<sup>®</sup> RL30D y Eudragit<sup>®</sup> RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos amónicos cuaternarios, siendo la relación molar de los grupos amónicos con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros restantes de 1:20 en el Eudragit<sup>®</sup> RL30D y de 1:40 en el Eudragit<sup>®</sup> RS30D. El peso molecular medio es 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<sup>®</sup> RL/RS son insolubles en agua y en fluidos digestivos. No obstante, los recubrimientos formados a partir de los mismos son hinchables y permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

55

60

**[0108]** Las dispersiones de Eudragit<sup>®</sup> RL/RS se pueden mezclar juntas en cualquier relación deseada para obtener finalmente una formulación de liberación sostenida que tenga un perfil de disolución deseable. Las formulaciones deseables de liberación sostenida se pueden materializar, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante obtenido

a partir de un 100 % de Eudragit® RL, un 50% de Eudragit® RL y un 50% de Eudragit® RS, y un 10% de Eudragit® RL:90% de Eudragit® RS. Evidentemente, los expertos en la materia reconocerán que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

## 5 Plastificantes

[0109] Cuando el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de material hidrófobo hará que mejoren adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, debido a que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones normales de recubrimiento, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contenga recubrimiento de liberación sostenida antes de usar el mismo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante incluido en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del agente filmógeno, por ejemplo, con la mayor frecuencia entre un 1 y un 50 por ciento en peso del agente filmógeno. No obstante, la concentración del plastificante únicamente se puede determinar de forma apropiada después de una experimentación cuidadosa con la solución del recubrimiento y el método de aplicación particulares.

[0110] Ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y triacetina, aunque cabe la posibilidad de que se puedan usar otros plastificantes insolubles en agua (tales como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato y aceite de ricino). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de etilcelulosa.

[0111] Entre los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos se incluyen 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 mejorar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas, tales como soluciones de laca de Eudragit® RL/RS, incluyen 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.

[0112] Se ha observado además que la adición de una cantidad pequeña de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a pegarse durante el procesado, y actúa como agente pulidor.

### Forma de dosificación osmótica de liberación sostenida

[0113] Las formas de dosificación de liberación sostenida también se pueden preparar como formulaciones de dosificación osmótica. Las formas de dosificación osmótica incluyen preferentemente un núcleo bicapa que comprende una capa de fármaco (que contiene la oxicodona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodona inferior a 25 ppm) y una capa de aporte o empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable que presenta opcionalmente por lo menos un conducto dispuesto en la misma.

[0114] El término "conducto", tal como se utiliza a efectos de esta descripción, incluye una apertura, orificio, perforación, poro o elemento poroso a través del cual se puede bombear, difundir o hacer migrar oxicodona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodona inferior a 25 ppm a través de una fibra, tubo capilar, capa superpuesta porosa, inserto poroso, órgano microporoso o composición porosa. El conducto también puede incluir un compuesto que se erosiona o lixivia desde la pared en el entorno fluido que se esté usando, para producir por lo menos un conducto. Los compuestos representativos para formar un conducto incluyen ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) erosionables en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(alcohol vinílico) eliminable con agua; compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácidos, sales u óxidos porógenos eliminables mediante fluidos. Se puede formar un conducto lixiviando un compuesto desde la pared, tal como sorbitol, sacarosa, lactosa, maltosa o fructosa, para formar un conducto con dimensiones de poro y de liberación sostenida. La forma de dosificación puede fabricarse con uno o más conductos en relación de separación mutua en una o más superficies de la forma de dosificación. En las patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.899, 4.063.064 y 4.088.864 se dan a conocer un conducto y un equipo para formar un conducto. En las patentes U.S. n.º 4.200.098 y 4.285.987 se dan a conocer conductos que presentan dimensiones para liberación sostenida, dimensionados, conformados y adaptados como un poro de liberación formado por lixiviación acuosa para proporcionar un poro de liberación con una velocidad de liberación sostenida.

[0115] La capa de fármaco también puede comprender por lo menos un hidrogel polimérico. El hidrogel polimérico puede tener un peso molecular medio de entre 500 y 6.000.000. Los ejemplos de hidrogeles poliméricos incluyen un polímero de maltodextrina que comprende la fórmula  $(C_6 H_{12} O_5)_n \cdot H_2O$ , en donde n está entre 3 y 7.500, y el polímero de maltodextrina comprende un peso molecular promedio en número de 500 a 1.250.000; un poli(óxido de alqueno) representado por ejemplo por un poli(óxido de etileno) y un poli(óxido de propileno) que tiene un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 750.000, y más específicamente representado por un poli(óxido de etileno) de al menos uno de los pesos moleculares promedio en peso de 100.000, 200.000, 300.000 ó 400.000; una carboxialquicelulosa alcalina, en la que el álcali es sodio o potasio, el alquilo es metilo, etilo, propilo, o butilo con un peso molecular promedio

en peso de 10.000 a 175.000; y un copolímero de etileno-ácido acrílico, incluyendo ácido metacrílico y etacrílico de peso molecular promedio en número de 10.000 a 500.000.

5 **[0116]** En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, la capa de aporte o empuje comprende un osmopolímero. Los ejemplos de osmopolímero incluyen un miembro seleccionado del grupo compuesto por un óxido de polialquileño y una carboxialquilcelulosa. El óxido de polialquileño posee un peso molecular medio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. El óxido de polialquileño puede ser un miembro seleccionado del grupo compuesto por óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno con un peso molecular medio de 1.000.000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular medio de 5.000.000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular medio de 7.000.000, óxido de polimetileno reticulado que posee un peso molecular medio de 1.000.000, y óxido de polipropileno de peso molecular medio 1.200.000. Una carboxialquilcelulosa osmopolimérica típica comprende un miembro seleccionado del grupo compuesto por carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, 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 hacia la forma de dosificación, con lo cual se hinchan y expanden como un hidrogel osmótico (también conocido como osmogel), con lo cual empujan desde la forma de dosificación osmótica la oxicodeona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm de la misma.

20 **[0117]** La capa de empuje también puede incluir uno o más compuestos osmóticamente eficaces, también conocidos como osmoagentes y como solutos osmóticamente eficaces. Los mismos absorben un fluido del entorno, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, hacia la forma de dosificación y contribuyen a la cinética de liberación de la capa de desplazamiento. Los ejemplos de compuestos osmóticamente activos comprenden un miembro seleccionado del grupo compuesto por sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Los ejemplos de osmoagentes específicos incluyen cloruro sódico, cloruro potásico, sulfato magnésico, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato sódico, sulfato potásico, sulfato sódico, fosfato potásico, glucosa, fructosa y maltosa.

30 **[0118]** La capa de empuje puede incluir opcionalmente una hidroxipropilalquilcelulosa que posea un peso molecular medio en número de 9.000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa se representa con un miembro seleccionado del grupo compuesto por hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil isopropil celulosa, hidroxipropilbutilcelulosa e hidroxipropilpentilcelulosa.

35 **[0119]** La capa de empuje puede comprender opcionalmente un colorante o tinte atóxico. Los ejemplos de colorantes o tintes incluyen un Colorante de la Administración de Alimentos y Fármacos (FD&C), tal como el colorante azul FD&C n.º 1, el colorante rojo FD&C n.º 4, óxido férrico rojo, óxido férrico amarillo, dióxido de titanio, negro de carbón e índigo.

40 **[0120]** La capa de empuje también puede comprender opcionalmente un antioxidante para inhibir la oxidación de ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen un miembro seleccionado del grupo compuesto por ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2- y 3- tert-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato sódico, ácido dihidroguarético, sorbato potásico, bisulfato sódico, metabisulfato sódico, ácido sórbico, ascorbato potásico, vitamina E, butilfenol 4-cloro-2,6-diterciario, alfatocofeol y galato de propilo.

45 **[0121]** En ciertas formas de dosificación farmacéuticas alternativas, la forma de dosificación comprende un núcleo homogéneo que comprende oxicodeona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, un polímero farmacéuticamente aceptable (por ejemplo óxido de polietileno), opcionalmente un desintegrante (por ejemplo polivinilpirrolidona), y opcionalmente un potenciador de la absorción (por ejemplo un ácido graso, un surfactante, un agente quelante, una sal biliar). El núcleo homogéneo está rodeado por una pared semipermeable que tiene un conducto (según se ha definido anteriormente) para la liberación de la oxicodeona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm.

50 **[0122]** En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado del grupo compuesto por un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster-éter de celulosa. Los polímeros representativos para la pared comprenden un miembro seleccionado del grupo compuesto por 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) utilizada comprende un peso molecular medio en número de 20.000 a 7.500.000.

60 **[0123]** Polímeros semipermeables adicionales comprenden acetato de dimetilcelulosa acetaldehído, acetato etilcarbamato de celulosa, acetato metilcarbamato de celulosa, diacetato de celulosa, propilcarbamato, acetato dietilaminoacetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretano semipermeable, poliestireno sulfonado semipermeable; polímero reticulado semipermeable formado mediante la coprecipitación de un polianión y un polication según se da a conocer en las patentes U.S. n.º 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006 y 3.546.876; polímeros semipermeables según dan a conocer Loeb y Sourirajan en la patente U.S. n.º 3.133.132; poliestirenos reticulados

semipermeables; poli(estirenosulfonato de sodio) reticulado semipermeable; poli(cloruro de vinilbenciltrimetil amonio) 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. Se conocen en la técnica otros polímeros útiles en la presente por las patentes U.S. n.º 3.845.770, 3.916.899 y 4.160.020, y por el *Handbook of Common Polymers*, Scott, J. R. y W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

[0124] Preferentemente la pared semipermeable es atóxica e inerte y conserva su integridad física y química durante el periodo de dispensación del fármaco. En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, la forma de dosificación comprende un aglutinante. Un ejemplo de aglutinante incluye un polímero vinílico terapéuticamente aceptable que tenga un peso molecular medio en viscosidad de 5.000 a 350.000, representado por un miembro seleccionado del grupo compuesto por 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 del grupo compuesto por 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 acacia, almidón, gelatina e hidroxipropilalquilcelulosa de peso molecular medio de 9.200 a 250.000.

[0125] En ciertas formas de dosificación farmacéuticas, la forma de dosificación comprende un lubricante, el cual se puede usar durante la fabricación de la forma de dosificación para impedir adherencias a la pared de la matriz o a las caras del punzón. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato sódico, ácido esteárico, estearato cálcico, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato potásico, ácido caprílico, estearilfumarato sódico y palmitato de magnesio.

[0126] En ciertas formas de dosificación farmacéuticas preferidas, la forma de dosificación farmacéutica incluye una composición terapéutica que comprende una cantidad de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm, equivalente a entre 10 y 40 mg de oxicodona clorhidrato, entre 25 y 500 mg de poli(óxido de alquileo) que tiene un peso molecular medio de 150.000 a 500.000, entre 1 y 50 mg de polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular medio de 40.000, y entre 0 y 7,5 mg de un lubricante.

### 30 Supositorios

[0127] Las formulaciones de liberación sostenida se pueden formular en forma de un supositorio farmacéutico para administración rectal, que comprenda una base de supositorio adecuada, y oxicodona clorhidrato con un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm. La preparación de formulaciones de supositorios de liberación sostenida se describe por ejemplo en la patente U.S. n.º 5.215.758.

[0128] Antes de la absorción, el fármaco debe estar en solución. En el caso de los supositorios, la solución debe venir precedida por la disolución de la base del supositorio, o la fusión de la base y la subsiguiente separación del fármaco con respecto a la base del supositorio hacia el fluido rectal. La absorción del fármaco en el cuerpo se puede ver alterada por la base del supositorio. Así, la base específica del supositorio a usar conjuntamente con un fármaco particular se debe seleccionar teniendo en cuenta las propiedades físicas del fármaco. Por ejemplo, los fármacos liposolubles no se separarán fácilmente en dirección al fluido rectal, pero los fármacos que son solo ligeramente solubles en la base lipídica se separarán fácilmente para pasar al fluido rectal.

[0129] Entre los diferentes factores que afectan al tiempo de disolución (o velocidad de liberación) de los fármacos se encuentran el área superficial de la sustancia farmacológica presentada al medio disolvente de la disolución, el pH de la solución, la solubilidad de la sustancia en el medio disolvente específico, y las fuerzas impulsoras de la concentración de saturación de materiales disueltos en el medio disolvente. En general, los factores que afectan a la absorción de fármacos desde supositorios administrados rectalmente incluyen el vehículo del supositorio, el pH del sitio de absorción, el pKa del fármaco, el grado de ionización y la solubilidad en lípidos.

[0130] La base de supositorio seleccionada debería ser compatible con el activo. Además, la base de supositorio es preferentemente atóxica y no irritante para membranas mucosas, se funde o se disuelve en fluidos rectales, y es estable durante el almacenamiento.

[0131] En ciertas formas de dosificación farmacéuticas preferidas, la base de supositorio comprende una cera de ácido graso seleccionada del grupo compuesto por mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos naturales, saturados, de longitud de cadena  $C_{12}$  a  $C_{18}$ .

[0132] En la preparación de los supositorios pueden usarse otros excipientes. Por ejemplo, puede usarse una cera para constituir la forma correcta para su administración por vía rectal. Este sistema también se puede utilizar sin cera, pero con la adición de diluyente como relleno en una cápsula de gelatina para administración tanto rectal como oral.

**[0133]** Los ejemplos de mono-, di- y triglicéridos adecuados, comercialmente disponibles, incluyen ácidos grasos naturales saturados con cadena de entre 12 y 18 átomos de carbono, vendidos con el nombre comercial Novata TM (tipos AB, AB, B, BC, BD, BBC, E, BCF, C, D y 299), fabricados por Henkel, y Witepsol TM (tipos H5, H12, H15, H175, H185, H19, H32, H35, H39, H42, W25, W31, W35, W45, S55, S58, E75, E76 y E85), fabricados por Dynamit Nobel.

**[0134]** Otras bases de supositorio farmacéuticamente aceptables pueden sustituir total o parcialmente los mono-, di- y triglicéridos anteriormente mencionados. La cantidad de base en el supositorio viene determinada por el tamaño (es decir, peso concreto) de la forma de dosificación, la cantidad de base (por ejemplo, alginato) y el fármaco usados. En general, la cantidad de base de supositorio está entre un 20 por ciento y un 90 por ciento en peso del peso total del supositorio. Preferentemente, la cantidad de base de supositorio en este último está entre un 65 por ciento y un 80 por ciento, en peso, del peso total del supositorio.

**[0135]** La oxycodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm se puede usar como sustituta de la oxycodona clorhidrato en cualquier producto comercial existente tal como por ejemplo Tylox®, Roxilox®, Roxicet®, Percocet®, Oxycet®, Percodan®, Roxycodone®, OxyContin® y OxyIR®. Dichas formulaciones se enumeran en el PDR, 58ª Edición (2004), y en el Libro Naranja de la FDA.

**[0136]** Los siguientes ejemplos ilustran varios aspectos de la presente invención. No deben interpretarse como limitativos de las reivindicaciones en modo alguno.

### Ejemplo 1

**[0137]** En el Ejemplo 1, 37,7 g de oxycodona HCl (35,4 g de base seca, aproximadamente 500 ppm de 14-hidroxicodeinona) se colocaron en una botella de reacción Parr de 500 ml y se combinaron con 0,55 g de catalizador de Pd/C al 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L) y 182,2 g de isopropanol/agua al 61,9% (peso/peso). La mezcla se situó bajo una atmósfera inerte y se calentó con agitación a entre 45 y 50 °C. Tras la disolución de todo el material de partida, se liberó la presión en el interior de la botella hacia la atmósfera y se aplicó presión de hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)) durante 4 horas. Al final de la hidrogenación, se dio salida al hidrógeno y se dejó que la solución se enfriase hasta temperatura ambiente.

**[0138]** Al día siguiente la mezcla se calentó a 75 °C para disolver el sólido cristalizado y a continuación se filtró por succión a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm hacia un matraz cilíndrico encamisado de 1 l (equipado con un condensador, una atmósfera de nitrógeno, un agitador mecánico, un termopar de tipo K y un recirculador refrigerado programable). La botella Parr se enjuagó con agua desionizada (11,7 g), que se adicionó al matraz de 1 l a través del filtro. Se adicionó isopropanol (334,7 g) al matraz, y la mezcla se volvió a calentar con agitación hasta 75 °C y se mantuvo a esta temperatura para disolver todo sólido cristalizado. La solución se enfrió con agitación a entre 0 y 10 °C durante 8 horas (rampa lineal) y se mantuvo a entre 0 y 10 °C durante 20 horas. A continuación, el sólido cristalizado se recogió mediante filtración por succión y se lavó con 107 g de isopropanol/agua fríos 95:5 (peso/peso).

**[0139]** Para retirar el isopropanol del producto, el material mojado con disolvente se transfirió a una bandeja de secado y se colocó en un desecador de vacío con un recipiente abierto de agua desionizada. El sólido se mantuvo de esta manera, al vacío, durante la noche. El material a continuación se secó al vacío a 60 °C.

**[0140]** El análisis del material secado usando el método de baja 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 de referencia proporcionó un resultado de 6 ppm de 14-hidroxicodeinona.

**[0141]** El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 proporcionó un resultado de < 5 ppm de codeinona y 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

### Ejemplo 2

**[0142]** En el Ejemplo 2, 35,0 g de oxycodona HCl (33,3 g de base seca, aproximadamente 4.000 ppm de 14-hidroxicodeinona) se colocaron en una botella de reacción Parr de 500 ml y se combinaron con 0,49 g de catalizador de Pd/C al 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L) y 159,9 g de isopropanol/agua al 62,3%. La mezcla se situó bajo una atmósfera inerte y a continuación se calentó con agitación a entre 45 y 50 °C. Tras la disolución del material de partida, se dio salida a la atmósfera a la presión del interior de la botella y se aplicó presión de hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)). Tras 5,25 horas de agitación, se liberó el hidrógeno y se dejó que la solución se enfriase a temperatura ambiente. La mezcla se volvió a calentar el día siguiente y se continuó con la hidrogenación durante 4,75 horas.

**[0143]** La mezcla se calentó a 75 °C y a continuación se filtró por succión a través de una membrana de PTFE de 0,2 µm hacia un matraz cilíndrico encamisado de 1 l (equipado con una cabeza de destilación, una atmósfera de nitrógeno, un agitador mecánico, un termopar de tipo K y un recirculador refrigerado programable). La botella Parr se enjuagó con agua desionizada (11,7 g), que se adicionó al matraz de 1 l a través del filtro.

5 [0144] Se adicionó isopropanol (295,6 g) al matraz, y la mezcla se calentó a ebullición (aproximadamente 81 °C). Para eliminar el agua y aumentar el rendimiento, el azeótropo de isopropanol/agua se destiló del matraz hasta que se recogieron 305,7 g. Se adicionó nuevo isopropanol (305,6 g), y la cabeza de destilación se retiró y se sustituyó por un condensador.

10 [0145] La mezcla se enfrió con agitación desde la ebullición a entre 0 y 10 °C durante 8 horas (rampa lineal) y se mantuvo a entre 0 y 10 °C durante 20 horas. El sólido cristalizado a continuación se recogió mediante filtración por succión y se lavó con 107 g de isopropanol/agua 95:5 fríos. El material se secó según se ha descrito en el Ejemplo 1.

[0146] El análisis del material secado usando el método de baja 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 de referencia proporcionó un resultado de < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

15 [0147] El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 proporcionó un resultado de < 5 ppm de codeinona y < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

### Ejemplo 3

20 [0148] En el Ejemplo 3, se combinaron en una botella agitadora Parr de 500 ml, 27,83 g de base libre de oxicodona, humedecida con agua (24,57 g de base seca, 0,0779 mol, aproximadamente 3.000 ppm de 14-hidroxicodeinona), 39,8 g de agua desionizada, 81,9 g de isopropanol, 0,49 g de catalizador de Pd/C al 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L) y HCl concentrado (11,3 g; 0,117 mol; 1,50 equivalentes sobre la base de un ensayo de HCl al 37,7%).

25 [0149] La mezcla se situó bajo una atmósfera inerte y se calentó hasta 75 °C con agitación. Se liberó la presión del interior de la botella, y el sistema se presurizó con hidrógeno (45 psig (310,26 kPa)). La solución se mantuvo en estas condiciones durante 21,7 horas. El análisis por HPLC reveló que la relación del área del pico de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona con respecto a la de oxicodona se redujo del 0,29% al 0,04% durante este tiempo.

30 [0150] Se liberó la presión de hidrógeno y el sistema se situó bajo una atmósfera inerte. Con el fin de evitar una deshidratación adicional de cualquier 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona residual, el pH de la solución se ajustó de 0,5 a 1,8 con 20,7 g de isopropanol saturado con NaOH (había también presencia de algo de hidróxido sódico sólido).

35 [0151] La solución se volvió a calentar a 75 °C y a continuación se filtró a presión a través de un filtro de membrana de PTFE de 0,2 µm alojado en un portafiltras de acero inoxidable de 47 mm con seguimiento térmico (*heat traced*), hacia un reactor cilíndrico encamisado de 500 ml (condensador, N<sub>2</sub>, agitador mecánico, recirculador refrigerado programable). La botella Parr se enjuagó con 8,6 g de agua desionizada, que se adicionó al matraz a través del filtro.

40 [0152] Se adicionó isopropanol (222,5 g) a la solución en el matraz, y la lechada resultante se calentó a aproximadamente 75 °C para volver a disolver el sólido. Tras alcanzarse la temperatura deseada, la solución se mantuvo en la misma durante dos horas (para simular tiempos de procesamiento típicos). Después de este periodo de mantenimiento, no se detectó 14-hidroxicodeinona en una muestra de la mezcla de cristalización.

45 [0153] El circulador se ajustó para efectuar un enfriamiento de 80 °C a 0 °C durante 8 horas. Aproximadamente 24 horas tras haberse iniciado el programa de enfriamiento, se recogieron los sólidos mediante filtración por succión y los mismos se lavaron tres veces con isopropanol/agua 95:5 (232,8 g en total). El material se secó según se ha descrito en el Ejemplo 1.

50 [0154] El análisis del material secado usando el método de baja 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 de referencia proporcionó un resultado de 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0155] El análisis del material secado usando el método del siguiente Ejemplo 6 proporcionó un resultado de < 5 ppm de codeinona y 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

### 55 Ejemplo de referencia 4

[0156] Análisis de muestras para determinar el nivel de 14-hidroxicodeinona.

60 [0157] Los productos de los Ejemplos 1 a 3 se analizaron para determinar el nivel de 14-hidroxicodeinona por debajo del nivel de 100 partes por millón (ppm) mediante un método de HPLC que hace uso de 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 de UV a 220 nm con el uso de un patrón externo. Este método usó fase móvil con componentes volátiles que son compatibles con el análisis de LC/MS.

[0158] Los reactivos que se usaron fueron los siguientes:

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;
6. Ácido fosfórico, aproximadamente al 85%, reactivo de la A.C.S.;
7. Material de referencia de 14-hidroxicodeinona de Albany Molecular Research, Inc.

[0159] El equipo utilizado fue el siguiente:

**A. Sistema de HPLC**

[0160]

1. Sistema de HPLC con capacidad de suministrar 0,4 ml/minuto de fase móvil (Waters Alliance);
2. Detector de luz UV/visible ajustado para monitorizar el eluyente a 220 nm (Waters 2487 UV/Vis);
3. Automuestreador con capacidad de de inyectar 6 µl;
4. Integrador o sistema adecuado de registro de datos (sistema cromatográfico Waters Millennium 32);
5. Columna Atlantis dC18, de Waters, 3 x 250 mm, 5 µm;
6. Calentador de columna con capacidad de mantener una temperatura constante de 50 °C;
7. Desgasificador de vacío en línea.

**B. Equipo para la preparación de la fase móvil**

[0161]

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

**Soluciones**

**A. Carbonato amónico 17mM, pH 9,35**

[0162] Se pesaron y se colocaron en un vaso de precipitados de 1 l, 1,6 ± 0,1 g de carbonato amónico. Se adicionaron al vaso de precipitados 1.000 ml de agua y los mismos se agitaron con un agitador magnético hasta que se disolvió el carbonato amónico. El pH se ajustó a 9,35 - 9,40 con hidróxido amónico.

**B. Fase móvil**

[0163] 400 ml de metanol de calidad para HPLC se mezclaron con 600 ml de carbonato amónico 17mM, pH 9,35-9,40, preparados anteriormente. La mezcla se filtró a través de filtros de membrana para disolventes y a continuación se desgasificó usando un desgasificador de vacío en línea en el sistema de HPLC.

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

[0164] 10,0 ml de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% se pipetearon hacia un matraz volumétrico de 1 litro, se diluyeron a volumen con agua y se mezclaron minuciosamente.

**D. Soluciones patrón de 14-hidroxicodeinona de referencia y de trabajo**

[0165] Se preparó una solución patrón madre de 14-hidroxicodeinona pesando 25 ± 2 mg de material de referencia de 14-hidroxicodeinona y transfiriéndolos a un matraz volumétrico de 250 ml. Se adicionaron aproximadamente 100 ml de solución de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 85% al matraz y los mismos se sonicaron durante aproximadamente 2 minutos o hasta su disolución. La solución se diluyó a volumen con solución de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 0,85% y se mezcló minuciosamente. Esta resultó ser la solución patrón madre de 14-hidroxicodeinona.

[0166] Se preparó una solución de trabajo de solución patrón de 14-hidroxicodeinona de 100 ppm para la determinación de la idoneidad del sistema, pipeteando 5,0 ml de la solución patrón madre de 14-hidroxicodeinona hacia un matraz volumétrico de 100 ml, diluyendo la solución a volumen con agua y mezclando minuciosamente.

[0167] Se preparó una solución de trabajo de solución patrón de 14-hidroxicodeinona de 10 ppm para la determinación de la sensibilidad, pipeteando 5,0 ml de solución patrón de trabajo con 100 ppm de 14-hidroxicodeinona hacia un matraz volumétrico de 50 ml, diluyendo la solución a volumen con agua y mezclando minuciosamente.

5 [0168] Se preparó una solución patrón madre de hidrocodona pesando  $25 \pm 2$  mg de material de referencia de hidrocodona y transfiriendo el contenido a un matraz volumétrico de 250 ml. Se adicionaron aproximadamente 100 ml de solución de  $H_3PO_4$  al 0,85% al matraz y los mismos se sonicaron durante aproximadamente 2 minutos o hasta su disolución. La solución se diluyó a volumen con solución de  $H_3PO_4$  al 0,85% y se mezcló minuciosamente.

#### 10 E. Solución patrón de referencia de trabajo de hidrocodona

[0169] Se preparó solución patrón madre de hidrocodona pesando  $25 \pm 2$  mg de material de referencia de hidrocodona y transfiriendo el contenido a un matraz volumétrico de 250 ml. Se adicionaron al matraz aproximadamente 100 ml de solución de  $H_3PO_4$  al 0,85% y los mismos se sonicaron durante aproximadamente 2 minutos o hasta su disolución. La solución se diluyó a volumen con solución de  $H_3PO_4$  al 0,85% y se mezcló minuciosamente.

#### F. Soluciones de muestra

20 [0170] Se preparó una solución de muestra pesando aproximadamente 250 mg de muestra de API de oxicodona en un vial de centelleo. Se pipetearon 5,0 ml de agua hacia el vial para disolver la muestra. El vial se cerró herméticamente y se sonicó durante aproximadamente 5 minutos o hasta la disolución de la muestra. A continuación el contenido se agitó y se mezcló minuciosamente.

#### 25 G. Solución de Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM)

[0171] A partir de las soluciones patrón madre respectivas se preparó una solución que contenía dos componentes, 14-hidroxicodeinona e hidrocodona.

30 [0172] Se preparó la Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM) pipeteando por separado 10,0 ml de cada solución patrón madre de hidrocodona anteriormente indicada y de 14-hidroxicodeinona anteriormente indicada, hacia el mismo matraz volumétrico de 100 ml y la misma se diluyó a volumen con una cantidad suficiente de agua y se mezcló minuciosamente.

#### 35 H. Condiciones de HPLC

[0173] Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Columna:                          | Waters, Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 $\mu$ m.                                 |
| Temperatura de la columna:        | 50 °C   |
| 40 Longitud de onda del detector: | 220 nm  |
| Volumen de inyección:             | 6 $\mu$ 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   |
| 45 Tiempo de pasada:              | 70 minutos para las muestras y 40 minutos para las soluciones patrón y de RTM |

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

50 [0174] Antes de llevar a cabo el ensayo de idoneidad del sistema, se equilibró una nueva columna durante la noche (al menos 12 horas) bombeando fase móvil a través de la misma a 0,4 ml/min. Después de equilibrar la nueva columna, se inyectaron al sistema equilibrado 6  $\mu$ l de solución de RTM para garantizar que los dos picos de los componentes eluidos no interfiriesen entre sí. Se muestra en la Figura 3 una separación típica de la solución de ensayo de idoneidad del sistema.

#### 55 J. Ensayo de idoneidad del sistema

[0175] Se llevó a cabo un ensayo de idoneidad del sistema inyectando la solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 100 ppm en el sistema y llevando a cabo el ensayo de idoneidad del sistema como se describe en la USP <621> con la realización de seis pasadas diferentes de inyecciones de 6  $\mu$ l. Los resultados del ensayo de idoneidad del sistema satisficieron los siguientes criterios enumerados en la Tabla 1 a continuación.

**TABLA 1**

| Ensayo n.º   | Ensayo de Idoneidad del Sistema                                       | Especificación |
|--|---|----------------|
| 1  | RSD de 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 ≥ 2.000      |
| 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 de 14-hidroxicodeinona de 100 ppm para los Ensayos n.º 1 a 3.<br>(2) se usó la RTM para el Ensayo n.º 4.<br>(3) se usó la solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 10 ppm para el Ensayo n.º 5. |   |                |

**[0176]** Antes de iniciar el experimento se inyectaron 6 µl de agua para garantizar que no hubiese picos interferentes coeluidos con el pico correspondiente a la 14-hidroxicodeinona. A continuación se llevó a cabo el procedimiento siguiente.

5

**[0177]** La solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 100 ppm se inyectó seis veces en diferentes pasadas, y el sistema se comprobó para verificar que satisfacía las especificaciones del ensayo de idoneidad del sistema según se enumera para los Ensayos n.º 1, 2 y 3 en la anterior Tabla 1.

10

**[0178]** La solución de RTM se inyectó y se pasó una vez en el sistema de HPLC para confirmar que el sistema satisfacía la especificación del ensayo de idoneidad del sistema según se enumera para el Ensayo n.º 4 en la anterior Tabla 1.

15

**[0179]** La solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 10 ppm se inyectó y se pasó una vez en el sistema de HPLC para confirmar que el sistema presentaba una relación de señal a ruido S/N superior o igual a 10, según se enumera en la especificación para el Ensayo n.º 5 en la anterior Tabla 1.

20

**[0180]** Después de que el sistema superase la totalidad de los ensayos anteriormente indicados, se ejecutó el siguiente procedimiento de HPLC.

**[0181]** Se inyectaron la solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 100 ppm y la solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 10 ppm, cada una por separado. Ambas soluciones patrón de trabajo se usaron para cuantificar las muestras. Se enumeran en la siguiente Tabla 2 los parámetros de ajuste e integración.

**TABLA 2**

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

25

**[0182]** En la Figura 4 y en la Figura 5 se muestran respectivamente cromatogramas de HPLC típicos para la solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 100 ppm y la solución de muestra de API de oxycodona. Se presentan en la siguiente Tabla 3 los tiempos de retención de la 14-hidroxicodeinona y otras sustancias relacionadas.

**TABLA 3**

| ID de pico                                | Tiempo de retención relativo con respecto a oxycodona (RRT) |
|---|---|
| Oxycodona-N-Óxido (ONO)                   | 0,16  |
| Noroxycodona                              | 0,31  |
| Oximorfona                                | 0,45  |
| 7,8-Dihidro-8,14-dihidroxicodeinona (DDC) | 0,58  |
| 14-Hidroxicodeina                         | 0,73  |
| 14-hidroxicodeinona                       | 0,79  |
| 6-α-Oxycodol                              | 0,96  |
| Hidrocodona                               | 0,95  |
| Oxycodona                                 | 1,0   |
| Tebaina                                   | 1,89  |

30

**[0183]** Se llevaron a cabo los cálculos siguientes usando los resultados obtenidos anteriormente.

**[0184]** Usando el software Millennium®, se introdujeron los siguientes parámetros:

En el juego de muestras, las concentraciones patrón para los dos patrones de trabajo (10 y 100 ppm) se calcularon de la manera siguiente:

$$\text{Conc. patrón 100 PPM} = \frac{W_{\text{patr}} \text{ corregido por pureza}}{250} \times 0,05$$

$$\text{Conc. patrón 10 PPM} = \frac{W_{\text{patr}} \text{ corregido por pureza}}{250} \times 0,005$$

donde  $W_{\text{patr}}$  es el peso de patrón.

[0185] Se introdujo también lo siguiente:

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).

[0186] La cantidad de 14-hidroxicodeinona (abreviada como OHC) en la muestra de oxycodona en ppm se puede determinar automáticamente a partir de una curva de calibración lineal usando los dos patrones (100 ppm y 10 ppm) y la ecuación utilizada en el cálculo siguiente.

$$\text{ppm de 14 OHC} = \frac{A_{\text{muestras}} - Y_{\text{intersec}}}{\text{Pendiente}} \times \frac{D}{W_{\text{muestras}}} \times 1.000.000$$

donde:

$A_{\text{muestras}}$  = área del pico de 14OHC

$Y_{\text{intersec}}$  = 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)

$W_{\text{muestras}}$  = peso de la muestra en mg

1.000.000 = factor de conversión para convertir el resultado en ppm

### Ejemplo 5

[0187] 3,0 g de sal clorhídrica de oxycodona que contenía 154 ppm de 14-hidroxicodeinona se disolvieron en 20 ml de agua para obtener una solución clara en una botella de reacción Parr de 250 ml. Se adicionaron a la solución 0,05 g de catalizador de Pd/C 5%, humedecido con agua al 50% (tipo Johnson Matthey 87L), y 1 ml de ácido fórmico al 88%. La mezcla se situó bajo atmósfera inerte sin aportación de hidrógeno y a continuación se calentó a entre 45 °C y 50 °C. Después de 2 horas de agitación, se tomó una muestra para verificar la desaparición de 14-hidroxicodeinona. La muestra no presentaba 14-hidroxicodeinona por el método de HPLC que se ha descrito en el anterior Ejemplo 4 de referencia.

[0188] La solución a continuación se filtró por succión 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 alícuota de 2 ml. A esta solución se le adicionaron 2,0 ml de alcohol isopropílico para obtener una solución clara, adicionándose a continuación 4,0 ml de acetato de etilo. La solución se agitó, se enfrió y se mantuvo a entre 0 y 5 °C durante 20 horas para formar cristales de oxycodona clorhidrato. El sólido cristalino se aisló mediante filtración por succión. El sólido húmedo se secó en un horno a 50 °C y a una presión de 10 mmHg. El sólido seco pesaba 0,12 g.

[0189] El análisis realizado usando el método de HPLC del anterior Ejemplo 4 de referencia indicó que en la composición de sal clorhidrato de oxycodona había presentes aproximadamente 11 ppm de 14-hidroxicodeinona. En otra alícuota de 2 ml de la solución de filtrado se adicionaron a la solución concentrada de oxycodona clorhidrato de 16 a 18 ml de alcohol isopropílico, efectuándose a continuación una cristalización y un secado. El procedimiento produjo sal clorhidrato de oxycodona que contenía aproximadamente 6,8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

### Ejemplo 6

Análisis de la muestra para determinar la 14-hidroxicodeinona y la codeinona

[0190] Los productos de los Ejemplos 1 a 3 se analizaron por el siguiente método alternativo para determinar la cantidad presente de codeinona y 14-hidroxicodeinona. Este método usa una columna Waters Symmetry C<sub>18</sub> mantenida a 40 °C

con elución isocrática que utiliza una fase móvil de tampón de fosfato sódico, dodecilsulfato sódico (SDS), acetonitrilo (ACN) y metanol (MeOH).

**[0191]** 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 (99%+), Ultrapure, Fluka o equivalente;
5. Acetonitrilo, calidad para HPLC o equivalente;
6. Metanol, calidad para HPLC o equivalente;
7. Hidróxido sódico, calidad de reactivo de ACS o equivalente;
8. Oxiconona HCl con bajo contenido de ABUG para ser usada como parte de la matriz en la preparación de patrones;
9. Material de referencia de codeinona de Rhodes Technologies o equivalente;
10. Material de referencia de 14-hidroxicodeinona de Albany Molecular Research o equivalente

**[0192]** El equipo que se usó fue el siguiente:

#### A. Sistema de HPLC

**[0193]** Para este análisis se usó un sistema de HPLC con un detector de doble longitud de onda con capacidad de funcionar bajo condiciones isocráticas a 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

**[0194]** Para este análisis se usó un aparato de filtración al vacío de HPLC con un filtro de membrana de nailon (0,45 µm).

#### Soluciones

##### i. Solución de hidróxido sódico al 50% (peso/volumen)

**[0195]** Se pesaron 50 g de pellets de hidróxido sódico y los mismos se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml. Se adicionaron a continuación 60 ml de agua y se sonicaron hasta que los pellets se disolvieron por completo. Los pellets se diluyeron a volumen con agua y se mezclaron bien. (También se puede usar una solución de NaOH al 50% peso/volumen, disponible comercialmente).

##### ii. Solución de ácido fosfórico I ( $H_3PO_4 \sim 8,5\%$ )

**[0196]** 10 ml de ácido fosfórico concentrado (85%) se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml que contenía aproximadamente 50 ml de agua. El volumen se diluyó con agua y a continuación se mezcló.

##### iii. Solución de ácido fosfórico II ( $H_3PO_4 \sim 0,85\%$ )

**[0197]** 10 ml de ácido fosfórico al 85% se pipetearon a un matraz volumétrico de 1.000 ml, se diluyeron a volumen con agua y se mezclaron bien. Este fue el diluyente para la preparación de la muestra y del patrón.

##### iv. Fase móvil

**[0198]** Se pesaron  $3,45 \text{ g} \pm 0,1 \text{ g}$  de fosfato sódico monobásico monohidrato en un matraz de 1 l. Se adicionaron 1.000 ml de agua y a continuación se agitaron con un agitador magnético hasta la disolución. Se adicionaron  $5,41 \text{ g} \pm 0,1 \text{ g}$  de dodecilsulfato sódico y se mezclaron bien hasta la disolución. Esta solución se filtró usando filtración al vacío con un filtro de membrana de nailon de 0,45 µm. El pH de esta solución se ajustó con solución de NaOH al 50% a un pH final de  $7,50 \pm 0,05$ .

**[0199]** 722,5 ml de la solución anterior se mezclaron entonces con 157,5 ml de acetonitrilo, y a continuación se adicionaron a las soluciones y se mezclaron minuciosamente 120 ml de metanol. El pH final se ajustó a  $7,80 \pm 0,01$  con solución de ácido fosfórico  $\sim 8,5\%$ . La fase móvil se sonicó durante aproximadamente 5 minutos para eliminar el aire disuelto.

**i. Preparación de solución patrón calculada con respecto a muestras secadas****A. Solución madre de codeinona/14-hidroxicodeinona I**

5 [0200] Se pesaron  $25 \pm 1$  mg de materiales de referencia tanto de codeinona como de 14-hidroxicodeinona y los mismos se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml, se diluyeron a volumen y se disolvieron con solución de ácido fosfórico ~0,85% II.

**ii. Patrón madre de 100 ppm II**

10 [0201] 1 ml de solución madre I se pipeteó a un matraz volumétrico de 50 ml, se diluyó a volumen con solución de ácido fosfórico ~0,85% II y a continuación se mezcló.

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

15 [0202] Se pesaron  $500 \pm 5$  mg de material con bajo contenido de ABUG y oxicodona en un matraz volumétrico de 10 ml. Se pipeteó 1 ml de patrón madre II y el mismo se diluyó a volumen con solución de ácido fosfórico ~0,85% II y se mezcló.

**iv. Solución de oxicodona no enriquecida**

20 [0203] Se pesaron  $500 \pm 5$  mg de material con bajo contenido de ABUG y oxicodona en un matraz volumétrico de 10 ml, se diluyeron a volumen con solución de ácido fosfórico ~0,85% II y se mezclaron. (Esta solución se usó para calcular el contenido residual tanto de codeinona como de 14-hidroxicodeinona en el patrón de trabajo).

25

**E. Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM)**

30 [0204] Se pipeteó a un matraz volumétrico de 50 ml, 1,0 ml de la solución madre I de Codeinona/14-Hidroxicodeinona. Usando una micropipeta, se transfirieron y diluyeron a volumen con solución de ácido fosfórico ~0,85% II, 100  $\mu$ l de la solución de Oxicodona no enriquecida. La concentración de Codeinona, 14-Hidroxicodeinona y Oxicodona fue de aproximadamente 100 ppm.

**F. Preparaciones de las muestras****i. Solución de muestra de oxicodona HCl de 50 mg/ml**

35 [0205] Se pesaron  $500 \pm 5$  mg de Oxicodona HCl por duplicado en matraces volumétricos independientes de 10 ml para cada uno de los Ejemplos 1, 2 y 3. La Oxicodona HCl se diluyó entonces a volumen con la solución de ácido fosfórico ~0,85% II y se sometió a agitación vorticial para disolver la muestra. Una cantidad suficiente de esta muestra se transfirió a un vial de HPLC para inyección.

40

**G. Condiciones de HPLC**

45 [0206] Las condiciones de HPLC se ajustaron de la manera siguiente:

**TABLA 4. Condiciones de HPLC**

| Parámetro  | Condición  |
|--|--|
| Columna de HPLC  | Symmetry C <sub>18</sub> , 3,0 x 150 mm, tamaño de partículas 3,5 $\mu$ m      |
| Fase Móvil   | Fosfato 18mM/SDS 13mM pH = 7,50:ACN:MeOH (72,25:15,75:12,0) pH=7,80 $\pm$ 0,01 |
| Caudal*  | 0,7 ml/min   |
| Temperatura columna  | 40 °C  |
| Detección  | 220 nm   |
| Volumen inyección  | 5 $\mu$ l  |
| Tiempo de pasada   | 50 minutos   |
| * El parámetro puede ajustarse para alcanzar los tiempos de retención. |  |

**H. Idoneidad del sistema**

50 [0207] Se materializó una inyección (5  $\mu$ l) de una solución blanco (solución de ácido fosfórico ~0,85% II), seguida por una inyección de la RTM para determinar si había algún pico interferente en la solución blanco. Se materializaron 6 inyecciones del patrón de trabajo III. A continuación las inyecciones para la idoneidad del sistema se sometieron a ensayo para verificar que las mismas cumplieran los criterios de idoneidad del sistema que se muestran 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 Oxycodona                                    | NLT 2                   |
| Factor de cola para Oxycodona   | 0,7-2,0                 |
| Tiempos de retención relativos para Codeinona basándose en la Oxycodona             | aproximadamente 0,44    |
| Tiempos de retención relativos para 14-Hidroxicodeinona basándose en la Oxycodona   | aproximadamente 0,85    |
| %RSD de 6 inyecciones de idoneidad del sistema para Codeinona y 14-Hidroxicodeinona | NMT 20%                 |

[0208] Los tiempos de retención esperados fueron los siguientes:

| <u>Componentes</u>  | <u>Tiempos de retención esperados</u> |
|---------------------|---------------------------------------|
| Codeinona           | 14 ± 2 min                            |
| 14-Hidroxicodeinona | 27 ± 4 min                            |
| Oxycodona           | 32 ± 6 min                            |

5 **I. Procedimiento de inyección**

[0209] Una vez que se equilibró la columna, las soluciones patrón y de muestra se inyectaron según la siguiente secuencia de la Tabla 6:

**Tabla 6**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| Blanco (diluyente)                   | 1 inyección  |
| Solución de resolución               | 1 inyección  |
| Patrón de Trabajo III                | 6 inyecciones para RSD, las 2 últimas inyecciones para calibración |
| Blanco (diluyente)                   | 2 inyecciones  |
| Solución de oxycodona no enriquecida | 2 inyecciones  |
| Muestra 1, Prep. n.º 1               | 2 inyecciones  |
| Patrón de Trabajo III                | 2 inyecciones  |
| Muestra 1, Prep. n.º 2               | 2 inyecciones  |
| Muestra 2, Prep. n.º 1               | 2 inyecciones  |
| Muestra 2, Prep. n.º 2               | 2 inyecciones  |
| Patrón de trabajo III                | 2 inyecciones  |
| Muestra 3, Prep. n.º 1               | 2 inyecciones  |
| Muestra 3, Prep. n.º 2               | 2 inyecciones  |
| Patrón de trabajo III                | 2 inyecciones  |

10 [0210] Los picos de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona se identificaron usando los tiempos de retención relativos según se ha descrito anteriormente.

**Cálculos**

15 [0211] Se midieron y registraron las respuestas de picos de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona. El contenido de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona se calculó en ppm usando la siguiente ecuación:

$$ppm = \frac{R_m \times W_{patr}}{R_{patr} \times W_m} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{1}{10} \times \frac{10}{1} \times \frac{1.000.000}{1}$$

$$ppm = \frac{R_m \times W_{patr} \times 200}{R_{patr} \times W_m}$$

20

Donde:

ppm = Partes por millón de codeinona ó 14-hidroxicodeinona en oxycodona HCl

R<sub>m</sub> = Respuesta de Codeinona ó 14-Hidroxicodeinona en Solución de Muestra

25 R<sub>patr</sub> = Respuesta de Codeinona ó 14-Hidroxicodeinona en Solución Patrón menos la respuesta del patrón no enriquecido

W<sub>patr</sub> = Peso del patrón, corregido con respecto a la pureza, mg

W<sub>m</sub> = Peso de la muestra, mg

1.000.000 = Factor de conversión para ppm

30

$$\% \text{ codeinona/14-hidroxicodeinona} = ppm / 10.000$$

**[0212]** Los resultados para el Ejemplo 1 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 proporcionaron un resultado de < 5 ppm de codeinona y 8 ppm de 14-hidroxicodeinona.

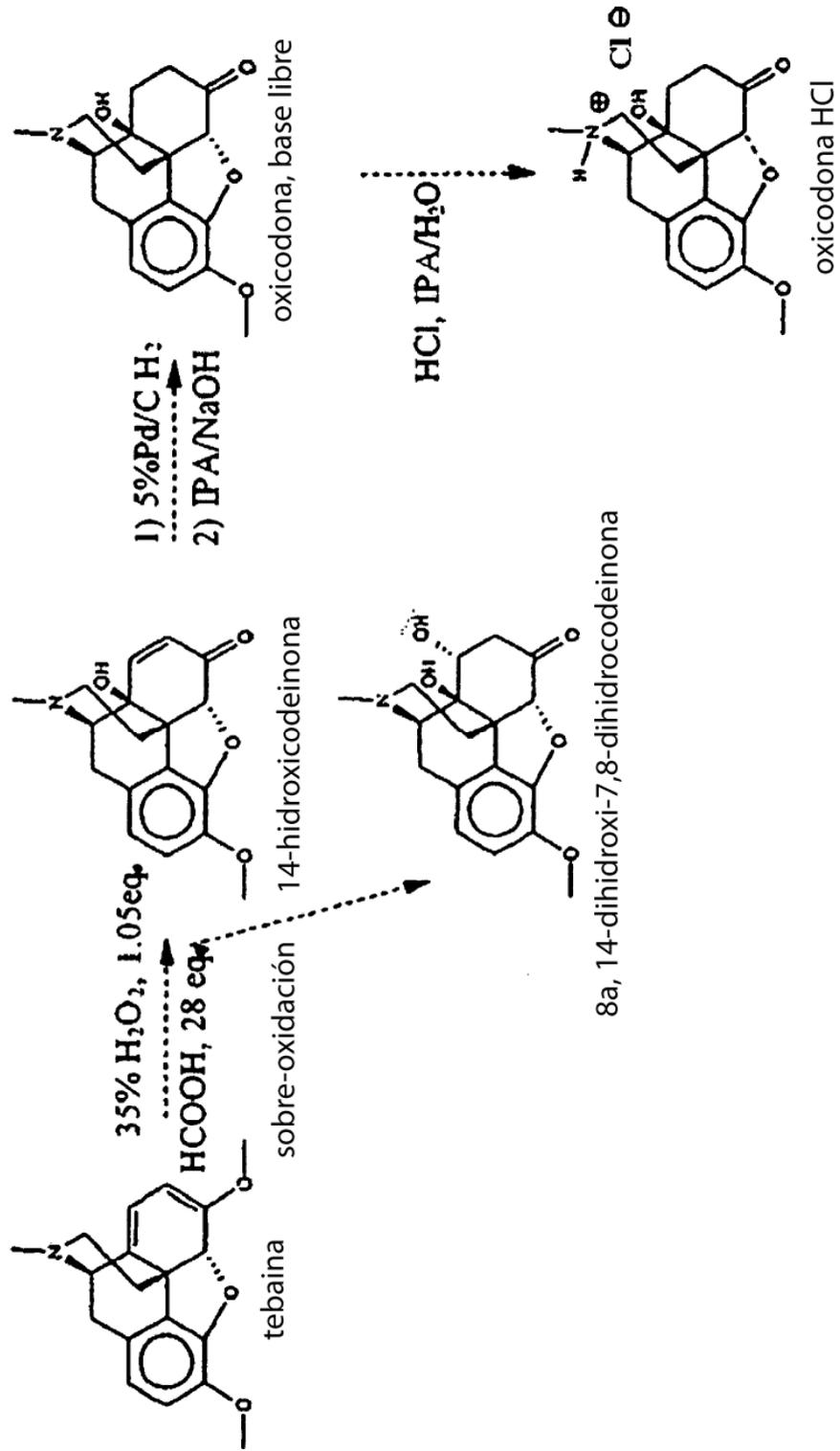
5 **[0213]** Los resultados para el Ejemplo 2 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 proporcionaron un resultado de < 5 ppm de codeinona y < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

**[0214]** Los resultados para el Ejemplo 3 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 proporcionaron un resultado de < 5 ppm de codeinona y 10 ppm de 14-hidroxicodeinona.

**REIVINDICACIONES**

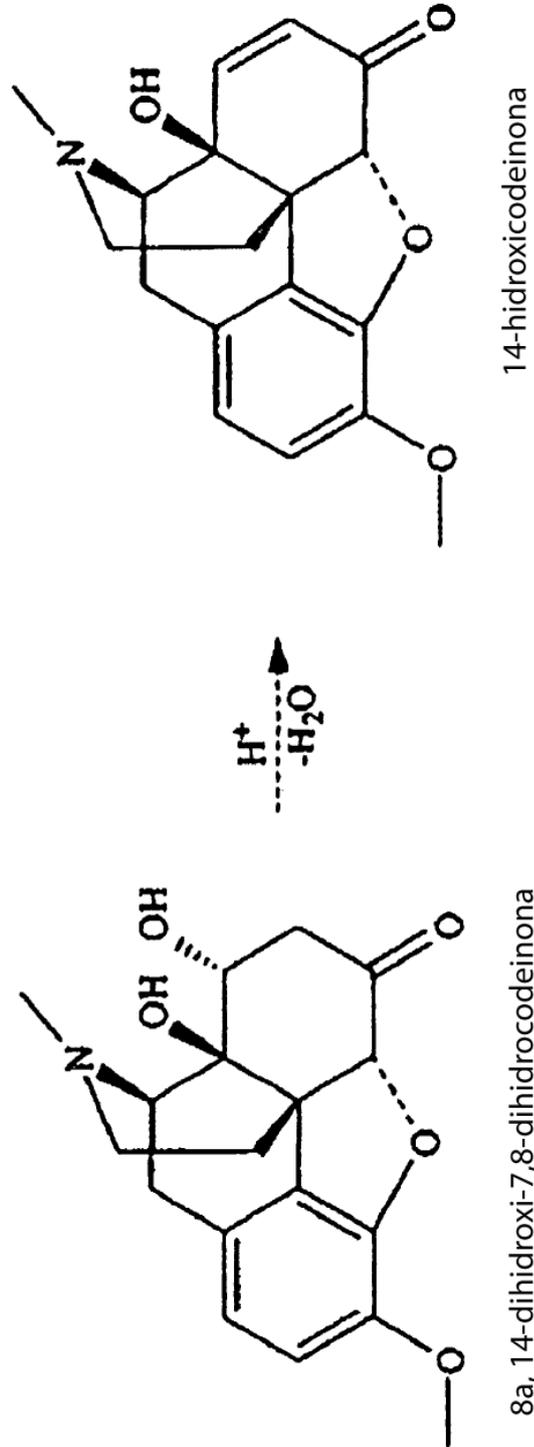
- 5 1. Proceso para preparar una composición de oxicodona clorhidrato la cual tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, que comprende hidrogenar una composición de oxicodona clorhidrato que tiene por lo menos 100 ppm de 14-hidroxicodeinona según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6, en un disolvente adecuado para producir una composición de oxicodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona, en donde el disolvente adecuado se selecciona del grupo compuesto por agua, un alcohol, un éter, una amida, N-metilpirrolidona, un ácido carboxílico, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados, que comprende además recuperar la composición de oxicodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona a partir del disolvente, en donde la etapa de recuperación comprende cristalizar la composición de oxicodona clorhidrato que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona y filtrar la composición cristalizada del disolvente.
- 10 2. Proceso de la reivindicación 1, en el que la hidrogenación se lleva a cabo con un catalizador y un dador de hidrógeno.
- 15 3. Proceso de la reivindicación 2, en el que el catalizador es paladio sobre carbono.
- 20 4. Proceso de la reivindicación 3, en el que la hidrogenación utiliza gas hidrógeno y el catalizador de paladio sobre carbono.
- 25 5. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, un alcohol, un éter, N-metilpirrolidona, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados.
- 30 6. Proceso de la reivindicación 5, en el que el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, isopropanol, metanol, etanol, tetrahidrofurano, dioxano, N-metilpirrolidona, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados.
- 35 7. Proceso de la reivindicación 6, en el que el disolvente se selecciona del grupo compuesto por agua, isopropanol, metanol, etanol, y una mezcla apropiada de dos o más cualesquiera de los disolventes antes mencionados.
8. Proceso de la reivindicación 5, en el que el disolvente es una combinación de isopropanol y agua.
9. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que por lo menos una parte de la 14-hidroxicodeinona se obtiene a partir de  $8\alpha$ , 14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona.

Figura 1



Esquema de reacción del proceso usado para producir oxycodona HCl a partir de tebaina.

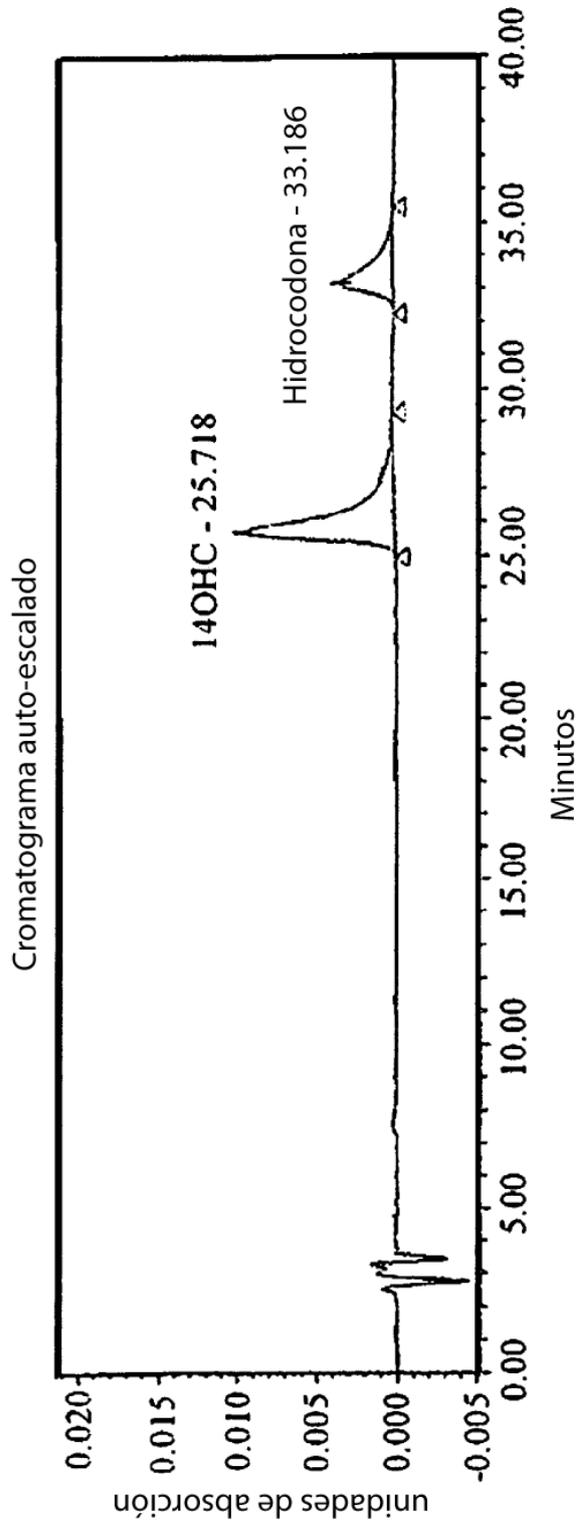
Figura 2



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

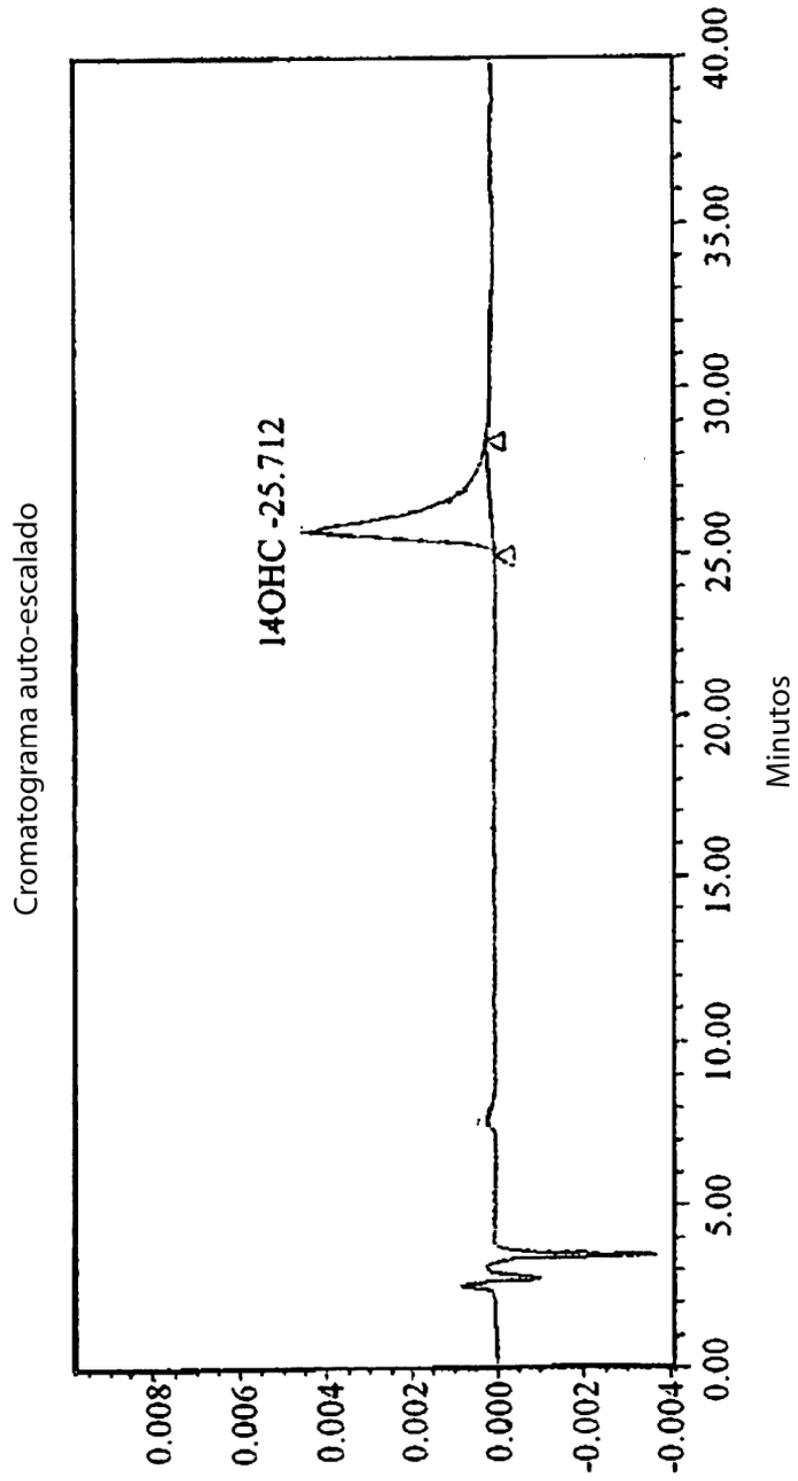
**Figura 3**

Cromatograma de HPLC típico para solución de RTM



**Figura 4**

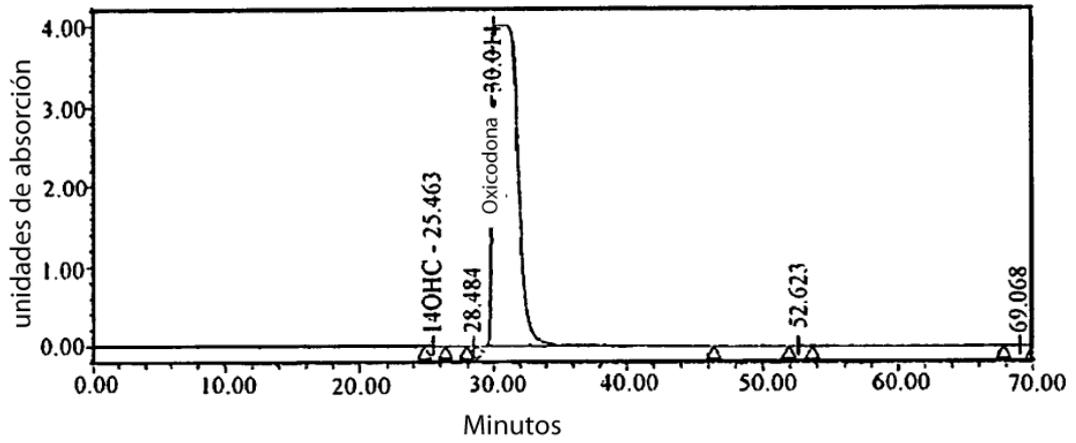
Cromatograma de HPLC típico de la solución patrón de trabajo de 100 ppm de 14OHC



**Figura 5**

**Cromatograma de HPLC típico de la solución de muestra que contiene API de oxycodona**

Cromatograma auto-escalado



Cromatograma auto-escalado

