

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 287**

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 10011788 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2316837**

54 Título: **Proceso para preparar oxicodeona 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:
25.04.2018

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 2 665 287 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 semisintético 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 una variedad de efectos entre los que se incluye la analgesia.

15

[0003] Actualmente, Purdue Pharma L.P comercializa 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 de Estados Unidos n.º 5.266.331, 5.508.042, 5.549.912 y 5.656.295 dan a conocer formulaciones de oxycodona de liberación sostenida.

25

[0005] La tebaína, compuesto obtenido a partir de opio, aunque no se usa medicinalmente 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 se puede utilizar codeína. La 14-hidroxicodeinona es el precursor inmediato de la oxycodona en estos esquemas.

[0006] Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 3.894.026 y en la patente de Estados Unidos n.º 4.045.440 se han publicado métodos de producción de tebaína o derivados de opio 14-hidroxi-sustituidos.

30

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

35

[0008] En la patente de Estados Unidos n.º 6.008.355 y en *Tetrahedron* 55, 1999 (Coop y Rice) se ha publicado la reacción de codeinona a 14-hidroxicodeinona.

[0009] La metilación de codeinona a tebaína se ha publicado en *Heterocycles*, 1988, 49, 43-7 (Rice) y en el documento EP0889045.

40

[0010] La patente de Estados Unidos n.º 6.177.567 describe la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona a oxycodona por reducción con difenilsilano y Pd(Ph₃P)/ZnCl₂ ó con hipofosfito sódico en combinación con un catalizador de Pd/C en ácido acético acuoso.

45

[0011] Krabnig 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

[0012] Durante la oxidación de tebaína para obtener 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. De este modo, en la composición final de oxycodona clorhidrato hay presente 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

[0013] En la técnica existe 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.

60

[0014] Todas las referencias citadas en la presente se incorporan a título de referencia en su totalidad a todos los efectos.

Objetivos y sumario de la invención

5 **[0015]** Es un objetivo de ciertas realizaciones de la presente invención proporcionar un proceso para reducir la 14-hidroxicodeinona en una composición de oxicodona clorhidrato a una cantidad inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, o inferior a 10 ppm.

[0016] La expresión “ppm”, tal como 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.

10 **[0017]** El término 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona incluye o bien 8 α ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona; o bien 8 β ,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona o puede incluir una mezcla de los dos compuestos.

15 **[0018]** La preparación de oxicodona clorhidrato puede ser, por ejemplo, un ingrediente farmacéutico activo (API) de oxicodona, tal como oxicodona clorhidrato U.S.P., sin combinar o combinado con otro u otros ingredientes. Por ejemplo, la preparación de oxicodona 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 su calidad. Preferentemente, la preparación de oxicodona clorhidrato es un API de oxicodona clorhidrato y contiene por lo menos un 95% de oxicodona clorhidrato, por lo menos un 98% de oxicodona clorhidrato, por lo menos un 99% de oxicodona clorhidrato, o por lo menos un 99,9% de oxicodona clorhidrato.

25 **[0019]** El método de detección de la presencia de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxicodona se puede llevar a cabo de acuerdo con la Solicitud Provisional de Estados Unidos, cedida en común, n.º de serie 60/557.502, titulada “Methods For Detecting 14-Hydroxycodeinone” y presentada el 29 de marzo de 2004, y de acuerdo con la Solicitud Provisional de Estados Unidos titulada “Methods For Detecting 14-Hydroxycodeinone”, presentada el 31 de enero de 2005.

Breve descripción de los dibujos

30 **[0020]**

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.

35 La Figura 3 representa una separación de la solución de prueba de idoneidad del sistema del Ejemplo 4.

La Figura 4 representa un cromatograma de HPLC para la Solución Patrón de Trabajo de 100 PPM de 14OHC del Ejemplo 4.

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

40

Descripción detallada

45 **[0021]** La invención se refiere a un proceso para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una composición de oxicodona clorhidrato (por ejemplo, API de oxicodona clorhidrato), y a la composición resultante de oxicodona clorhidrato que tiene un nivel de 14-hidroxicodeinona inferior a 25 ppm recuperada de ese proceso. En ciertas realizaciones, la presente invención se refiere a un proceso para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una composición de oxicodona clorhidrato, que comprende hacer reaccionar la composición de oxicodona clorhidrato con una cantidad catalíticamente eficaz de catalizador de paladio-carbono e 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; o inferior a 10 ppm.

55 **[0022]** 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 la 14-hidroxicodeinona, tales como, por ejemplo, codeinona.

60 **[0023]** 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.

[0024] La hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona en los procesos de la presente invención utiliza gas hidrógeno junto con un catalizador de paladio/carbono.

- 5 **[0025]** En ciertas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de aproximadamente 5 PSIG a aproximadamente 200 PSIG, o de aproximadamente 40 PSIG a aproximadamente 60 PSIG. En ciertas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 40°C a aproximadamente 85°C.
- 10 **[0026]** 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.
- 15 **[0027]** 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 que es inferior a 25 ppm, inferior a 15 ppm, o inferior a 10 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 aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 36 horas. La hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona se lleva a cabo en presencia de paladio 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 aproximadamente un 0,05% peso/peso a aproximadamente un 50% peso/peso, o de aproximadamente un 0,5% peso/peso a aproximadamente un 5%, con respecto a la composición tratada.
- 20 **[0028]** La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente tal como agua; un alcohol (tal como, por ejemplo, isopropanol, metanol o etanol); tetrahidrofurano; un hidrocarburo aromático (tal como benceno); un éter (tal como dioxano); un éster de un ácido alcanoico inferior (tal como acetato de metilo o acetato de etilo); una amida (tal como, por ejemplo, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida u otras amidas de ácidos grasos inferiores N-alquilsustituidas); N-metilpirrolidona; formilmorfolina; β-metoxipropionitrilo; 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-disolvente es isopropanol/agua.
- 25 **[0029]** En ciertas realizaciones, el disolvente se mezcla típicamente con la composición que contiene 14-hidroxicodeinona (por ejemplo, una composición de oxicodona) antes de la hidrogenación.
- 30 **[0030]** En ciertas realizaciones, puede que sea necesario llevar a cabo el proceso de la presente invención, o una o más etapas pertinentes 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 aproximadamente 10 ppm.
- 35 **Aspectos adicionales**
- 40 **[0031]** La oxicodona 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 oxicodona 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, aunque sin carácter limitativo, 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, etcétera. 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 y similares. 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 desintegración 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 viscosidad 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 de la presente invención 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 y similares), comprimidos bucales, supositorios, soluciones, suspensiones, etcétera.
- 60 **[0032]** En la presente se da a conocer un método de tratamiento del dolor administrando a un paciente humano las formas de dosificación que se describen en este documento.

- 5 **[0033]** Cuando la forma de dosificación es oral, la forma de dosificación contiene de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 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 aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 15 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 160 mg. Las dosificaciones particularmente preferidas para una administración de una vez al día son aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 60 mg, aproximadamente 80 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 120 mg, aproximadamente 160 mg o aproximadamente 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 de Estados Unidos n.º 5.266.331, 5.508.042, 5.549.912 y 5.656.295.
- 10 **[0034]** 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.
- 20 **[0035]** 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 ciertos aspectos, las partículas tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm, preferentemente de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 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.
- 25 **[0036]** 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.
- 30 **[0037]** Los siguientes ejemplos 1, 2, 4 y 6 ilustran varios aspectos de la presente invención. No deben interpretarse como limitativos de las reivindicaciones en modo alguno.
- 35

Ejemplo 1

- 40 **[0038]** 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 de la botella hacia la atmósfera y se aplicó presión de hidrógeno (45 PSIG) durante 4 horas. Al final de la hidrogenación, se dio salida al hidrógeno y se dejó que la solución se enfriase hasta temperatura ambiente.
- 45 **[0039]** El 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).
- 50 **[0040]** 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.
- 55 **[0041]** El análisis del material secado usando el método de baja 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 proporcionó un resultado de 6 ppm de 14-hidroxicodeinona.
- 60

[0042] 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

5

[0043] 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 liberó a la atmósfera la presión de la botella y se aplicó presión de hidrógeno (45 PSIG). 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.

10

15

[0044] 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.

20

[0045] 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 hubo recogido 305,7 g. Se adicionó nuevo isopropanol (305,6 g), y la cabeza de destilación se retiró y se sustituyó por un condensador.

25

[0046] 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.

30

[0047] El análisis del material secado usando el método de baja 14-hidroxicodeinona del siguiente Ejemplo 4 proporcionó un resultado de < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

[0048] 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 4

35

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

40

[0049] Los productos de los Ejemplos 1 y 2 se analizaron para determinar el nivel de 14-hidroxicodeinona por debajo del nivel de 100 partes por millón (PPM) a través de 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, pH 9,35, y metanol (60:40). 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.

45

[0050] Los reactivos que se usaron fueron los siguientes:

1. Carbonato amónico, calidad de reactivo analítico (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.

55

[0051] El equipo utilizado fue el siguiente:

A. Sistema de HPLC

60

[0052]

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 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.

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

[0053]

- 10 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

15 **Carbonato amónico 17mM, pH 9,35**

[0054] 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.

20

B. Fase móvil

[0055] 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.

25

C. Solución de ácido fosfórico al 0,85%

[0056] 10,0 ml de H₃PO₄ al 85% se pipetearon hacia un matraz volumétrico de 1 litro, se diluyeron a volumen con agua y se mezclaron minuciosamente.

30

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

[0057] 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 H₃PO₄ 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 H₃PO₄ al 0,85% y se mezcló minuciosamente. Esta resultó ser la solución patrón madre de 14-hidroxicodeinona.

35

[0058] 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.

40

[0059] 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 de 100 ppm de 14-hidroxicodeinona hacia un matraz volumétrico de 50 ml, diluyendo la solución a volumen con agua y mezclando minuciosamente.

45

[0060] Se preparó una solución patrón madre de hidrocodona pesando 25 ± 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 H₃PO₄ 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 H₃PO₄ al 0,85% y se mezcló minuciosamente.

50

E. Solución patrón de referencia de trabajo de hidrocodona

[0061] Se preparó solución patrón madre de hidrocodona pesando 25 ± 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 H₃PO₄ 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 H₃PO₄ al 0,85% y se mezcló minuciosamente.

55

F. Soluciones de muestra

[0062] 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

60

se sonicó durante aproximadamente 5 minutos o hasta la disolución de la muestra. A continuación, el contenido se agitó y se mezcló minuciosamente.

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

[0063] A partir de las soluciones patrón madre respectivas se preparó una solución que contenía dos componentes, 14-hidroxicodeinona e hidrocodona.

[0064] 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 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.

H. Condiciones de HPLC

[0065] Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

Columna:	Waters, Atlantis dC18, 3 x 250 mm, 5 µm.
Temperatura de la columna:	50 °C
Longitud de onda del detector:	220 nm
Volumen de inyección:	6 µl
Cuantificación:	Área del pico de 14-hidroxicodeinona
Fase Móvil:	Carbonato amónico 17mM, pH 9,35 - 9,40:metanol (60:40)
Caudal:	0,4 ml/minuto
Tiempo de pasada:	70 minutos para las muestras y 40 minutos para las soluciones patrón y de RTM

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

[0066] 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 µl 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.

J. Ensayo de idoneidad del sistema

[0067] Se llevó a cabo un ensayo de idoneidad del sistema inyectando en el sistema la solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 100 ppm y llevando a cabo el ensayo de idoneidad del sistema tal como se describe en la USP <621> con la realización de seis pasadas diferentes de inyecciones de 6 µl. 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. (2) se usó la RTM para el Ensayo n.º 4. (3) se usó la solución patrón de trabajo de 14-hidroxicodeinona de 10 ppm para el Ensayo n.º 5.		

[0068] 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.

[0069] 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.

[0070] 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.

[0071] 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.

5 [0072] Después de que el sistema superase la totalidad de los ensayos anteriores, se ejecutó el siguiente procedimiento de HPLC.

10 [0073] 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

15 [0074] 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-Oxicodol	0,96
Hidrocodona	0,95
Oxycodona	1,0
Tebaína	1,89

20 [0075] Se llevaron a cabo los cálculos siguientes usando los resultados obtenidos anteriormente. 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:

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

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

donde W_{patr} es el peso de patrón.

30 [0076] 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).

35 [0077] 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.

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

donde:

- 5 A_{mues} = área del pico de 14OHC
 Y_{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_{mues} = peso de la muestra en mg
 1.000.000 = factor de conversión para convertir el resultado en PPM

Ejemplo 6

[0078] Análisis de la muestra para determinar la 14-hidroxicodeinona y la codeinona

[0079] Los productos de los Ejemplos 1 y 2 se analizaron por el siguiente método alternativo para determinar la cantidad presente de codeinona y 14-hidroxicodeinona. Este método usa una columna Waters Symmetry C₁₈ 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).

Los reactivos usados 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. Oxicodeona 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

[0080] El equipo usado fue el siguiente:

A. Sistema de HPLC

[0081] Para este análisis, se usó un sistema de HPLC con un detector de longitud de onda dual que podía 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

[0082] 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)

[0083] 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 (H₃PO₄ ~ 8,5%)

[0084] 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 (H₃PO₄ ~ 0,85%)

[0085] 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

[0086] Se pesaron $3,45 \pm 0,1$ 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 $5,41 \pm 0,1$ 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 $0,45 \mu\text{m}$. El pH de esta solución se ajustó con solución de NaOH al 50% a un pH final de $7,50 \pm 0,05$.

[0087] 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 bien 120 ml de metanol. El pH final se ajustó a $7,80 \pm 0,01$ con solución de ácido fosfórico ~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

[0088] Se pesaron 25 ± 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

[0089] 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

[0090] Se pesaron 500 ± 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

[0091] Se pesaron 500 ± 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).

E. Mezcla para Ensayo de Resolución (RTM)

[0092] 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 μl 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

[0093] Se pesaron 500 ± 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.

G. Condiciones de HPLC

[0094] Las condiciones de HPLC se ajustaron de la manera siguiente:

TABLA 4. Condiciones de HPLC

Parámetro	Condición
Columna de HPLC	Symmetry C ₁₈ , 3,0 x 150 mm, tamaño de partículas 3,5 μm
Fase Móvil	Fosfato 18mM/SDS 13mM pH = 7,50:ACN:MeOH (72,25:15,75:12,0) pH=7,80 \pm 0,01

Parámetro	Condición
Caudal*	0,7 ml/min
Temperatura columna	40 °C
Detección	220 nm
Volumen inyección	5 µl
Tiempo de pasada	50 minutos

* El parámetro puede ajustarse para alcanzar los tiempos de retención.

H. Idoneidad del sistema

5 [0095] Se materializó una inyección (5 µl) 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%

10 [0096] Los tiempos de retención esperados fueron los siguientes:

Componentes	Tiempos de retención esperados
Codeinona	14 ± 2 min
14-Hidroxicodeinona	27 ± 4 min
Oxycodona	32 ± 6 min

I. Procedimiento de inyección

15 [0097] 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

[0098] Los picos de Codeinona y 14-Hidroxicodeinona se identificaron usando los tiempos de retención relativos según se ha descrito anteriormente.

20

Cálculos

[0099] 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:

25

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

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

Donde:

- 5 ppm = Partes por millón de codeinona ó 14-hidroxicodeinona en oxicodona HCl
 Rm = Respuesta de Codeinona ó 14-Hidroxicodeinona en Solución de Muestra.
 Rpatr = Respuesta de Codeinona ó 14-Hidroxicodeinona en Solución Patrón menos la respuesta del patrón no
 enriquecido
 Wpatr = Peso del patrón, corregido con respecto a la pureza, mg
 10 Wm = Peso de la muestra, mg
 1.000.000 = Factor de conversión para ppm % Codeinona/14-hidroxicodeinona = ppm / 10.000

15 **[0100]** 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.

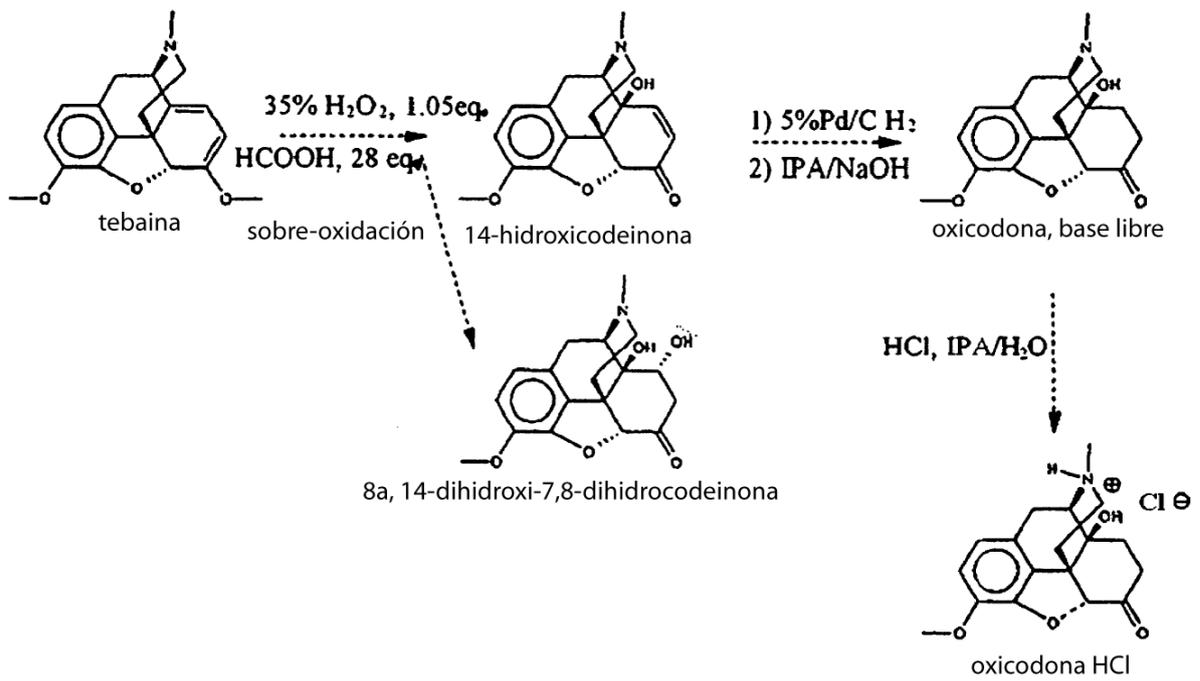
15 **[0101]** Los resultados para el Ejemplo 2 utilizando el procedimiento del Ejemplo 6 proporcionaron un resultado de < 5 ppm de codeinona y < 5 ppm de 14-hidroxicodeinona.

20 **[0102]** Muchas otras variantes de la presente invención resultarán evidentes para aquellos versados en la materia, y están destinadas a situarse dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas a la presente.

REIVINDICACIONES

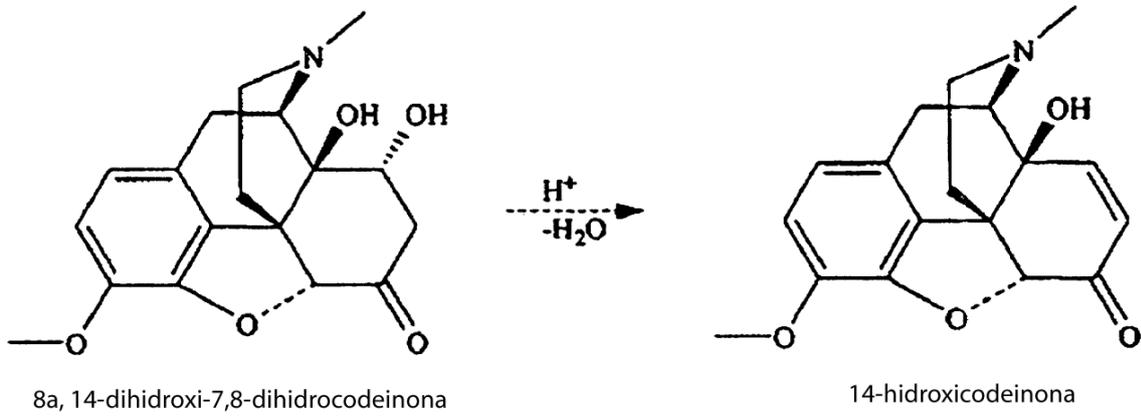
- 5 1. Proceso para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una composición de oxicodona clorhidrato, a un nivel inferior a 25 ppm, según se determina por el método de HPLC del Ejemplo 6,
comprendiendo el proceso hacer reaccionar la composición de oxicodona clorhidrato con una cantidad catalíticamente eficaz de un catalizador de paladio-carbono y gas hidrógeno, hidrogenando así la 14-hidroxicodeinona.
- 10 2. Proceso de la reivindicación 1, en el que la composición resultante de oxicodona clorhidrato comprende 14-hidroxicodeinona en una cantidad inferior a 15 ppm.
- 15 3. Proceso de la reivindicación 1, en el que la composición resultante de oxicodona clorhidrato comprende 14-hidroxicodeinona en una cantidad inferior a 10 ppm.
4. Proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador de paladio-carbono es un 5% de paladio sobre carbono.

Figura 1



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

Figura 2



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

Figura 3

Cromatograma de HPLC típico para solución de RTM

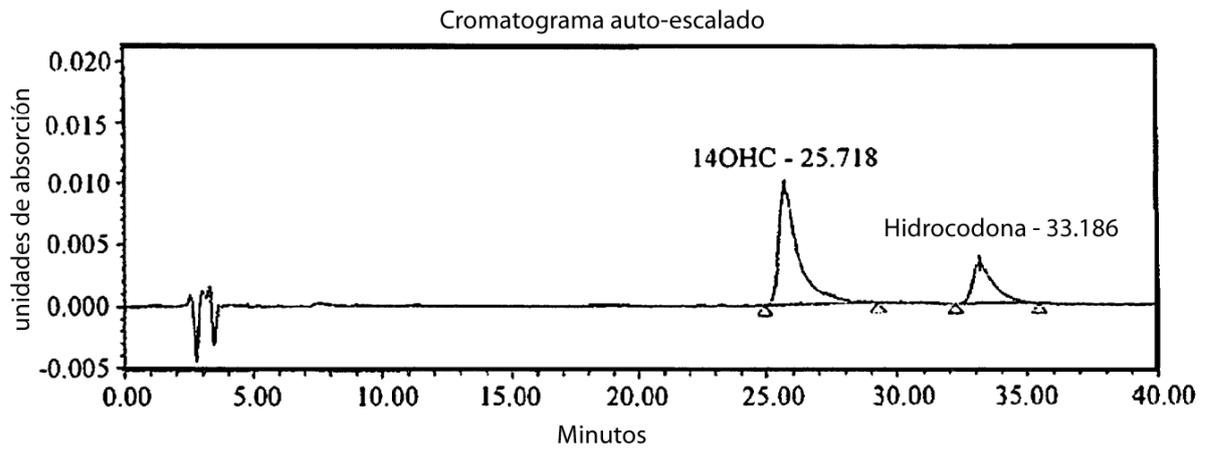


Figura 4

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

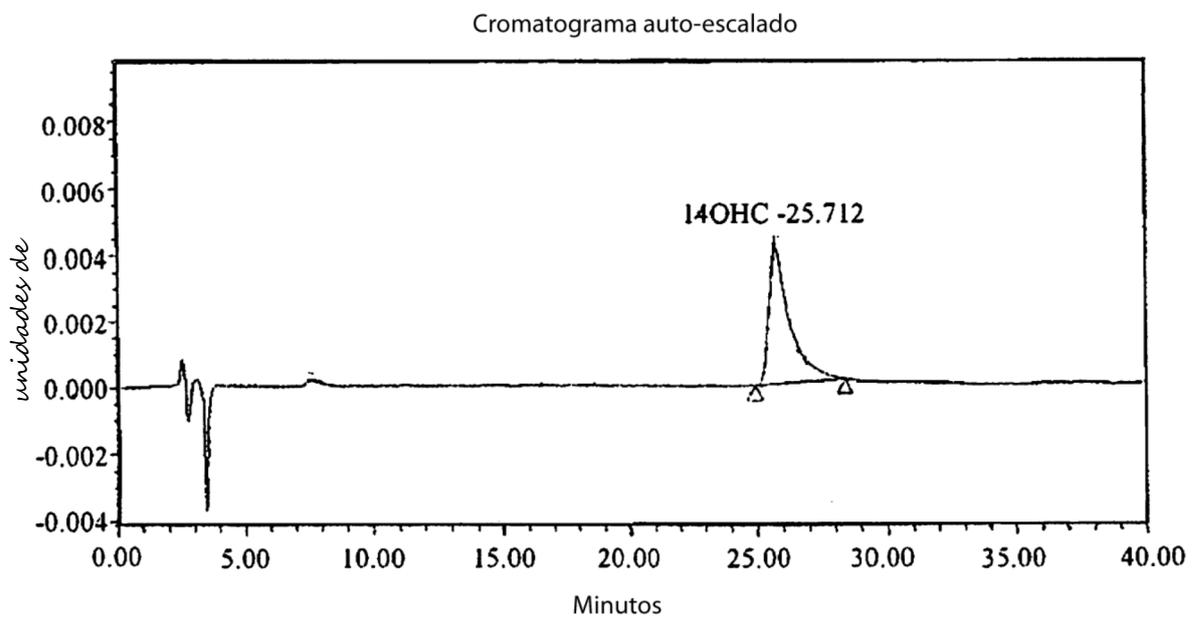
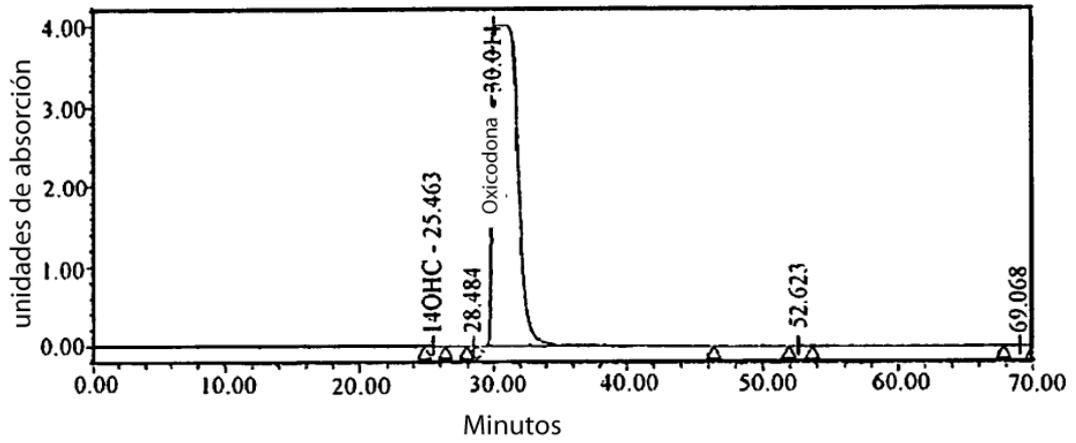


Figura 5

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

Cromatograma auto-escalado



Cromatograma auto-escalado

