

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 795**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2015 PCT/IB2015/050295**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15107472**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2015 E 15702009 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3094633**

54 Título: **Proceso para la síntesis mejorada de oximorfona**

30 Prioridad:

15.01.2014 US 201461927938 P

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

18.06.2018

73 Titular/es:

**RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)
498 Washington Street
Coventry, RI 02816, US**

72 Inventor/es:

**GIGUERE, JOSHUA ROBERT;
MCCARTHY, KEITH EDWARD y
SCHLEUSNER, MARCEL**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 672 795 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

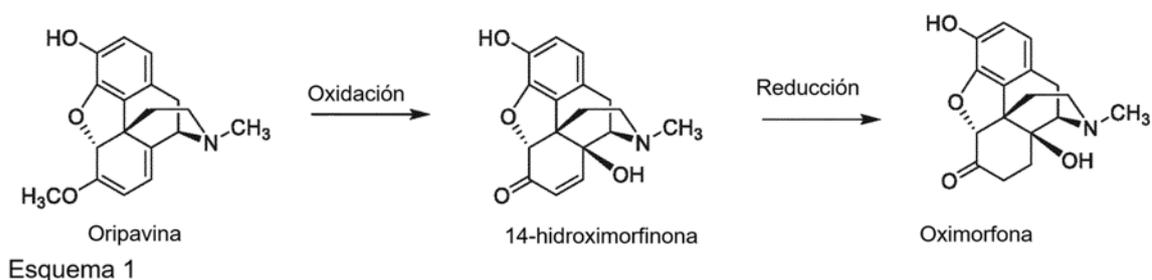
Proceso para la síntesis mejorada de oximorfona

- 5 La presente invención se encuentra en el campo de la síntesis de oximorfona. Proporciona procesos para la preparación de oximorfona, en particular una base de oximorfona. La base de oximorfona resultante puede usarse en la preparación de API tales como clorhidrato de oximorfona. Dichos API pueden usarse en formas de dosificación farmacéutica.

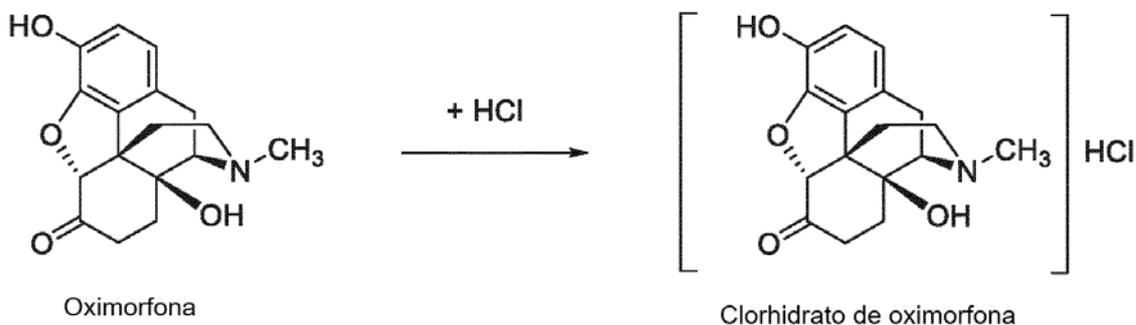
10 **Antecedentes de la invención**

La oximorfona y su sal de clorhidrato se han utilizado durante mucho tiempo como analgésicos.

- 15 La base de oximorfona se prepara de forma convencional mediante la O-desmetilación de oxicodeona. La base de oximorfona también puede prepararse mediante la oxidación de oripavina para obtener 14-hidroxi morfina y reducir la 14-hidroxi morfina a una base de oximorfona. Una vía para la preparación de oximorfona mediante la oxidación de oripavina para obtener 14-hidroxi morfina se ilustra en el Esquema 1:

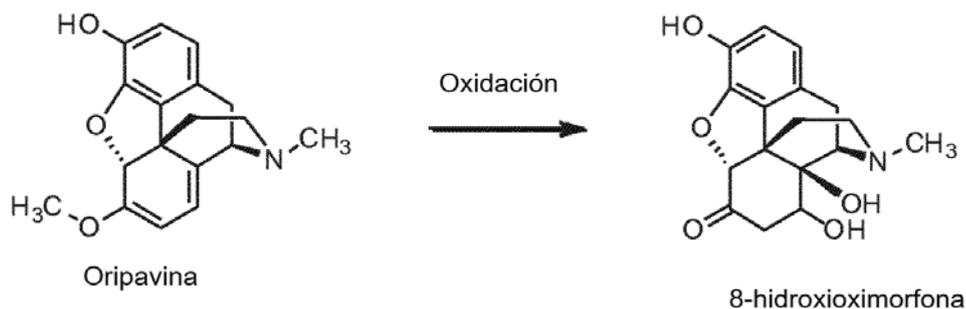


- 20 Una vez que se ha preparado la base de oximorfona, se hace reaccionar habitualmente con un ácido para producir una sal de oximorfona, típicamente el clorhidrato de oximorfona (que es la forma de API en la que se utiliza habitualmente la oximorfona de forma terapéutica), como se muestra a continuación en el Esquema 2:



- 25 La etapa de oxidación en la vía de síntesis ilustrada en el Esquema 1 puede proporcionar subproductos que pueden convertirse en otros subproductos durante una conversión adicional del producto de la oxidación (por ejemplo, durante la reacción mostrada en el Esquema 2) o pueden estar contenidas en la sal de oximorfona final u otro opioide fabricado a partir de la base de oximorfona, la composición farmacéutica final o forma de dosificación final. Estos subproductos pueden ser no deseados en la composición farmacéutica final o forma de dosificación final. La separación de estos subproductos de los productos finales puede ser habitualmente difícil, largos y poco eficaces desde el punto de vista del volumen (por ejemplo, si se necesita una separación mediante HPLC).

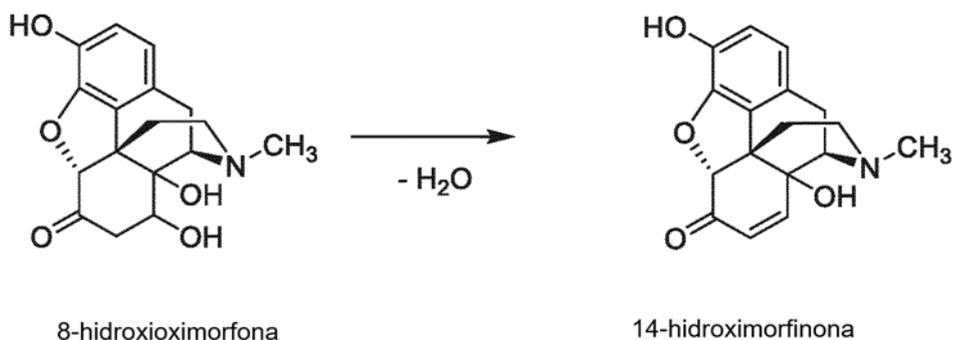
- 35 Por ejemplo, durante la oxidación de oripavina para obtener 14-hidroxi morfina, pueden formarse determinados subproductos, en particular, 8-hidroxi oximorfona:



Esquema 3

La 8-hydroxioximorfona puede convertirse en 14-hydroximorfinona cuando se añade HCl, como se ilustra en el Esquema 4:

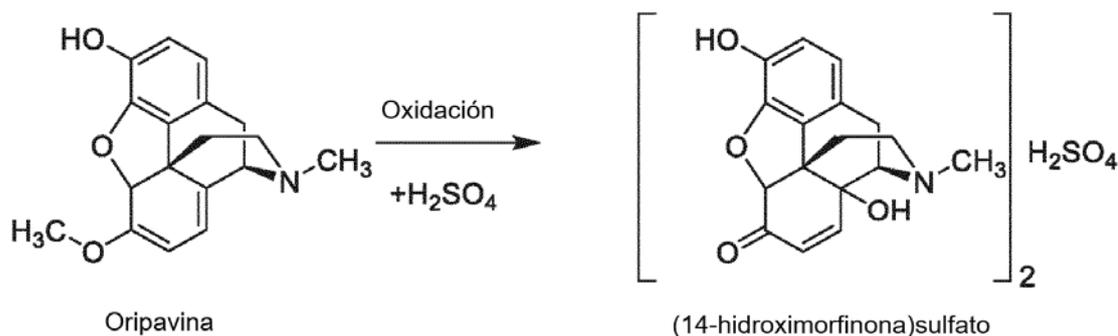
5



Esquema 4

Por lo tanto, el intermedio de 14-hydroximorfinona mostrado en el Esquema 1 es, no solamente el precursor inmediato de la oximorfona, también se encuentra habitualmente en la sal de oximorfona final utilizada en las composiciones farmacéuticas, que es habitualmente clorhidrato de oximorfona. La 14-hydroximorfinona pertenece a una clase de compuestos conocidos como cetonas α,β -insaturadas (ABUK, por sus siglas en inglés). Estos compuestos contienen un componente subestructural (el componente de cetona α,β -insaturada) que produce una alerta de relación estructura-actividad de genotoxicidad. Su presencia puede no ser deseada en una composición farmacéutica. Algunas autoridades regulatorias no aprueban una composición farmacéutica o forma de dosificación para el uso y venta al público si la cantidad de ABUK en la composición o dosificación farmacéutica excede la cantidad establecida por estas autoridades.

En el documento PCT/IB2013/001541 se describen las reacciones que permiten la reducción de la cantidad de subproductos no deseados provocados por la etapa de oxidación. En particular, PCT/IB2013/001541 describe el rendimiento de la reacción de oxidación en presencia de un ácido H_nX^{n-} , por ejemplo H_2SO_4 , de tal forma que se forma una sal de 14-hydroximorfinona con X^{n-} , por ejemplo, SO_4^{2-} , como un contraión:



Esquema 5

Sin embargo, incluso en estas condiciones de reacción, alguna 8-hidroxi oximorfona puede usarse en la oximorfona en una reacción de reducción posterior.

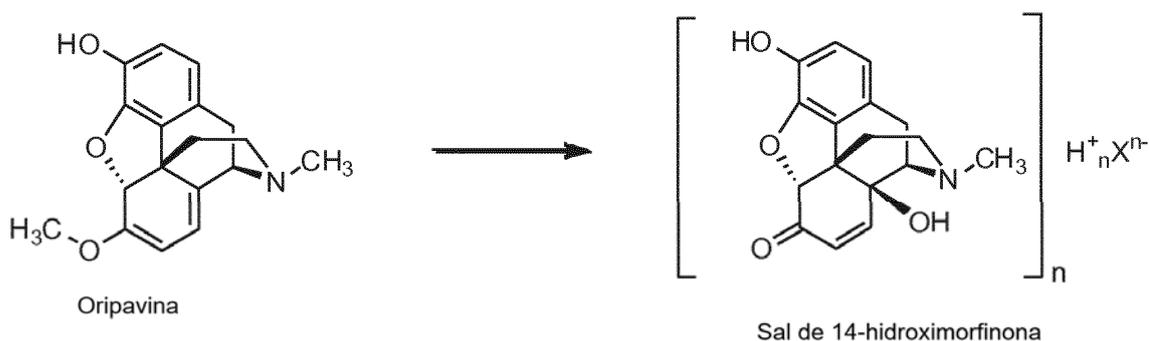
Incluso a pesar de las mejoras logradas mediante desarrollos recientes como los procesos descritos en PCT/IB2013/001541, existe aún una necesidad persistente de procesos para la preparación de oximorfona que muestran una cantidad reducida de subproductos en el producto final. En particular, sería ventajoso un proceso para la preparación de una base de oximorfona con una cantidad reducida de 8-hidroxi oximorfona, preferentemente sin 8-hidroxi oximorfona (detectable).

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un proceso de hidrogenación para la preparación de oximorfona a partir de 14-hidroxi morfina, cuyo proceso es adecuado para reducir o incluso suprimir completamente la presencia de subproductos no deseados de la reacción de oxidación que conducen de oripavina a la 14-hidroxi morfina, en particular de 8-hidroxi oximorfona, en la oximorfona resultante.

El proceso de hidrogenación de acuerdo con la invención es útil para la preparación de la base de oximorfona a partir de sulfato de 14-hidroxi morfina que fue fabricado mediante un proceso de oxidación como se describe anteriormente. Incluso si este material de partida contiene 8-hidroxi oximorfona, la base de oximorfona resultante fabricada mediante el proceso de hidrogenación de acuerdo con la invención contiene cantidades muy pequeñas o incluso ninguna cantidad detectable de 8-hidroxi oximorfona. También contiene cantidades muy pequeñas o incluso cantidades no detectables de 14-hidroxi morfina, que puede formarse a partir de 8-hidroxi oximorfona en condiciones ácidas (tales como las condiciones ácidas del proceso de hidrogenación).

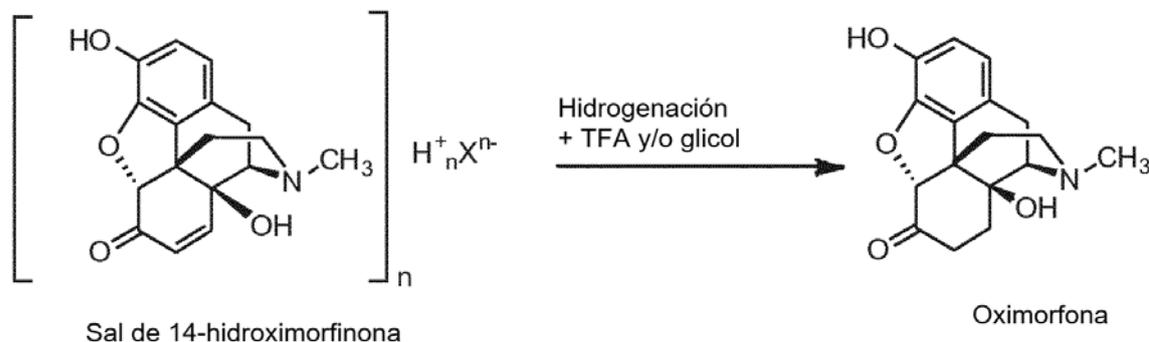
En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de oximorfona o una sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente), el proceso comprende o consiste en una conversión de una sal de 14-hidroxi morfina o un solvato de la misma, mediante hidrogenación o la sal de 14-hidroxi morfina o solvato del mismo en presencia de ácido trifluoroacético (abreviado como "TFA") y/o un glicol. Preferentemente, se encuentran un ácido trifluoroacético y un glicol durante la hidrogenación. En dicho proceso, la sal de 14-hidroxi morfina o un solvato de la misma pueden usarse como un material de partida o como un material intermedio. En cada uno de estos casos, dicha sal de 14-hidroxi morfina o solvato de la misma puede prepararse mediante el siguiente proceso, comenzando a partir de oripavina como se describe en PCT/IB2013/001541 (obsérvese también la descripción detallada de la presente invención a continuación):



Esquema 6

El proceso para la preparación de oximorfona o una sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de acuerdo con la presente invención se representa mediante el siguiente Esquema de reacción 7:

5



Esquema 7

en el que:

10 X^{n-} es un anión seleccionado del grupo que consiste en Cl^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato, $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , oxalato, perclorato, y cualquier mezcla de los mismos; y

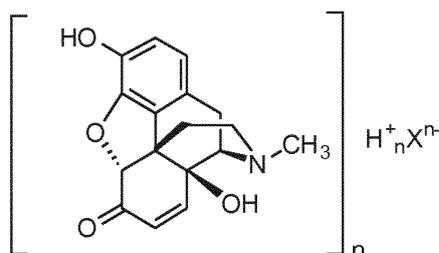
n es 1, 2 o 3.

15 Preferentemente, X^{n-} es SO_4^{2-} . Por lo tanto, la sal de 14-hidroximorfinona es preferentemente un sulfato de 14-hidroximorfinona.

Dados los ingredientes de la reacción de hidrogenación, dependiendo del tratamiento posterior, la oximorfona resultante podría aislarse (1) como una base libre, (2) como una sal con X^{n-} como un anión, (3) como un trifluoroacetato de oximorfona o (4) como una sal con una combinación X^{n-} y trifluoroacetato como anión. En una realización preferida de la presente invención, se aísla como una base libre.

20

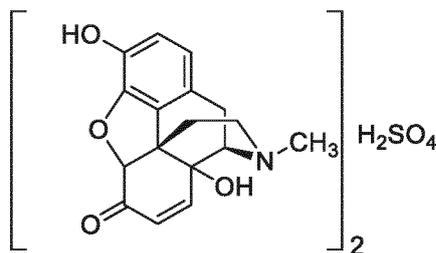
La sal de 14-hidroximorfinona se representa mediante la siguiente estructura:



25

en la que X^{n-} y n se definen de la forma anterior.

En una realización, la sal de 14-hidroximorfinona es



- 5 o un solvato de la misma. En el contexto de la presente invención, este compuesto se designará como sulfato de 14-hidroximorfinona. Dada su composición estequiométrica, puede también designarse como bis(14-hidroximorfinona)sulfato. Los términos sulfato de 14-hidroximorfinona y bis(14-hidroximorfinona)sulfato se utilizan de forma intercambiable en el contexto de la presente invención.
- 10 En la sal de 14-hidroximorfinona, la 14-hidroximorfinona se somete típicamente a protonación mediante un protón (H^+) y, de esta manera, forma un catión. Por ejemplo, cuando $n=2$, los dos protones y las dos moléculas de 14-hidroximorfinona que se encuentran en la sal de 14-hidroximorfinona forman dos cationes de 14-hidroximorfinona en su forma protonada.
- 15 De acuerdo con la presente invención, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de ácido trifluoroacético y/o un glicol. En una realización preferida, se encuentra TFA y, preferentemente, en una cantidad subestequiométrica. En otra realización preferida, se encuentra un glicol. Incluso más preferentemente, se encuentran tanto el glicol como el TFA, donde el TFA se encuentra preferentemente en una cantidad subestequiométrica.
- 20 Preferentemente, el glicol se selecciona del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, neopentilglicol y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el glicol es etilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos.

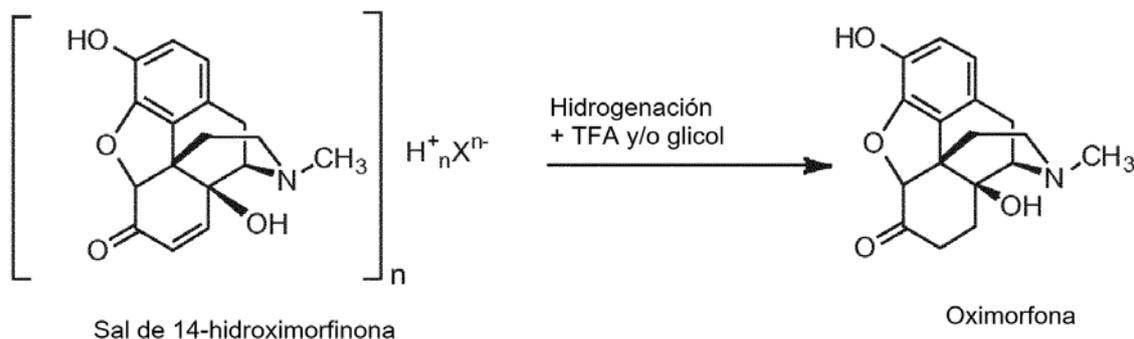
25 Las ventajas de la reacción de hidrogenación que caracteriza el proceso de la presente invención se explica en lo que sigue: la presencia del ácido trifluoroacético y glicol durante la hidrogenación tiene el efecto técnico de que se encontrará menos 8-hidroxioximorfona en el producto de reacción que en un producto de reacción realizado sin ácido trifluoroacético y glicol. Tal como se muestra en el Ejemplo 16, al llevar a cabo la hidrogenación en presencia del ácido trifluoroacético y glicol, puede prepararse incluso oximorfona sin ninguna cantidad detectable de 8-hidroxioximorfona o 14-hidroximorfinona a partir de un material de partida que contiene 8-hidroxioximorfona. Dicha 8-hidroxioximorfona es un subproducto no deseado de la oxidación de oripavina para obtener 14-hidroximorfinona y se utiliza en la oximorfona final en reacciones de reducción convencionales lo que conduce de 14-hidroximorfinona (realizada mediante oxidación de la oripavina) a la oximorfona. La reacción de hidrogenación de la presente invención puede reducir o incluso suprimir completamente este contenido. Sin desear limitarse a ninguna teoría, las condiciones de reacción de la reacción de hidrogenación, en particular el bajo contenido de ácido (se utiliza típicamente una cantidad estequiométrica de TFA) en la mezcla de reacción, también puede prevenir la conversión catalizada por ácido de la 14-hidroximorfinona en 8-hidroxioximorfona durante la reacción de hidrogenación. Además, la 8-hidroxioximorfona puede ser más soluble en el disolvente de reacción (que contiene el glicol que caracteriza la reacción de hidrogenación de la presente invención) que en la base de oximorfona o una sal de oximorfona. Por lo tanto, la oximorfona o una sal de la misma pueden purificarse a partir de 8-hidroxioximorfona mediante precipitación. Una realización preferida de la presente invención hace uso de este efecto mediante la precipitación y el aislamiento de la base de oximorfona.

45 Los procesos que utilizan una sal de trifluoroacetato de 14-hidroximorfinona como el material de partida para una reacción de reducción ya se describieron en el documento PCT/IB2013/001541. Sin embargo, para llevar a cabo el proceso de la presente solicitud, es suficiente utilizar el ácido trifluoroacético en cantidades subestequiométricas (menores que 1 equivalente molar de 14-hidroximorfinona), junto con una sal de 14-hidroximorfinona diferente, por ejemplo, sulfato de 14-hidroximorfinona.

50 En determinadas realizaciones, el ácido trifluoroacético es el único ácido añadido a la mezcla de reacción de hidrogenación y se añade en cantidades subestequiométricas, es decir, menos de 100 % molar del 14-hidroximorfinona en el material de partida sal de 14-hidroximorfinona. Esto puede reducir en gran medida la cantidad de base que debe añadirse para precipitar la base libre de oximorfona después de la reacción de hidrogenación. Tal como se mencionó anteriormente, esta cantidad baja de ácido en la mezcla de reacción también puede evitar la conversión catalizada por ácido de 14-hidroximorfinona en 8-hidroxioximorfona durante la reacción de hidrogenación.

Un proceso de acuerdo con la presente invención comprende las etapas de suministrar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma; añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol; e hidrogenar, posteriormente, la 14-hidroximorfinona para obtener la oximorфона, que puede entonces aislarse como su base o como una sal (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) o solvato de la misma.

5 Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para preparar oximorфона o una sal o solvato de la misma a partir de una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma.



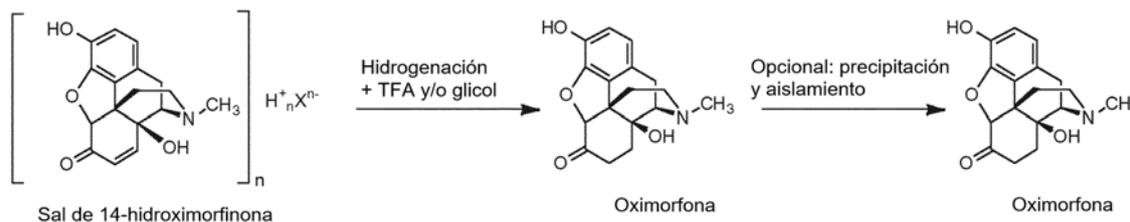
10 comprendiendo o consistiendo el proceso en las etapas de

- (a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;
- (b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol, preferentemente ácido trifluoroacético y un glicol; y
- 15 (c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfinona a oximorфона,

en el que X^{n-} y n se definen de la forma anterior.

20 Después de la reacción de hidrogenación, la oximorфона puede estar presente como su sal o solvato en la mezcla de reacción, por ejemplo, como su sal de sulfato y/o sal de trifluoroacetato. En una etapa posterior, puede convertirse en su base libre y/o convertirse en una sal diferente o solvato, por ejemplo, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Puede aislarse a partir de la mezcla de reacción en una o más de estas formas.

25 En una realización preferida, la oximorфона se aísla a partir de la mezcla de reacción como una base libre, por ejemplo, mediante la precipitación y posterior aislamiento del precipitado. En dicha realización, el proceso puede representarse mediante el siguiente esquema de reacción:



30 comprendiendo o consistiendo el proceso en las etapas de:

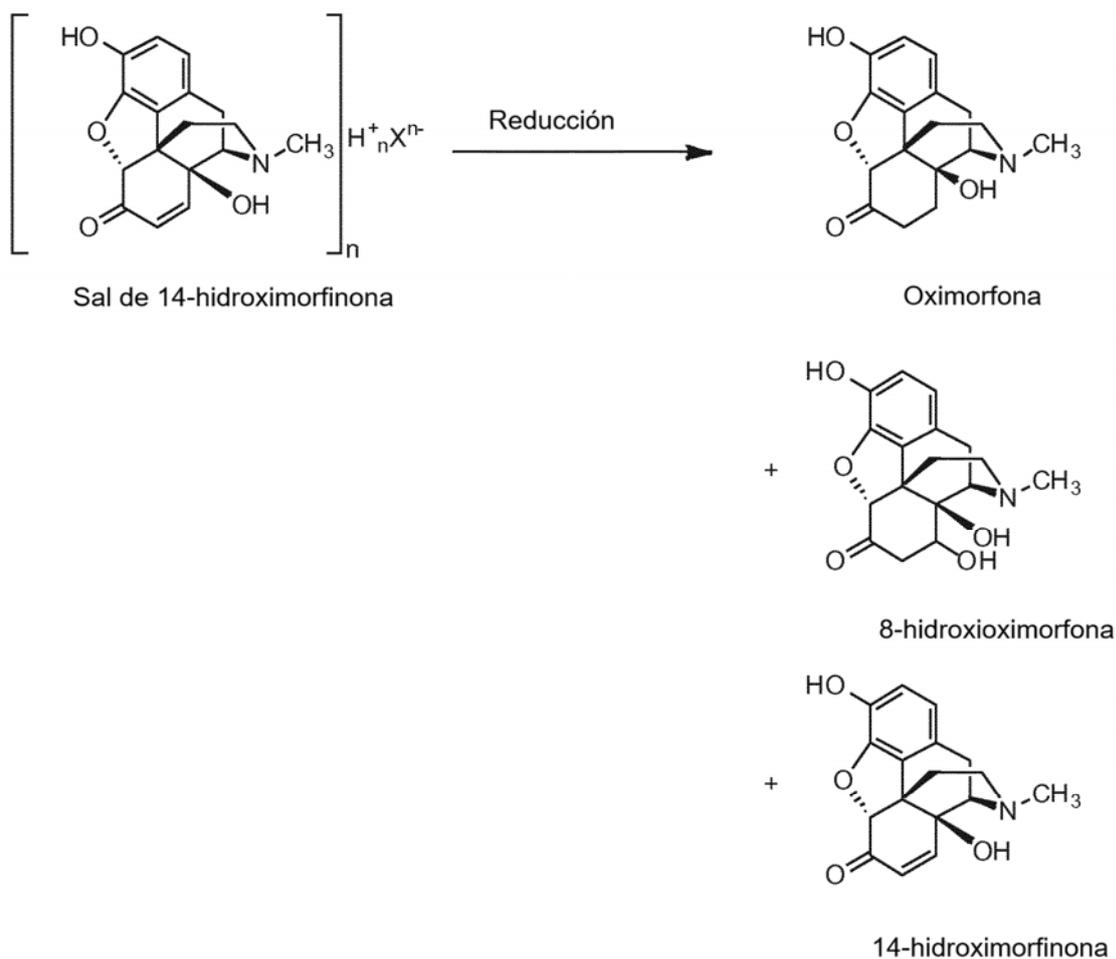
- (a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;
- (b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol, preferentemente ácido trifluoroacético y un glicol; y
- (c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfinona a oximorфона; y
- 35 (d) añadir una base, lo que aumenta, de esta manera, el pH a un pH donde la oximorфона se precipita y aislar la oximorфона como su base libre o un solvato de la misma;

en el que X^{n-} y n se definen de la forma anterior, y X^{n-} es preferentemente SO_4^{2-} .

40 En un aspecto preferido de este proceso, el sulfato de 14-hidroximorfinona (o un solvato del mismo) se convierte en una base de oximorфона (o un solvato del mismo).

Habitualmente, la oximorфона resultante de una reducción convencional de una sal de 14-hidroximorfinona (por ejemplo, sulfato de 14-hidroximorfinona) puede contener determinados subproductos, como se muestran en el siguiente Esquema 8:

45



Esquema 8

La 8-hidroxioximorfona no es deseada en la oximorfona final porque puede convertirse en 14-hidroximorfina, un ABUK, en condiciones ácidas, en particular cuando la oximorfona se convierte en un clorhidrato de oximorfona (el API). Además de la 8-hidroxioximorfona, la 14-hidroximorfina tampoco es deseada en la oximorfona final. Dicha 14-hidroximorfina puede ser material de partida no reaccionado o puede estar formada a partir de 8-hidroxioximorfona dada la presencia de ácido en la mezcla de hidrogenación durante la hidrogenación o después de que la reacción de hidrogenación se detuvo. Es una ventaja de la presente invención que la reacción de hidrogenación de acuerdo con la presente invención permita la formación de la oximorfona que no contiene ni 14-hidroximorfina ni 8-hidroxioximorfona.

La reacción de hidrogenación que caracteriza el proceso de la presente invención es adecuada para reducir la cantidad de 8-hidroxioximorfona y/o 14-hidroximorfina en la oximorfona resultante o sal o solvato de la misma, en comparación con los procesos que utilizan una reacción de reducción o de hidrogenación diferente que también comienza con una sal de 14-hidroximorfina como el material de partida, y especialmente en comparación con procesos que no utilizan una sal de 14-hidroximorfina, en particular sulfato de 14-hidroximorfina, como un material de partida.

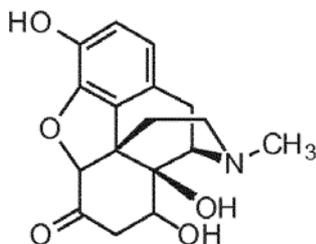
El proceso de hidrogenación de la presente invención difiere de la hidrogenación descrita en el documento PCT/IB2013/001541 e hidrogenaciones similares de la técnica previa en que el TFA y/o glicol, preferentemente tanto el TFA como glicol, se encuentran durante la hidrogenación. Esto tiene el efecto sorprendente de que la base de oximorfona resultante contiene cantidades muy pequeñas o incluso cantidades no detectables de 8-hidroxioximorfona. También contiene cantidades muy pequeñas o incluso cantidades no detectables de 14-hidroximorfina, que puede formarse a partir de 8-hidroxioximorfona en condiciones ácidas (tales como las condiciones ácidas del proceso de hidrogenación).

También puede deberse al uso de la sal de 14-hidroximorfina como un material de partida para dicha reacción de hidrogenación que el proceso de la presente invención es adecuado para reducir la cantidad de 14-hidroximorfina

y/o 8-hidroxiomorfona en oximorfona o una sal o solvato de la misma, preparada a partir de dicha sal de 14-hidroxiomorfona, en comparación con los procesos que utilizan otros intermedios o materiales de partida. La sal de 14-hidroxiomorfona fabricada a partir de oripavina, por ejemplo, de acuerdo con los procesos descritos en PCT/IB2013/001541, contiene cantidades reducidas de 8-hidroxiomorfona en comparación con 14-hidroxiomorfona realizada mediante otras vías a partir de oripavina. La cantidad de 8-hidroxiomorfona en la sal de 14-hidroxiomorfona puede tener como resultado menos 8-hidroxiomorfona en la oximorfona realizada a partir de dicha sal de 14-hidroxiomorfona, que, a su vez, puede tener como resultado menos 14-hidroxiomorfona en una sal de oximorfona realizada a partir de dicha oximorfona, porque la 14-hidroxiomorfona puede formarse a partir de 8-hidroxiomorfona durante la conversión de oximorfona en una sal de la misma mediante la adición de ácido.

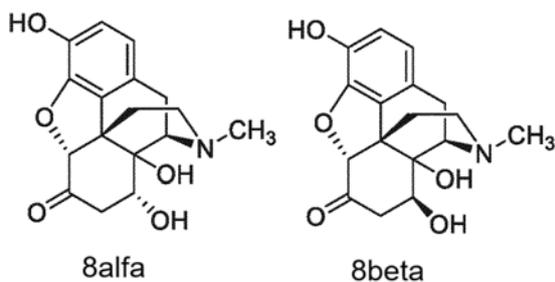
En aquellas realizaciones de la presente invención que comprenden precipitación y aislamiento de la oximorfona como una base libre, típicamente, al menos algo de 8-hidroxiomorfona o sal o solvato de la misma permanece en el sobrenadante. Por lo tanto, puede lograrse una separación de la 8-hidroxiomorfona de la oximorfona o solvato del mismo mediante la precipitación. El precipitado opcionalmente aislado y precipitado, que contiene la base de oximorfona o el solvato de la misma, puede contener una proporción menor de 8-hidroxiomorfona con respecto a la oximorfona que la proporción de la 8-hidroxiomorfona con respecto a la oximorfona en el agua madre.

La 8-hidroxiomorfona tiene la siguiente fórmula:



8-hidroxiomorfona

La estereoconfiguración en C-8 de 8-hidroxiomorfona puede ser alfa (8 α) o beta (8 β). La estereoconfiguración 8 α o 8 β se muestra para la 8-hidroxiomorfona en el Esquema 9. La 8-hidroxiomorfona puede ser el compuesto 8 α o el compuesto 8 β , o una mezcla de 8 α -hidroxiomorfona y 8 β -hidroxiomorfona.



Esquema 9

Las composiciones farmacéuticas preparadas mediante los procesos de la presente invención pueden ser cuantitativamente diferentes de las composiciones farmacéuticas preparadas mediante procesos convencionales que no utilizan la hidrogenación de sal de 14-hidroxiomorfona de acuerdo con la presente invención y puede ofrecer ventajas sobre las composiciones preparadas mediante procesos convencionales, por ejemplos, en términos de seguridad, eficacia y costos de fabricación reducidos. Por ejemplo, estas composiciones pueden contener menos subproductos y/o exigen menos o ninguna etapa de procesamiento adicional después de la síntesis de su API.

Además, la reacción de hidrogenación de acuerdo con la presente invención puede permitir procesos más eficaces desde el punto de vista del volumen, en comparación con la reacción de hidrogenación convencional. El uso de una cantidad subestequiométrica de ácido trifluoroacético (en lugar de, por ejemplo, ácido fórmico como un reactivo de exceso como se describe en las reacciones de hidrogenación convencionales, que generalmente utilizan > 5 equivalentes molares de ácido fórmico) necesita la adición de menos base después de la hidrogenación si la oximorfona debe precipitarse como su base libre. Esto reduce la cantidad de base necesaria y también hace que la reacción sea más eficaz desde el punto de vista del volumen.

La oximorfona, cuando se prepara mediante un proceso de acuerdo con la presente invención, puede comprender cantidades muy pequeñas de 8-hidroxioximorfona y/o 14-hidroximorfina. Tal como se explicó anteriormente, en las condiciones descritas en la técnica anterior, puede formarse 14-hidroximorfina a partir de 8-hidroxioximorfona cuando se prepara la oximorfona o una sal o solvato de la misma. En particular, la oximorfona o la sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable puede comprender una cantidad de 14-hidroximorfina que se encuentra por debajo de la cantidad umbral deseada, por ejemplo, una cantidad umbral exigida por las autoridades de regulación para la aprobación de composiciones farmacéuticas para el uso y venta al público, y/o comprende una cantidad de 8-hidroxioximorfona que es insuficiente para aumentar la cantidad de 14-hidroximorfina o una sal o solvato del mismo, después del procesamiento adicional de la oximorfona o una sal o solvato del mismo, sobre dicha cantidad umbral.

La presente descripción describe adicionalmente composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden oximorfona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, clorhidrato de oximorfona). Dicha oximorfona se prepara preferentemente mediante el proceso de acuerdo con la presente invención. Estas composiciones farmacéuticas pueden tener un perfil de subproductos diferente y pueden tener una efectividad diferente a las composiciones farmacéuticas preparadas mediante una reacción de reducción diferente, en lugar de mediante una reacción de hidrogenación de la presente invención. En particular, el contenido de la 14-hidroximorfina en estas composiciones farmacéuticas difiere del contenido de la 14-hidroximorfina en composiciones farmacéuticas preparadas mediante la base libre de 14-hidroximorfina, en lugar de mediante la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma. Esto comprende composiciones farmacéuticas que comprenden oximorfona o la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma y 14-hidroximorfina o una sal o solvato de la misma en una cantidad que se encuentra por debajo de una cantidad umbral deseada, por ejemplo, una cantidad umbral exigida por las autoridades de regulación para la aprobación de estas composiciones para el uso y venta al público. También comprende composiciones farmacéuticas que comprenden, además de la oximorfona o la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma, 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma en una cantidad que es suficiente para aumentar los niveles de 14-hidroximorfina o una sal o solvato de la misma, después del procesamiento adicional de la composición farmacéutica, sobre dicha cantidad umbral deseada de 14-hidroximorfina. También comprende composiciones farmacéuticas que comprenden, además de la oximorfona o la sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable 14-hidroximorfina o una sal o solvato de la misma, y 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma, donde la 8-hidroxioximorfona se encuentra en una cantidad que es insuficiente para aumentar los niveles de la 14-hidroximorfina, después del procesamiento adicional como se describe en la técnica previa, sobre dicha cantidad umbral deseada.

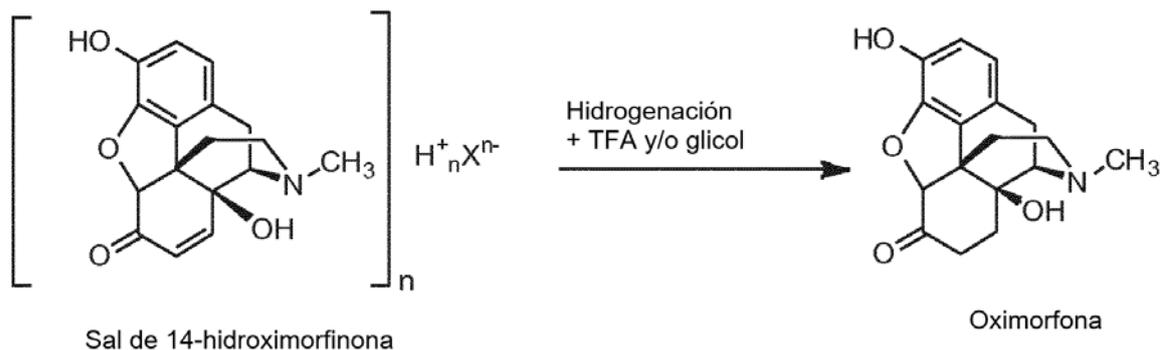
Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación como resultado de llevar a cabo los procesos de la invención se describen también en el presente documento, así como también métodos para la utilización de estas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación en el tratamiento de afecciones médicas. Los productos inmediatos formados al llevar a cabo los procesos de la invención pueden ser adecuados como composiciones farmacéuticas en sí mismos, sin etapas de procesamiento adicionales.

Estas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden usarse para tratar o prevenir una o más de las siguientes afecciones médicas: dolor, adicción, tos, constipación, diarrea, insomnio asociado con y/o causado por el dolor, tos o adicción, depresión asociada con y/o que es el resultado del dolor, tos o adicción, o una combinación de dos o más de las afecciones anteriores, etc. También se describe en el presente documento un método para el tratamiento o prevención de una o más de estas afecciones mediante la administración de la oximorfona o una sal o solvato de la misma a un paciente.

Determinadas realizaciones de la invención

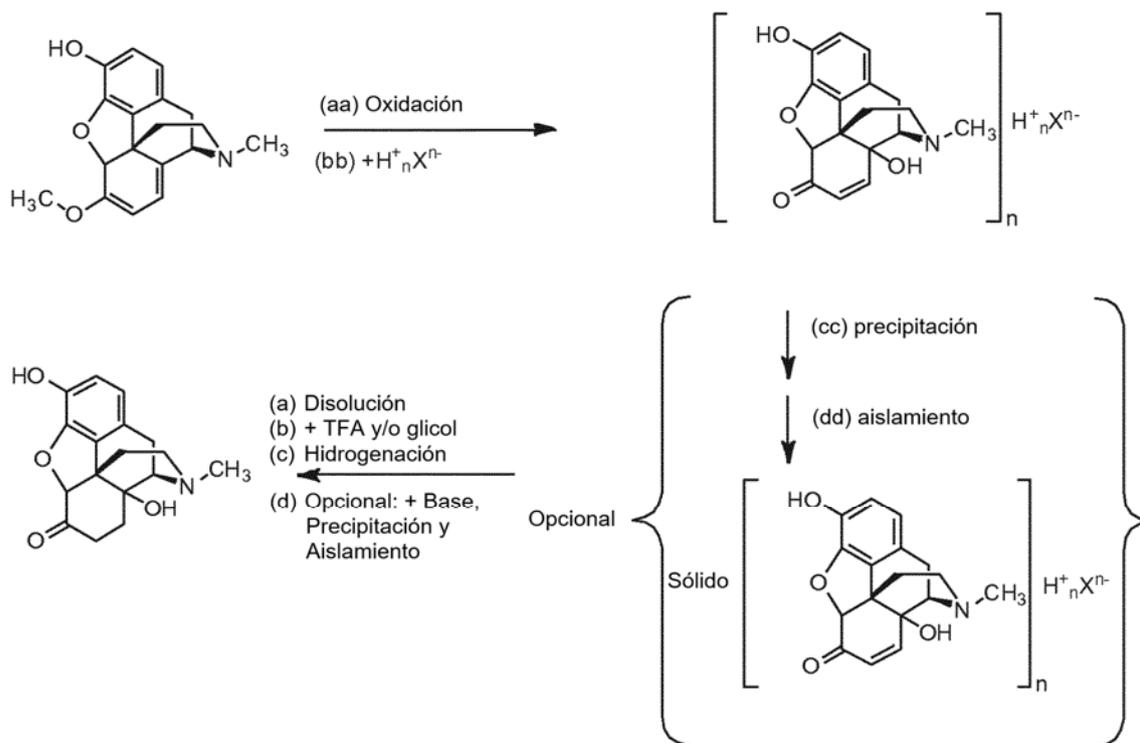
La presente invención comprende las siguientes realizaciones:

(1) Un proceso para preparar oximorfona o una sal o solvato de la misma a partir de una sal de 14-hidroximorfina o un solvato de la misma



comprendiendo o consistiendo el proceso en las etapas de:

- 5 (a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;
 (b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol; y
 (c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfinona a oximorfona.
- en el que
- 10 X^{n-} es un anión seleccionado del grupo que consiste en Cl^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato, $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , oxalato, perclorato y cualquier mezcla de los mismos; y
- n es 1, 2 o 3.
- 15 (2) El proceso de (1), en el que se añaden ácido trifluoroacético y un glicol en la etapa (b).
- (3) El proceso de (1) o (2), en el que n es 2 y X^{n-} es SO_4^{2-} .
- 20 (4) El proceso de uno cualquiera de (1) a (3), en el que la cantidad de ácido trifluoroacético es un 99 % molar o menos en comparación con la cantidad molar de 14-hidroximorfinona contenida en la sal de 14-hidroximorfinona.
- (5) El proceso de (4), en el que la cantidad de ácido trifluoroacético es de 30 % molar a 50 % molar, en comparación con la cantidad molar de 14-hidroximorfinona contenida en la sal de 14-hidroximorfinona.
- 25 (6) El proceso de uno cualquiera de (1) a (5), en el que el glicol se selecciona del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, neopentilglicol y mezclas de los mismos.
- (7) El proceso de (6), en el que el glicol es etilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos.
- 30 (8) El proceso de (7), en el que el glicol es etilenglicol.
- (9) El proceso de (7), en el que el glicol es propilenglicol.
- 35 (10) El proceso de uno cualquiera de (1) a (9), en el que el glicol añadido en la etapa (b) se encuentra en el intervalo de 1 a 8 volúmenes en ml en relación con el peso en g de la sal de 14-hidroximorfinona.
- (11) El proceso de uno cualquiera de (1) a (10), en el que la hidrogenación en la etapa (c) se lleva a cabo con H_2 y un catalizador de hidrogenación.
- 40 (12) El proceso de (11), en el que el catalizador de hidrogenación es Pd/C.
- (13) El proceso de uno cualquiera de (1) a (12), en el que una mezcla de agua y el glicol se utiliza como disolvente.
- 45 (14) El proceso de (13), en el que la mezcla se encuentra en un intervalo de 20:80 a 45:55 glicol:agua.
- (15) El proceso de (14), en el que la mezcla es de aproximadamente 40:60 glicol:agua.
- (16) El proceso de uno cualquiera de (1) a (15), que comprende adicionalmente la etapa:
 50 (d) añadir una base, lo que aumenta, de esta manera, el pH a un pH donde la oximorfona se precipita como una base libre y aislar la oximorfona como su base libre o un solvato de la misma;
- (17) El proceso de (16), en el que la base añadida en la etapa (d) es NaOH.
- 55 (18) Un proceso para la preparación de oximorfona o una sal o solvato de la misma a partir de oripavina, comprendiendo o consistiendo el proceso en las etapas



(aa) oxidar la oripavina para obtener 14-hidroximorfinona;

(bb) añadir un ácido H⁺_nXⁿ⁻ a la mezcla de reacción antes, durante y/o después de la reacción de oxidación;

5 (cc) precipitar, opcionalmente, la 14-hidroximorfinona resultante como una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo;

(dd) aislar opcionalmente la sal de 14-hidroximorfinona precipitada o un solvato de la misma; y

(ee) llevar a cabo el proceso de acuerdo con cualquiera de (1) a (17),

10 en el que

Xⁿ⁻ es un anión seleccionado del grupo que consiste en Cl⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻, metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato, H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, oxalato, perclorato, y cualquier mezcla de los mismos; y

15 n es 1, 2 o 3.

(19) El proceso de (18), en el que n es 2 y Xⁿ⁻ es SO₄²⁻.

20 (20) El proceso de (1), en el que dicho proceso comprende las etapas de

(a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;

(b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol; y

(c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfinona a oximorfonona.

25 (21) El proceso de (1), en el que dicho proceso consiste en las etapas de

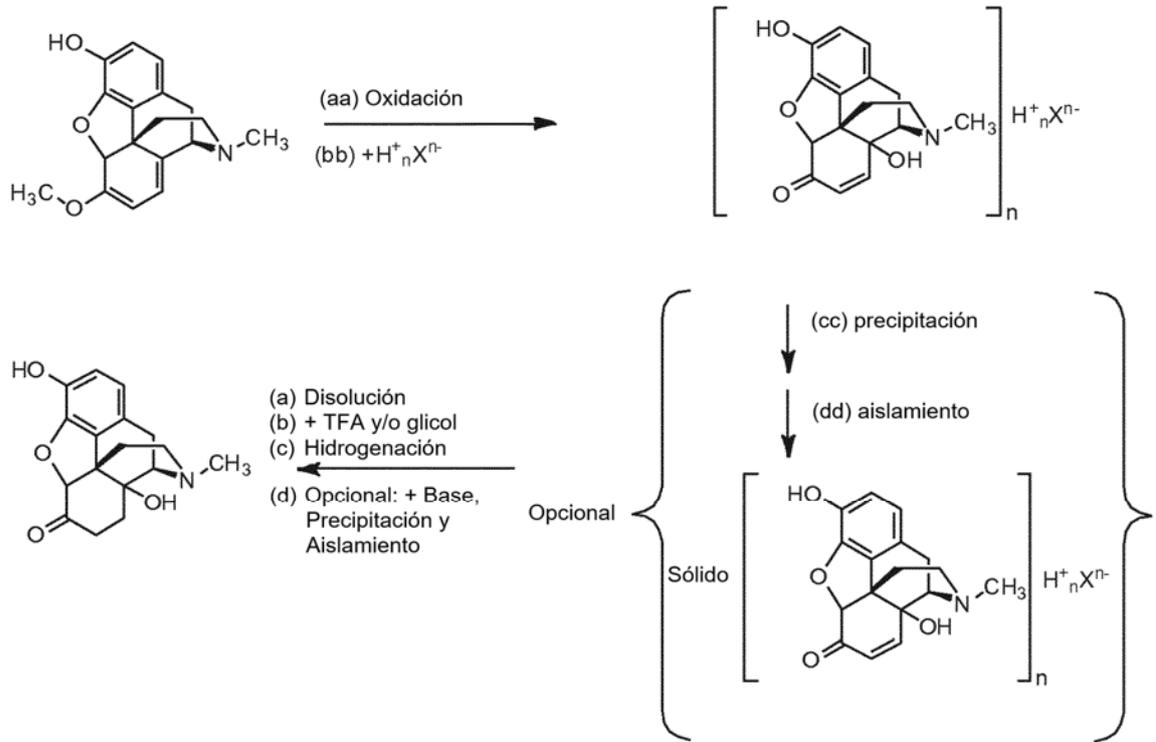
(a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;

(b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol; y

(c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfinona a oximorfonona.

30

(22) El proceso de (18), en el que dicho proceso comprende las etapas de



(aa) oxidar la oripavina para obtener 14-hidroximorfinona;

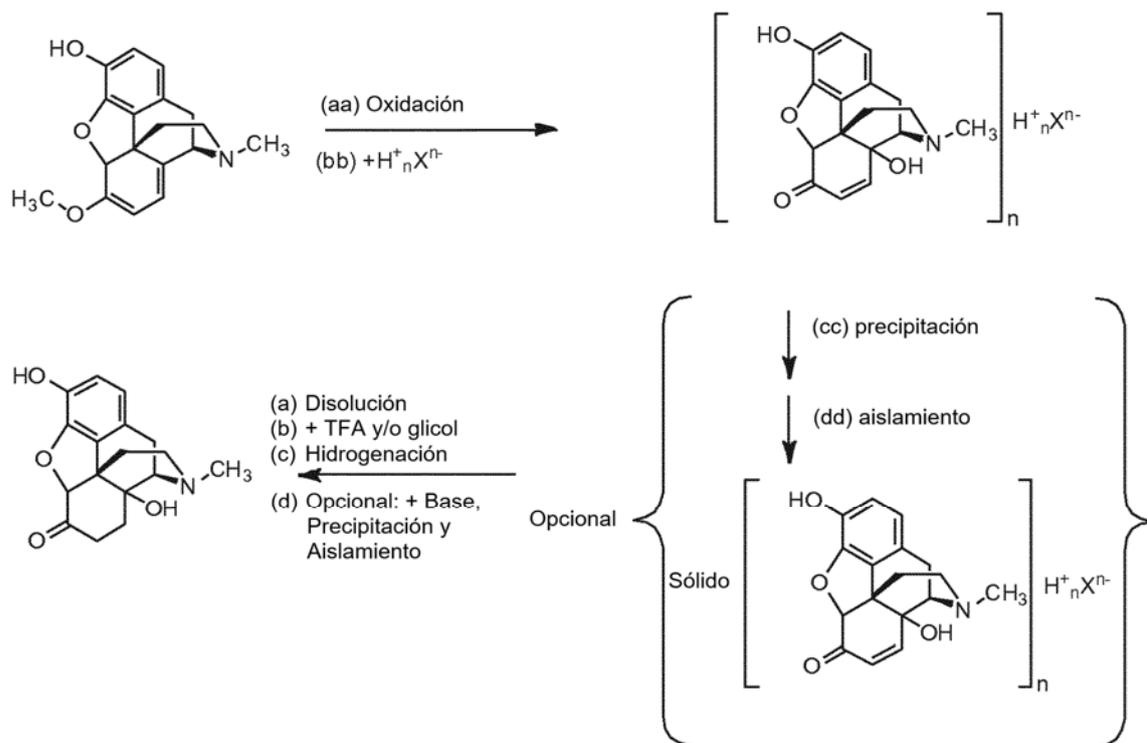
(bb) añadir un ácido H⁺_nXⁿ⁻ a la mezcla de reacción antes, durante y/o después de la reacción de oxidación;

5 (cc) precipitar, opcionalmente, la 14-hidroximorfinona resultante como una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo;

(dd) aislar opcionalmente la sal de 14-hidroximorfinona precipitada o un solvato de la misma; y

(ee) llevar a cabo el proceso de acuerdo con cualquiera de (1) a (17).

10 (23) El proceso de (18), en el que dicho proceso consiste en las etapas de



(aa) oxidar la oripavina para obtener 14-hidroximorfinona;

(bb) añadir un ácido H⁺_nXⁿ⁻ a la mezcla de reacción antes, durante y/o después de la reacción de oxidación;

5 (cc) precipitar, opcionalmente, la 14-hidroximorfinona resultante como una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo;

(dd) aislar opcionalmente la sal de 14-hidroximorfinona precipitada o un solvato de la misma; y

(ee) llevar a cabo el proceso de acuerdo con cualquiera de (1) a (17).

10 Definiciones

A menos que se especifique lo contrario, las siguientes abreviaturas y definiciones se utilizan en el contexto de la presente invención.

15 El artículo indefinido "un" o "una" pretende significar una o más de las especies designadas por el término después de dicho artículo. Por ejemplo, "un compuesto de fórmula II" comprende una o más moléculas del compuesto de fórmula II.

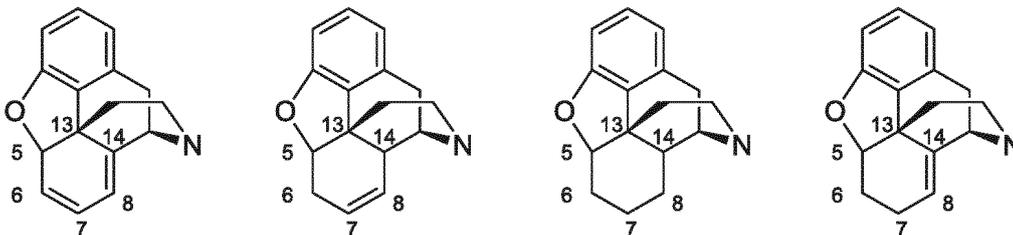
20 El término "aproximadamente" en el contexto de la presente solicitud significa un valor dentro de 15 % (±15 %) del valor establecido inmediatamente después de la expresión "aproximadamente", que incluye cualquier valor numérico dentro de este intervalo, el valor igual al de límite superior (es decir, +15 %) y el valor igual al límite inferior (es decir -15 %) de este intervalo. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 100" comprende cualquiera valor que se encuentre entre 85 y 115, que incluye 85 y 115 (con la excepción de "aproximadamente 100 %", que siempre tiene un límite superior de 100 %). En un aspecto preferido, "aproximadamente" significa ±10 %, incluso más preferentemente ±5 %

25 %, incluso más preferentemente ±1 % o menos de ±1 %.

"TFA" significa ácido trifluoroacético.

30 Un "opioide" en su más amplio sentido comprende todos los compuestos habitualmente designados con dicho término en la técnica, que incluye opioides que actúan como un agonista en receptores opioides y opioides que actúan como un antagonista de receptores opioides. Los agonistas parciales y antagonistas parciales son también conocidos y están comprendidos por el término "opioide". Los agonistas de opioides incluyen, por ejemplo, oximorfona, oxicodona, noroximorfona, nalfurafina, y sales y solvatos de cualquiera de los anteriores. Los antagonistas de opioides incluyen, por ejemplo, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalmefeno, y sales y solvatos

35 de cualquiera de los anteriores. En el contexto de la presente solicitud, el término "opioide" comprende un compuesto que tiene uno o más de los siguientes armazones (que se designarán como "armazón de morfina" en el contexto de la presente invención:



5 El grado de insaturación en el anillo formado por átomos de 5, 6, 7, 8, 14 y 13 puede variar (el anillo puede, por ejemplo, contener solamente enlaces simples como en 8-hidroxioximorfinona, contener solamente enlaces dobles como en 14-hidroximorfinona o contener dos enlaces dobles como en la oripavina).

10 La "cantidad umbral" de 14-hidroximorfinona en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación puede ser establecida por las autoridades de regulación tales como la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) y puede entonces conocerse a partir de la última versión de las directrices de la FDA ("Directrices") o, si no se aborda en dichas Directrices, a partir de la última versión de las Directrices de ICH. En el contexto de la presente invención, la cantidad umbral puede ser 10 ppm o menos.

15 La frase "compuesto de 8-hidroxi" en el contexto de la presente solicitud significa un compuesto que contiene un grupo hidroxilo en la posición 8 del armazón de morfina. En un sentido menos amplio, significa 8-hidroxioximorfonona o una sal o solvato de la misma. El término "compuesto de 8-hidroxi" incluye la 8 α -hidroxioximorfonona y/o la 8 β -hidroxioximorfonona.

20 Será evidente para un experto en la técnica que los términos "sal" y "solvato" en la presente memoria descriptiva comprenden "una sal farmacéuticamente aceptable" y "un solvato farmacéuticamente aceptable", respectivamente. La formación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable puede lograrse de forma directa o mediante la preparación de una sal o solvato que no es farmacéuticamente aceptable y una conversión posterior a la sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Una conversión de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable a otra sal o solvato farmacéuticamente aceptable también es posible.

25 El término "solvato" en el contexto de la presente solicitud en su sentido más amplio significa un producto de asociación de un compuesto o sal de la presente invención con una molécula de disolvente. La relación molar de la o las moléculas de disolvente por molécula de compuesto puede variar. La relación molar del disolvente con respecto al compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polihidrato) o menos de 1 (por ejemplo, 0,5 en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación de número entero, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroximorfinona se enlaza en un monohidrato de sulfato de 14-hidroximorfinona. Aplicado a la oximorfonona, 8-hidroxioximorfonona, 14-hidroximorfinona o, cuando sea adecuado, a sales de estas, el solvato es, en determinadas realizaciones, un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, pero se encuentra en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 6, es decir, un mono a hexahidrato. En determinadas realizaciones, es un monohidrato o un pentahidrato.

35 Las frases "que se precipita"/"precipitar"/"precipitación" en el contexto de la presente solicitud comprenderán "que se cristaliza"/"cristalizar"/"cristalización" a menos que se establezca lo contrario. En determinadas realizaciones, el precipitado descrito en la presente es amorfo. En determinadas realizaciones, el precipitado es una mezcla de componentes amorfos y cristalinos. En determinadas realizaciones, el precipitado descrito en la presente es cristalino. Por ejemplo, el sulfato de 14-hidroximorfinona puede precipitarse en una forma cristalina, mientras que la base de oximorfonona típicamente es un precipitado amorfo.

45 El acrónimo "ppm" significa partes por millón. Para los fines de la presente solicitud, los valores de cantidad en ppm numéricos de opioides contenidos en una composición que contiene más de un opioide se proporcionan en relación con la cantidad del opioide ("opioide de referencia"), lo que constituye la mayor parte de los opioides contenidos en dicha composición. Dicho opioide de referencia será típicamente una oximorfonona (en la oximorfonona del producto final de la reacción de hidrogenación) o 14-hidroximorfinona (en la sal de 14-hidroximorfinona del material de partida de la reacción de hidrogenación). Los valores de ppm pueden determinarse mediante una resolución cromatográfica de la composición y cálculo posterior de las cantidades relativas o absolutas de los componentes opioides en función del área pico. Para los fines de la presente invención, puede llevarse a cabo un método de HPLC (por ejemplo, descrito en el Ejemplo 11 para la oximorfonona y sus precursores y subproductos). Los componentes de composición pueden

ser detectados a una determinada longitud de onda (por ejemplo, a 292 nm para la oximorfona y sus precursores y subproductos). La relación del área pico de HPLC de un determinado componente opioide con respecto al opioide de referencia determina el valor en ppm. El valor de la cantidad en ppm numérico del compuesto opioide que constituye la mayoría de los opioides en la composición (es decir, del opioide de referencia que puede ser oximorfona o 14-hidroximorfinona) puede obtenerse a partir del área de porcentaje del pico de este compuesto en relación con la suma del área de todos los picos de los opioides.

En condiciones de HPLC utilizadas en el contexto de la presente invención (por ejemplo, las condiciones de HPLC como se describen en el Ejemplo 11 para la oximorfona y sus precursores y subproductos; o cualquier otra condición de HPLC de fase inversa), no se determinará ninguna sal en su forma de sal, sino que en una forma disociada. Por ejemplo, el resto de 14-hidroximorfinona del sulfato de 14-hidroximorfinona será detectado y cuantificado en su forma disuelta, es decir, como 14-hidroximorfinona. Como consecuencia, el área pico de HPLC detectable para una sal opioide de la presente invención será el área pico de HPLC que se detecta para el resto opioide comprendido en dicha sal. En el caso de una sal contenga que más de un resto opioide por anión, el método de HPLC no detecta la cantidad absoluta/relativa de la sal en sí misma, sino la de su resto opioide. Si en dicha sal se encuentran dos restos opioides por anión (tales como un sulfato de 14-hidroximorfinona donde n es 2), el área pico detectada en la HPLC se debe a la presencia de los dos restos opioides contenidos en dicha sal. En el caso de una sal de 14-hidroximorfinona donde n es 3, el área pico detectada en la HPLC se debe a la presencia de los tres restos opioides contenidos en dicha sal de 14-hidroximorfinona.

Esto tiene la siguiente consecuencia: como se define anteriormente, el valor en ppm numérico para un opioide es la relación del área pico para dicho opioide con respecto al área pico del opioide de referencia. En caso de que la presente solicitud haga referencia a valores en ppm numéricos para una relación de 8-hidroxiomorfona con respecto a una sal de 14-hidroximorfinona, se proporciona de hecho la relación del área pico de la 8-hidroxiomorfona con respecto al área pico de la 14-hidroximorfinona (que está contenida en la sal de 14-hidroximorfinona). Una sal de 14-hidroximorfinona comprende n veces la unidad estructural de 14-hidroximorfinona (por ejemplo, dos veces para una sal de sulfato, tres veces para una sal de fosfato, etc.). Todos los valores en ppm proporcionados en la descripción se basan en la relación del área pico original del resto opioide, sin ajuste, dividiéndolos entre n. Por ejemplo, si una relación de área pico de 4 ppm se determina mediante HPLC para una sal de 14-hidroximorfinona donde n es 2, el valor en ppm correspondiente será también 4 (y no 2). Esta forma de proporcionar relaciones de compuestos en ppm será designada como "relación de área pico de HPLC" en lo que sigue.

Los picos de opioides considerados típicamente en el presente método de determinación que tienen un espectro UV-Vis que es típico para un opioide. Para un sulfato de 14-hidroximorfinona (u otra sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma) y para oximorfona, pueden considerarse (de estar presentes), típicamente, los picos de N-óxido de oximorfona, pseudo-oximorfona (es decir, 2,2'-bisoximorfona), 14-hidroximorfina, 14-hidroxiisomorfina, 10-cetooximorfona, N-óxido de 14-hidroximorfinona, 10-hidroxiomorfona, 8-hidroxiomorfona, 14-hidroximorfinona, hidromorfona, oximorfona, 6 α -oximorfol, 6 β -oximorfol, oripavina, 8,14-dihidrooripavina, oxicodona (ver, por ejemplo, el Ejemplo 11). Sin embargo, no todos estos picos deben considerarse. Generalmente, es suficiente considerar solamente algunos de ellos, por ejemplo, 8-hidroxiomorfona, 14-hidroximorfinona, oximorfona, 6 α -oximorfol y oripavina.

Puede usarse un método de HPLC de fase inversa para la determinación de valores en ppm.

La detección de los componentes de la muestra puede llevarse a cabo mediante un detector UV/VIS, por ejemplo, a una longitud de onda de 292 nm.

Alternativamente, la detección de los componentes de la muestra puede llevarse a cabo mediante el uso de un espectrómetro de masas. La cantidad de un determinado componente puede determinarse mediante el uso de un patrón interior tritado. Sin embargo, este método de detección no exige la "relación de área pico de HPLC" descrita anteriormente, ya que utiliza un patrón interno.

En las realizaciones preferidas, se utiliza un método de HPLC descrito en el Ejemplo 11 para la determinación de valores en ppm. En una realización, se utiliza el método de HPLC del Ejemplo 11B.

"Cantidad no detectable", "no detectable", "no... en cantidades detectables" o una formulación similar significan una cantidad del compuesto en cuestión (por ejemplo 14-hidroximorfinona u 8-hidroxiomorfona) por debajo del LOD (límite de detección). En el contexto de la presente invención, esto significa una cantidad de menos de 5 ppm, preferentemente menos de 3 ppm, más preferentemente menos de 1 ppm del compuesto en cuestión (por ejemplo, 14-hidroximorfinona u 8-hidroxiomorfona con respecto a la oximorfona) (relación de área pico de HPLC). En un aspecto específico de la invención, esto significa la ausencia (es decir, 0 ppm) del compuesto en cuestión.

El término "API" en el contexto de la presente invención significa "ingrediente farmacéutico activo" (por ejemplo, clorhidrato de oximorfona) y se utilizará en su sentido más amplio como un sinónimo para un compuesto farmacéuticamente activo en el contexto de la presente invención. Cuando se utiliza un API en la preparación de una

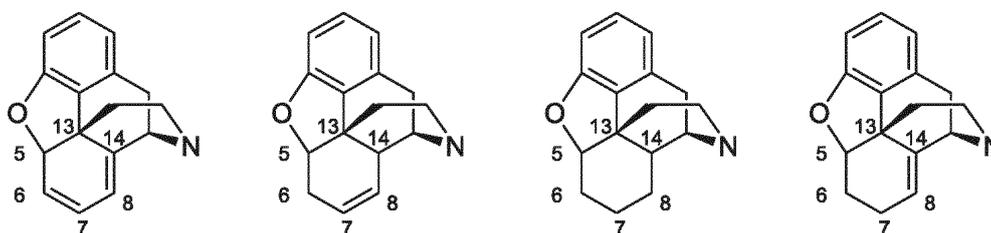
composición farmacéutica o forma de dosificación, el API es el componente farmacéuticamente activo de dicha composición farmacéutica o forma de dosificación. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación que contienen un API pueden ser aprobadas por una agencia gubernamental para la venta y uso en un paciente (por ejemplo, un ser humano). Los ejemplos de API descritos en el contexto de la presente invención incluyen oximorfona y clorhidrato de oximorfona.

La expresión "composición farmacéutica" en el contexto de la presente solicitud significa una composición que contiene un API y es adecuado para utilizar en un paciente (por ejemplo, un ser humano). Puede ser aprobada por una agencia gubernamental para la venta y el uso en un paciente. Los ejemplos para las composiciones farmacéuticas descritas en el contexto de la presente invención se encuentran entre las composiciones que contienen oximorfona o clorhidrato de oximorfona. Las composiciones farmacéuticas pueden ser composiciones preparadas de acuerdo con la invención si cumplen con los requisitos regulatorios de las composiciones farmacéuticas que contienen el mismo API.

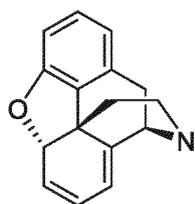
El término "sal" en el contexto de la presente solicitud significa un compuesto que comprende al menos un catión (por ejemplo, uno o dos cationes de 14-hidroximorfina que son el resultado de la protonación de 14-hidroximorfina (base libre) mediante un ácido de Bronsted (como el ácido sulfúrico)) y al menos un anión (por ejemplo, un anión de sulfato). Una sal puede ser el resultado de la reacción de neutralización entre un ácido y una base (por ejemplo, un ácido de Brønsted y una base de Bronsted, o un ácido de Lewis y una base de Lewis). En su forma sólida, la sal puede tener una estructura cristalina. El término "sal" como se utiliza en la presente solicitud incluye formas anhidras, solvatadas o hidratadas de la sal. Cuando se menciona una solución o mezcla que contiene una sal, el término "sal" también comprenderá la forma disuelta de la sal. El término también comprende sales farmacéuticamente aceptables, en particular cuando hace referencia a una sal de un compuesto que puede servir como API. En el contexto de la presente invención, cuando se menciona una sal de 14-hidroximorfina, esto hace referencia a una sal que contiene un catión de 14-hidroximorfina, que es el resultado, por ejemplo, de la protonación de la 14-hidroximorfina. Lo mismo ocurre con otras sales que contienen un catión con un armazón de morfina, por ejemplo, una sal de 8-hidroxioximorfona. Un ejemplo para una sal de 14-hidroximorfina es una sal que consiste en dos moléculas de 14-hidroximorfina y una molécula de H_2SO_4 , es decir, que comprende dos cationes de 14-hidroximorfina por anión de sulfato (sulfato de 14-hidroximorfina). En esta sal, el catión es el resultado de la protonación de dos moléculas de 14-hidroximorfina y el anión es el sulfato resultante. En realizaciones preferidas de la presente invención, una sal que es una sal de 14-hidroximorfina se encuentra en su forma sólida. Otro ejemplo para una sal es una sal de oximorfona o un solvato del mismo. Un ejemplo para dicha sal de oximorfona es una sal que consiste en dos moléculas de oximorfona y una molécula de H_2SO_4 , es decir, que comprende dos cationes de oximorfona por anión de sulfato (sulfato de oximorfona). En esta sal, el catión es el resultado de la protonación de dos moléculas de oximorfona y el anión es el sulfato resultante. En realizaciones preferidas de la presente invención, una sal de oximorfona se encuentra en su forma sólida.

Cuando un compuesto o fórmula mencionada en el presente documento contiene un átomo o elemento estructural que podría ser un estereocentro (por ejemplo, un átomo de carbono quiral o la estructura de armazón de la morfina), incluirá todos los estereoisómeros posibles, a menos que se indique lo contrario.

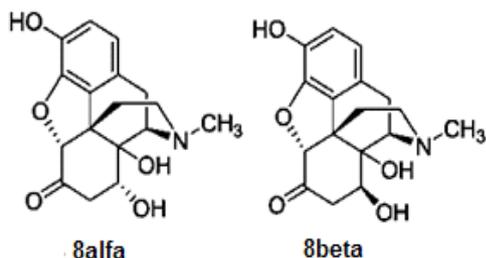
Para los compuestos que contienen el armazón de morfina, se preferirá la estereoconfiguración natural del armazón de morfina como se muestra en lo siguiente:



donde el grado de insaturación en el anillo formado por átomos 5, 6, 7, 8, 14 y 13 puede variar (el anillo puede, por ejemplo, contener solamente enlaces simples como en 8-hidroxioximorfona, contener solamente enlaces dobles como en 14-hidroximorfina o contener dos enlaces dobles como en la oripavina). En la posición 5, se prefiere la siguiente estereoconfiguración (ejemplificada mediante el armazón de morfina de la oripavina):



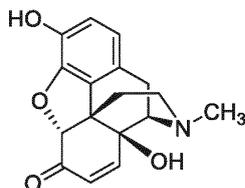
Para los compuestos de 8-hidroxi, es posible una configuración α o β en la posición 8 como se ilustra en lo que sigue:



5

En los compuestos y composiciones de la presente invención, pueden encontrarse ya sea ambas configuraciones o solamente una configuración en la posición 8.

10 Para todos los compuestos que contienen un grupo hidroxilo en la posición 14, la siguiente estereoconfiguración ocurre en la posición 14 como se ejemplifica para la 14-hidroximorfinona en lo que sigue:



15 **Breve descripción de las Figuras**

La Figura 1 muestra los resultados pico y de la cromatografía autoescalados del análisis de la oximorfona precipitada del Ejemplo comparativo 1.

20 La Figura 2 muestra los resultados pico y de la cromatografía autoescalados del análisis de la oximorfona precipitada del Ejemplo comparativo 2.

La Figura 3 muestra los resultados pico y de la cromatografía autoescalados del análisis de la oximorfona sólida aislada del Ejemplo comparativo 10.

25 La Figura 4 muestra un cromatograma de HPLC representativo de una mezcla estándar de opioides, resultado del método de HPLC del Ejemplo 11A. Leyenda: ver Ejemplo 11A.

30 La Figura 5 muestra un cromatograma de HPLC representativo de una mezcla estándar de opioides, resultado del método de HPLC del Ejemplo 11B. Leyenda: ver Ejemplo 11B.

La Figura 6 muestra el cromatograma del análisis de la oximorfona sólida aislada del Ejemplo 16 para una concentración de muestra de 1 mg/ml.

35 La Figura 7 muestra el cromatograma del análisis de la oximorfona sólida aislada del Ejemplo 16 para una concentración de muestra de 10 mg/ml.

La Figura 8 muestra el cromatograma del análisis de la oximorfona sólida aislada del Ejemplo 17 para una concentración de muestra de 1 mg/ml.

40 La Figura 9 muestra el cromatograma del análisis de la oximorfona sólida aislada del Ejemplo 17 para una concentración de muestra de 10 mg/ml.

Descripción detallada de la invención

I. Compuestos

5 En el contexto de la presente invención, se describen los compuestos que son oripavina, oximorfona, 14-hidroximorfina, 8-hidroximorfona, y sales y solvatos de los mismos, y mezclas de dos o más de cualquiera de los compuestos anteriores. Pueden usarse como materiales de partida, intermedios o productos de los procesos de acuerdo con la presente invención. Para estos compuestos, sucede lo siguiente:

10 En todas las fórmulas que contienen estereocentros, cualquier estereoconfiguración puede estar presente, a menos que se indique lo contrario. Si un compuesto es el producto de un proceso de acuerdo con la presente invención, aquellos estereocentros del material de partida, que no formen parte de la reacción, mantendrán su estereoconfiguración. En determinadas realizaciones, la estereoconfiguración es como se describe en la sección de Definiciones anteriormente.

15 En todas las fórmulas que contienen X^{n-} , X^{n-} puede ser un anión inorgánico u orgánico, donde n es 1, 2 o 3, preferentemente es 1 o 2, y más preferentemente es 2.

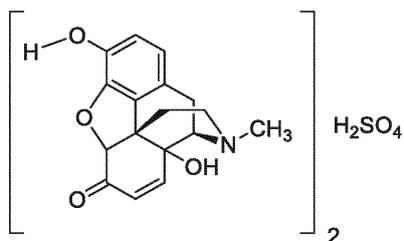
20 X^{n-} puede ser cualquier anión de una sal opioide conocida, que incluye, de forma ejemplar, bromuro, cloruro, yoduro, lactato, nitrato, acetato, tartrato, valerato, citrato, salicilato, meconato, barbiturato, HSO_4^- , SO_4^{2-} , metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato, H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , oxilato, perclorato y cualquier mezcla de los mismos.

25 Preferentemente, X^{n-} se selecciona del grupo que consiste en Cl^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato, H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , oxalato, perclorato y cualquier mezcla de los mismos. Más preferentemente, X^{n-} es HSO_4^- , SO_4^{2-} , metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato o una mezcla de los mismos. Incluso más preferentemente, X^{n-} es HSO_4^- , SO_4^{2-} , metansulfonato o trifluoroacetato. Incluso más preferentemente, X^{n-} es HSO_4^- , SO_4^{2-} o trifluoroacetato. Incluso más preferentemente, X^{n-} es HSO_4^- , SO_4^{2-} . Más preferentemente, X^{n-} es SO_4^{2-} .

30 X^{n-} puede ser soportado por un polímero si n es 2 o 3.

La oripavina puede estar contenida en un concentrado de un paja de adormidera que comprende oripavina como un alcaloide principal (CPS-O) o puede ser oripavina purificada, oripavina obtenida a partir de una fuente botánica, oripavina sintética, oripavina semisintética, oripavina biodiseñada por, por ejemplo, cultivos celulares bacterianos o vegetales de dos o más de cualquiera de los anteriores.

35 La sal de 14-hidroximorfina es preferentemente



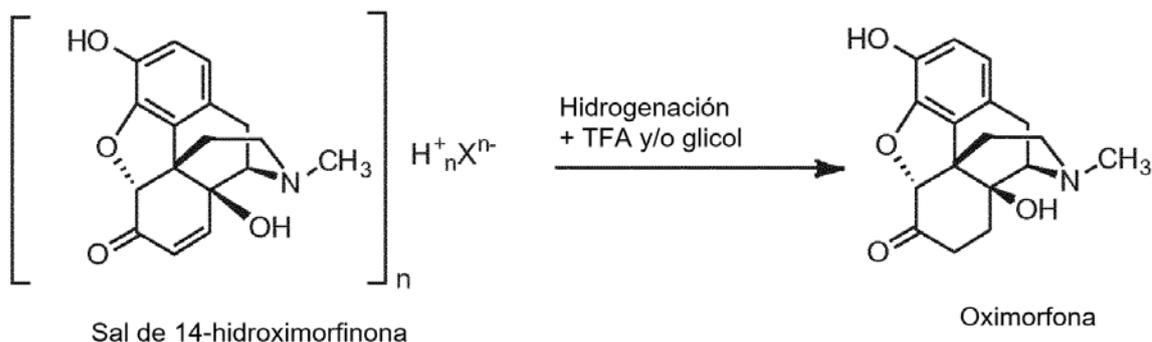
40 o un solvato (por ejemplo, un hidrato) de la misma, respectivamente. Como se menciona anteriormente, este compuesto será, en el contexto de la invención, designado como sulfato de 14-hidroximorfina. Dada su composición estequiométrica, puede también ser designado como bis(14-hidroximorfina)sulfato. Los términos sulfato de 14-hidroximorfina y bis(14-hidroximorfina)sulfato se utilizan de forma intercambiable en el contexto de la presente invención.

45 Cuando se aborda un solvato de sal de 14-hidroximorfina, puede ser cualquier producto de asociación de una sal de 14-hidroximorfina con una molécula de disolvente. La relación molar de la o las moléculas de disolvente por molécula de sal de 14-hidroximorfina puede variar. La relación molar del disolvente con respecto al compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polihidrato) o menos de 1 (por ejemplo, 0,5 en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación de número entero, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroximorfina se enlaza en el monohidrato de sulfato de 14-hidroximorfina. El solvato de la sal de 14-hidroximorfina es, en determinadas realizaciones, un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, pero se encuentra en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato de la sal de 14-hidroximorfina es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato de la sal de 14-hidroximorfina es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 6, es decir, un mono a hexahidrato. En

determinadas realizaciones, el solvato de la sal de 14-hidroximorfinona es un monohidrato o un pentahidrato. Lo mismo sucede con otros solvatos en el contexto de la presente invención, por ejemplo, solvatos de oximorfona o de una sal de los mismos.

5 **II. Procesos para la preparación de oximorfona o sales o solvatos (farmacéuticamente aceptables) de estas mediante hidrogenación en presencia de ácido trifluoroacético y/o glicol**

La presente invención proporciona un proceso para preparar oximorfona o una sal o solvato (farmacéuticamente aceptable) de esta a partir de una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma, como se representa en el siguiente Esquema 10:



Esquema 10

comprendiendo o consistiendo el proceso en las etapas de:

- 15 (a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;
 (b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol, preferentemente ácido trifluoroacético y un glicol;
 y
 20 (c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfinona a oximorfona.

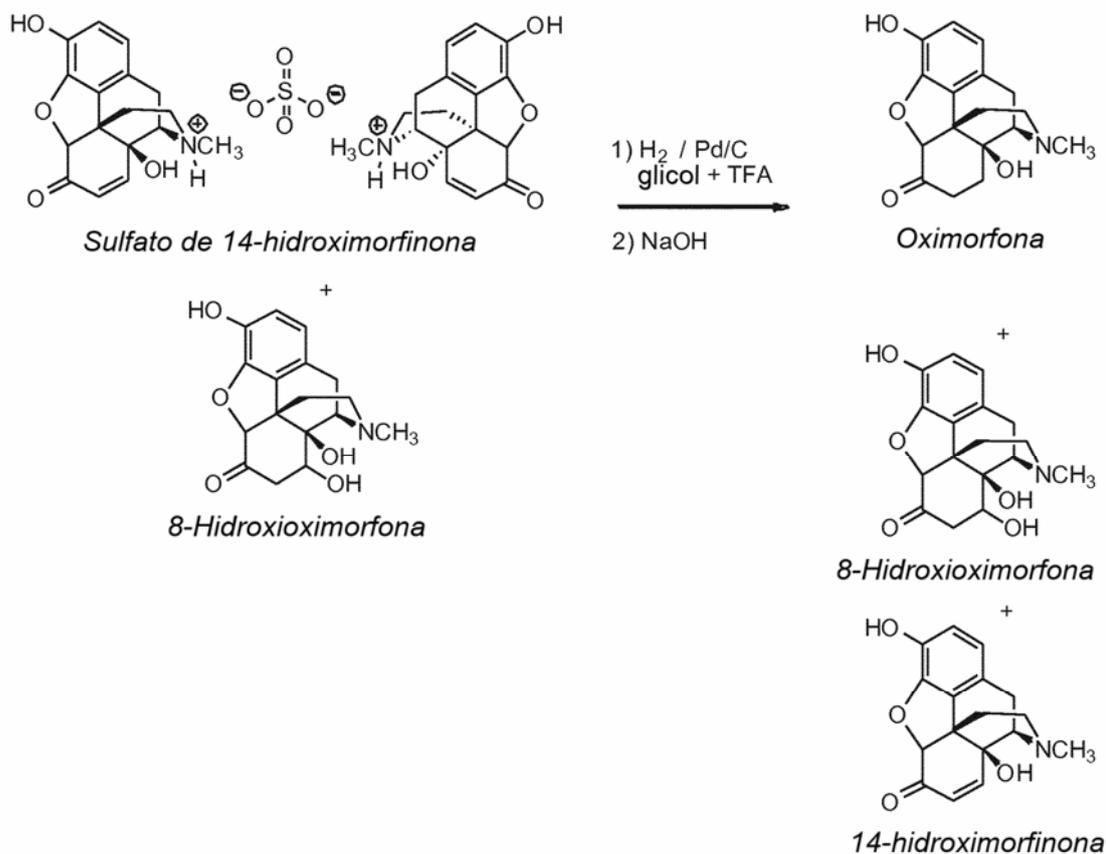
donde X^{n-} y n se definen de la forma anterior.

En determinadas realizaciones, la solución o suspensión que comprende la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma se proporciona en la etapa (a) llevando a cabo las etapas (a) a (b) del proceso descrito en la Sección II del documento PCT/IB2013/001541, etapas (a) a (c) del proceso descrito en la Sección II del documento PCT/IB2013/001541 o las etapas (a) a (d) del proceso descrito en la Sección II del documento PCT/IB2013/001541 (dichas etapas (a) a (d) del proceso descrito en la Sección II del documento PCT/IB2013/001541 corresponden a las etapas (aa) a (dd) descrito en el presente documento más adelante). Cuando se llevan a cabo las etapas (a) a (d) descritas en la Sección II del documento PCT/IB2013/001541, la sal de 14-hidroximorfinona o solvato del mismo, aislado en la etapa (d) de este se disuelve o suspende para proporcionar la solución o suspensión de dicho compuesto en la etapa (a) del proceso de acuerdo con la presente invención.

En determinadas realizaciones, la solución o suspensión que comprende la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma es la composición descrita en la Sección IV-A del documento PCT/IB2013/001541.

La hidrogenación de la etapa (c) puede ser hidrogenación con H_2 o hidrogenación por transferencia. Típicamente, la hidrogenación se lleva a cabo en presencia de un catalizador de hidrogenación. Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo con H_2 y un catalizador de hidrogenación.

40 Una reacción de hidrogenación de ejemplo se representa en el Esquema 11:



Esquema 11

El Esquema 11 toma en cuenta que la 8-hidroxi oximorfona o una sal de la misma puede encontrarse en el material de partida además del sulfato de 14-hidroxi morfina (o cualquier otra sal de 14-hidroxi morfina). Dicho compuesto de 8-hidroxi puede ser arrastrado durante la reacción de hidrogenación. O, ya que la hidrogenación se lleva a cabo en condiciones ácidas, dicho compuesto de 8-hidroxi puede convertirse parcial o completamente en el compuesto de 14-hidroxi correspondiente 14-hidroxi morfina durante la reacción de hidrogenación. Por lo tanto, pueden encontrarse 14-hidroxi morfina y 8-hidroxi oximorfona en el producto de reacción que contiene oximorfona como el producto de hidrogenación principal. Sin embargo, típicamente, ni 8-hidroxi oximorfona ni 14-hidroxi morfina se encuentran en la oximorfona final cuando las realizaciones preferidas de la reacción de hidrogenación de la presente invención se llevan a cabo.

En el contexto de la presente invención, también se considera precipitar y aislar la oximorfona como su base libre. La precipitación y el aislamiento de la base libre de la oximorfona puede tener como resultado el efecto de purificación adicional, ya que la base precipitada puede contener menos 8-hidroxi oximorfona y/o 14-hidroxi morfina que el agua madre. En particular, la 8-hidroxi oximorfona puede eliminarse por precipitación porque la gran mayoría permanece en el sobrenadante cuando la oximorfona se precipita como su base libre.

Ya que la hidrogenación se lleva a cabo en condiciones ácidas, los subproductos presentes en el material de partida y en el producto pueden estar presentes en su forma protonada o como una sal o solvato de la misma.

La cantidad de TFA añadida en la etapa (b) puede encontrarse en el intervalo de 5 a 99 % molar en comparación con la cantidad molar de 14-hidroxi morfina contenida en el material de partida. Preferentemente, el TFA utilizado en una cantidad subestequiométrica, es decir, se añade menos TFA (en moles) que 14-hidroxi morfina (en moles) que se encuentra contenida en el material de partida. Por lo tanto, se prefiere que la cantidad de TFA añadida en la etapa (b) es 99 % molar o menos (0,99 equivalentes o menos), más preferentemente de 10 a 70 % molar (0,1 a 0,7 equivalentes), incluso más preferentemente de 30 a 50 % molar (0,3 a 0,5 equivalentes), incluso más preferentemente de 35 a 45 % molar (0,35 a 0,45 equivalentes) en comparación con la cantidad molar de 14-hidroxi morfina contenida en el material de partida. Por lo tanto, la cantidad de TFA y la cantidad total de ácido en la mezcla de reacción son menores que en las reacciones de hidrogenación convencionales que conducen de 14-hidroxi morfina a oximorfona, lo que resulta en las ventajas descritas en el Compendio de la Invención en relación con la cantidad subestequiométrica de TFA.

La cantidad de glicol añadida en la etapa (b) se encuentra típicamente en el intervalo de 1 a 8 volumen/peso (vol/p), preferentemente de 1,5 a 5 vol/p, más preferentemente de 2 a 3 vol/p, calculado para el volumen de glicol en ml en relación con el peso en g de la sal de 14-hidroximorfinona (por ejemplo, en el Ejemplo 16, se utilizan sulfato de 14-hidroximorfinona 23 g y 60 ml de propilenglicol, lo que tiene como resultado propilenglicol 2,61 vol/p).

Preferentemente, el glicol se selecciona del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, neopentilglicol y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el glicol es etilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos.

Se prefiere especialmente una combinación de TFA con glicol. En dicha combinación, el glicol se selecciona, preferentemente, del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, neopentilglicol y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el glicol es etilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos. En dicha combinación, la relación de volumen de TFA con respecto a glicol es, preferentemente, de 1:15 a 1:45 (vol/vol), más preferentemente de 1:20 a 1:40 (vol/vol) e incluso más preferentemente de 1:25 a 1:35 (vol/vol). Una realización particular es una realización donde dicha relación es aproximadamente 1:30 (vol/vol).

La hidrogenación se lleva a cabo, generalmente, a una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 85 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 50 °C, más preferentemente de 25 °C a aproximadamente 45 °C, más preferentemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C, e incluso más preferentemente de 28 °C a aproximadamente 36 °C (por ejemplo, a 30 °C como en los Ejemplos 16 y 17).

Preferentemente, la hidrogenación se lleva a cabo con gas hidrógeno.

La hidrogenación mediante el uso de gas hidrógeno se lleva a cabo a una presión adecuada. En determinadas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una presión de aproximadamente la presión ambiente (aproximadamente 14,7 psia, 101,35 kPa) a aproximadamente 100 psi (689,48 kPa). En determinadas realizaciones, se lleva a cabo a una presión de aproximadamente 35 psia (241,32 kPa) a aproximadamente 80 psi (551,58 kPa), por ejemplo, a aproximadamente 60 psia (413,69 kPa). En realizaciones preferidas, se lleva a cabo a una presión de aproximadamente 14,7 psia (101,35 kPa) a aproximadamente 60 psia (413,69 kPa).

La reacción de hidrogenación puede llevarse a cabo de aproximadamente 0,5 minutos a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 42 horas, de aproximadamente 2 minutos a aproximadamente 26 horas, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 horas, de aproximadamente 4 minutos a aproximadamente 20 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 18 horas, de aproximadamente 7 minutos a aproximadamente 16 horas, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 minutos a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas. En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo durante aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 4,5 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 5,5 horas, o aproximadamente 6 horas.

En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo durante aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 20 horas o aproximadamente 24 horas.

En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo durante aproximadamente 26 horas, aproximadamente 30 horas, aproximadamente 34 horas, aproximadamente 38 horas, aproximadamente 42 o aproximadamente 48 horas.

Generalmente, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo hasta su finalización, es decir, hasta que la 14-hidroximorfinona desapareció de la mezcla de reacción. Esto puede monitorearse mediante cualquier método de detección adecuado, por ejemplo, mediante los métodos de HPLC descritos en la presente, en particular el método de HPLC del Ejemplo 11B.

Una lista ejemplar de los catalizadores de hidrogenación incluye, por ejemplo, Pd/C, paladio-carbón, una combinación de difenilsilano y Pd/C, Pd(Ph₃P)/ZnCl₂, una combinación de Pd/C con hipofosfita de sodio (por ejemplo, en ácido trifluoroacético acuoso), Pt/C, Ru/C, Rh/C, PdO₂, PtO₂, cinc, magnesio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio. Preferentemente, el catalizador es Pd/C, en particular Pd/C

con Pd al 5 %.

En determinadas realizaciones, el catalizador de hidrogenación no es un metal, por ejemplo, cuando la hidrogenación es una hidrogenación por transferencia de metal libre como se describe en Yang, J.W. et ál., *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) 43:6660-6662.

5 En determinadas realizaciones, se utiliza un catalizador de soporte sólido, por ejemplo, para asegurar la terminación de la reacción después del contacto y/o prevenir o minimizar potencialmente la formación de cualquier 14-hidroximorfinona nueva a partir de 8-hidroxioximorфона.

10 La hidrogenación por transferencia implica el uso de un reactivo de transferencia de hidrógeno.

15 Los reactivos de transferencia de hidrógeno adecuados incluyen HCO₂H, HCO₂H/HCO₂Na, HCO₂H/NEt₃, HCHO, H₂SO₄, HCO₂Na/NEt₃, H₂SO₄/NEt₃, H₃CSO₂NHNH₂/NEt₃ y una combinación de los mismos. Otros donadores de hidrógeno, como el isopropanol, indolina, ciclohexeno, borohidruro de sodio, tetrahidroquinolina, 2,5-dihidrofuran, ácido fosfórico, ditionita de sodio y combinaciones de los mismos también pueden ser útiles. En determinadas realizaciones, el reactivo de transferencia de hidrógeno es una dihidropiridina, por ejemplo, como se describe en Yang, J.W. et ál., *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) 43:6660-6662.

20 La hidrogenación puede llevarse a cabo mediante un método en lotes o en una corriente de flujo continuo.

25 En determinadas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo mediante un método de lote. En un método de lote de ejemplo, se carga un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbono) dentro de un reactor por lotes. Se añade una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma, o se añaden la sal de 14-hidroximorfinona y el disolvente de forma separada. Se añade ácido trifluoroacético y/o glicol. De ser necesario, también se añade agua. El reactor por lotes se sella y se hidrogena (por ejemplo, a 14,7 psia (101,35 kPa) y 30 °C) durante un período de tiempo suficiente para completar la hidrogenación (por ejemplo, durante 48 horas). El catalizador se retira mediante filtración.

30 La oximorфона resultante puede entonces precipitarse como su base libre mediante la adición de una base, por ejemplo, de hidróxido de sodio o hidróxido de amonio. Preferentemente, se utiliza hidróxido de sodio porque el precipitado muestra un mejor comportamiento en reacciones posteriores. La precipitación puede potenciarse mediante la adición de un antidisolvente. Los sólidos precipitados se lavan y secan opcionalmente. La etapa de precipitación (d) se describe en más detalle más adelante.

35 En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en una corriente de flujo continuo. Una reacción en una corriente de flujo continuo de los reactivos permite el transporte de material hacia el interior y exterior de la mezcla de reacción a medida que ocurre la reacción. Llevar a cabo la reacción en una corriente de flujo continuo permite, por ejemplo, un mejor control de las condiciones de reacción (que incluyen, por ejemplo, el tiempo, la temperatura, los equivalentes de reactivos, presión, temperatura, tiempo de exposición de reactivos a catalizadores, pH) y el aislamiento y/o eliminación de la oximorфона de la mezcla de reacción a medida que se forma y/o antes de que se forme cualquier compuesto no deseado. En determinadas realizaciones, la oximorфона se elimina de la mezcla de reacción a medida que se forma.

45 En determinadas realizaciones, llevar a cabo la reacción en una corriente de flujo continuo permite llevar a cabo la reacción a una temperatura que excede el punto de ebullición del disolvente porque la presión puede mantenerse de forma segura.

50 En determinadas realizaciones, llevar a cabo la reacción en una corriente de flujo continuo aumenta el rendimiento de la reacción, aumenta la eficacia del volumen de la reacción y/o disminuye el número y las cantidades de los subproductos formados durante la reacción de hidrogenación, ya que la oximorфона se elimina antes de que reaccione con y/o sea degradada por los reactivos restantes.

55 La sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma se absorbe en un disolvente adecuado en la etapa (a) del proceso de acuerdo con la presente invención. Por lo tanto, se forma una suspensión o solución de la sal de 14-hidroximorfinona. El producto de hidrogenación formado durante el proceso se disuelve, típicamente, en el disolvente. En determinadas realizaciones, se proporciona la solución o suspensión de la etapa (a) mediante el uso del glicol de la etapa (b) como disolvente. En dichas realizaciones, el glicol es el único disolvente o se mezcla con otros disolventes adecuados. En particular, se mezcla preferentemente con agua, dado que el agua constituye una ventaja si el pH aumenta después de que la hidrogenación termina con el fin de aislar la oximorфона como su base libre. Preferentemente, dicho glicol se selecciona del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, neopentilglicol y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el glicol es etilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos. Otros disolventes adecuados para el proceso de acuerdo con la presente invención incluyen o consisten en, por ejemplo, metanol, tetrahidrofuran, isopropanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol terc-amílico, isobutanol, 2-metil-tetrahidrofuran, n-propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc-butanol, acetato de isopropilo y di(etilenglicol) o una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores, o que consisten en agua; preferentemente, los otros disolventes adecuados incluyen o consisten en

metanol, tetrahidrofurano, isopropanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol terc-amílico o una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores, o que consisten en agua.

5 Se prefiere agua o una mezcla de agua con cualquiera de los disolventes anteriores, en particular con el glicol anterior.

10 En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado es una mezcla de etilenglicol:agua 20:80, una mezcla de etilenglicol:agua 30:70, una mezcla de etilenglicol:agua 40:60; una mezcla de etilenglicol:agua 50:50; una mezcla de etilenglicol:agua 60:40; una mezcla de etilenglicol:agua 70:30; una mezcla de etilenglicol:agua 80:20; una mezcla de etilenglicol:agua 90:10; una mezcla de etilenglicol:agua 100:0, una mezcla de propilenglicol:agua 20:80; una mezcla de propilenglicol:agua 30:70; una mezcla de propilenglicol:agua 40:60; una mezcla de propilenglicol:agua 50:50; una mezcla de propilenglicol:agua 60:40; una mezcla de propilenglicol:agua 70:30; una mezcla de propilenglicol:agua 80:20; una mezcla de propilenglicol:agua 90:10; una mezcla de propilenglicol:agua 100:0; una mezcla de metanol:agua 50:50; una mezcla de metanol:agua 60:40; una mezcla de metanol:agua 70:30; una mezcla de metanol:agua 80:20; una mezcla de metanol:agua 90:10; una mezcla de metanol:agua 100:0; una mezcla de etanol:agua 50:50; una mezcla de etanol:agua 60:40; una mezcla de etanol:agua 70:30; una mezcla de etanol:agua 80:20; una mezcla de etanol:agua 90:10; una mezcla de etanol:agua 100:0; una mezcla de tetrahidrofurano:agua 100:0; una mezcla de tetrahidrofurano:agua 90:10; una mezcla de isorpopanol 90:10; una mezcla de acetona:agua 70:30; acetona: agua 80:20 o una mezcla de acetona:agua 90:10. La 8-hidroxioximorfona es más soluble en estas mezclas que la base de oximorfona y, por lo tanto, permanece en solución mientras que la base libre de oximorfona puede precipitarse mediante la adición de una base al final de la hidrogenación.

25 En determinadas realizaciones preferidas, el disolvente adecuado comprende o consiste en una mezcla de glicol y agua. Preferentemente, dicho glicol se selecciona del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, neopentilglicol y mezclas de los mismos. Más preferentemente, el glicol es etilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos.

En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado comprende o consiste en una mezcla de etilenglicol y agua.

30 En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado comprende o consiste en una mezcla de propilenglicol y agua.

35 Es preferible tener más agua que glicol en la mezcla de reacción de hidrogenación. Es decir, se prefiere una mezcla de glicol:agua que contiene menos de 50 partes de glicol por 50 partes de agua. Las mezclas preferidas son mezclas de glicol:agua 30:70; mezclas de glicol:agua 35:65 y mezclas de glicol:agua 40:60; mezclas de glicol:agua 45:55, y relaciones entre estas relaciones. El intervalo preferido es mezclas de glicol:agua de 20:80 a menos de 50:50, más preferentemente, mezclas de glicol:agua de 30:70 a 45:55, y más preferentemente mezclas de glicol:agua de 35:65 a 45:55. En particular, se prefieren las mezclas de glicol:agua de aproximadamente 40:60. Especialmente se prefieren las mezclas de 35:65 a 45:55, preferentemente etilenglicol:agua de aproximadamente 40:60 o de 35:65 a 45:55, preferentemente propilenglicol:agua de aproximadamente 40:60.

45 En determinadas realizaciones, los disolventes adecuados utilizados en la etapa (a) comprende o consiste en agua y el glicol se añade en la etapa (b). En determinadas otras realizaciones, tanto el glicol como el agua se añaden de forma simultánea (ya sea de forma separada o como una mezcla) a la mezcla de reacción al comienzo del proceso de hidrogenación; en dichas realizaciones, la solución o suspensión de la etapa (a) se proporciona mediante el uso del glicol de la etapa (b) como disolvente.

50 Una vez que se completa la hidrogenación, la oximorfona puede precipitarse como su base libre o una sal o solvato de la misma.

En determinadas realizaciones, la oximorfona se precipita como su sal o un solvato de la misma. En dicha sal, el anión puede ser trifluoroacetato o el mismo X^{n-} que en el material de partida sal de 14-hidroximorfina, o una mezcla de los mismos.

55 Preferentemente, la oximorfona se precipita como su base libre, en particular mediante la etapa (d):

(d) añadir una base, lo que aumenta, de esta manera, el pH a un pH donde la oximorfona se precipita y aislar la oximorfona como su base libre o un solvato de la misma.

60 Dicha etapa (d) se combina con las etapas (a) a (c) en un proceso preferido de acuerdo con la presente invención, y dicho proceso preferido comprende las etapas (a) a (d) o consiste en las etapas (a) a (d). Sin desear limitarse a ninguna teoría, se asume que la combinación de la etapa (d) de precipitación y aislamiento con la reacción de hidrogenación de las etapas (a) a (c) tiene los mejores resultados, es decir, tiene como resultado la cantidad más baja de 8-hidroxioximorfona y 14-hidroximorfina en la base de oximorfona final.

65 El pH donde la oximorfona se precipita puede determinarse mediante mediciones de rutina. Sin embargo, se

encuentra generalmente en el intervalo de 8,5 a 9,2, preferentemente a aproximadamente 9,0.

La base añadida en la etapa (d) puede ser cualquier base de Bonstead, siempre y cuando los componentes no formen una sal insoluble con otros componentes de la mezcla de reacción. La base se selecciona preferentemente del grupo que consiste en NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, HCO₂Na, CH₃CO₂Na, NEt₃, NH₄OH o cualquier mezcla de los mismos. Más preferentemente, es una base que contiene hidróxido como anión, incluso más preferentemente es un hidróxido alcalino o hidróxido pseudoalcalino. Incluso más preferentemente, es un hidróxido de amonio o hidróxido de sodio y más preferentemente es un hidróxido de sodio. Se utiliza, preferentemente, hidróxido de sodio porque el precipitado resultante muestra un mejor comportamiento en reacciones posteriores que el precipitado resultante del hidróxido de amonio. El hidróxido de amonio forma sales de sulfato de amonio o de trifluoroacetato de amonio que pueden precipitarse con la base de oximorfona. Estas sales de amonio pueden interferir, por ejemplo, con la conversión de oximorfona a naloxona. Se cree que reaccionan con los agentes de N-demetilación. El producto resultante del hidróxido de sodio tiene menos impacto en conversiones adicionales de la base de oximorfona.

La cantidad de base añadida en la etapa (d) tiene que ser suficiente para alcanzar la precipitación de la oximorfona en su forma de base libre. Por lo tanto, se encuentra preferentemente en el intervalo de 0,5 a 2,0 equivalentes molares, más preferentemente de 0,8 a 1,7 equivalentes, incluso más preferentemente de 1,1 a 1,4 equivalentes molares con respecto a la base de oximorfona. Se prefieren particularmente 1,2 a 1,3 equivalentes de base molares. Preferentemente, dicha base es hidróxido de sodio.

En determinadas realizaciones, la precipitación de la oximorfona o sal o solvato de la misma se potencia mediante uno o más de los siguientes:

- (i) ajustar (por ejemplo, disminuir) la temperatura de la mezcla de reacción a la temperatura de precipitación;
- (ii) añadir un antidisolvente;
- (iii) añadir un cristal de semilla;
- (iv) cambiar la fuerza iónica de la mezcla de reacción (por ejemplo, mediante la adición de una sal);
- (v) concentrar la mezcla de reacción;
- (vi) reducir o detener la agitación de la mezcla de reacción;

o cualquier otro método convencional para iniciar o potenciar la precipitación o cristalización.

Cuando la temperatura se ajusta a la temperatura de precipitación, esto significa que la precipitación de la base de oximorfona o sal o solvato de la misma se inicia y/o potencia mediante el ajuste de la temperatura de la mezcla de reacción a o más allá de una temperatura en la que dicho compuesto se precipita ("temperatura de precipitación"). La temperatura se ajusta llevando a cabo la reacción a la temperatura de reacción o disminuyendo la temperatura de la mezcla de reacción durante la reacción o después de la terminación de la reacción.

En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se ajusta a una temperatura de ≤ 40 °C para iniciar la precipitación, es decir, la temperatura de precipitación es ≤ 40 °C. En determinadas realizaciones, la precipitación se inicia a una temperatura de precipitación de aproximadamente -20 °C, aproximadamente -15 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -5 °C, aproximadamente 0 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 17 °C, aproximadamente 19 °C, aproximadamente 21 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 29 °C, aproximadamente 31 °C, aproximadamente 33 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 37 °C o aproximadamente 40 °C.

En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación se encuentra en un intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 40 °C, más preferentemente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 35 °C.

En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación se encuentra en un intervalo de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 22 °C, preferentemente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 10 °C, más preferentemente de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C.

En determinadas realizaciones, se utiliza un antidisolvente además de ajustar la temperatura hasta la temperatura de precipitación. En general, sin embargo, la precipitación también ocurrirá sin añadir un antidisolvente.

La precipitación también puede lograrse o potenciarse mediante la adición de un antidisolvente a una solución de oximorfona o sal de oximorfona, o mediante la preparación de una solución supersaturada (por ejemplo, mediante el enfriamiento o concentración de una mezcla de reacción), a partir de la cual la oximorfona o sal o solvato de la misma resultante se precipita, por ejemplo, mediante enfriamiento más allá de la temperatura de precipitación o mediante la adición de un cristal de semilla. Los sólidos precipitados se lavan y secan opcionalmente. En un aspecto, esta precipitación puede lograrse mediante la adición de uno o más de acetona, 1-metoxi-2-propanol, 2-butanol y terc-butil metil éter a una mezcla de reacción. En una realización específica, se añade terc-butil metil éter a una mezcla de reacción que ya puede comprender agua (lo que puede constituir el único disolvente en la mezcla de

reacción). En otra realización específica, se añade 2-butanol a una mezcla de reacción que ya puede comprender agua. En un aspecto, esta precipitación puede lograrse mediante el uso de una mezcla de agua y un antidisolvente, en particular una mezcla de agua, o una mezcla de agua y terc-butil metil éter, o una mezcla de agua, tetrahidrofurano y terc-butil metil éter. Dicha mezcla puede sustituir el disolvente de reacción después de la terminación de la reacción de hidrogenación. La mezcla también puede prepararse mediante la adición de antidisolvente después de la terminación de la reacción de hidrogenación. 2-butanol es el disolvente más preferido.

Los antidisolventes adecuados adicionales pueden ser los antidisolventes descritos en la Sección IV. Es decir, un antidisolvente adecuado puede comprender o consistir en terc-butil metil éter, dietil éter, hexanos, alcohol terc-amílico, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butano, 2-butanol, terc-butanol, isobutanol, heptanos, xilenos, tolueno, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, 1,4-dioxano, formiato de metilo, acetato de metilo, o una mezcla de dos o más de cualquiera de los anteriores. Los alcoholes y ésteres enumerados son los antidisolventes preferidos, los alcoholes son aún más preferidos. En algunas realizaciones preferidas, el antidisolvente es isopropanol o 2-butanol. El antidisolvente más preferido es 2-butanol.

El precipitado resultante puede entonces aislarse, lo que lo elimina del agua madre y, de forma ventajosa, purifica adicionalmente la base libre de 8-hidroxioximorfona y/o 14-hidroximorfina que permanece en el agua madre.

Preferentemente, la oximorfona se aísla como su base libre. La oximorfona resultante en su forma como una base libre comprende cantidades menores de 8-hidroxioximorfona y/o 14-hidroximorfina (o sal o solvato de estos) en comparación con la oximorfona fabricada mediante un proceso que no implica la hidrogenación de acuerdo con la presente invención.

La oximorfona y las composiciones que comprenden dicha oximorfona, que pueden prepararse mediante el proceso de la presente invención, se describen, por ejemplo, en la Sección VI más adelante. Las cantidades de 8-hidroxioximorfona y 14-hidroximorfina que pueden encontrarse en las composiciones que comprenden la oximorfona se describen en la Sección VI más adelante. Esta oximorfona o estas composiciones que comprenden la oximorfona son el producto del proceso descrito en la presente sección o en la Sección III posterior.

En determinadas realizaciones, las composiciones que comprenden la oximorfona, que son el producto del proceso descrito en la presente sección o en la Sección III más adelante, pueden usarse como composiciones farmacéuticas sin etapas de procesamiento o purificación adicionales, en particular sin etapas de hidrogenación adicionales.

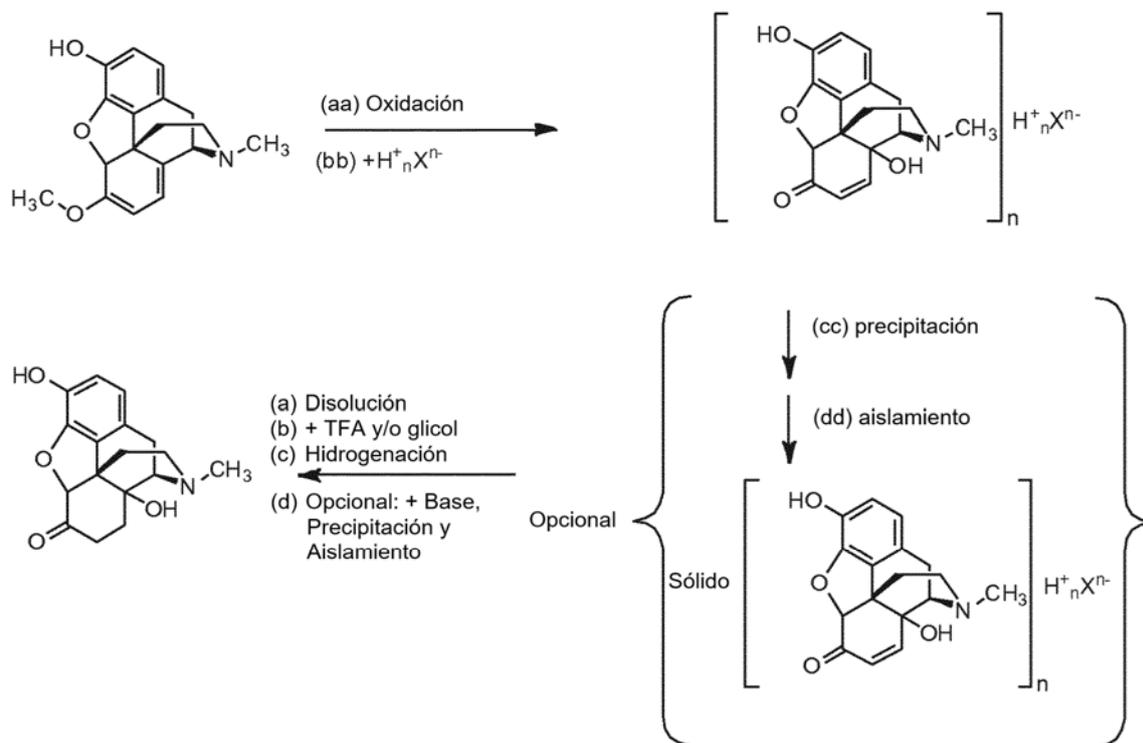
En determinadas realizaciones de este proceso, la sal de 14-hidroximorfina es sulfato de 14-hidroximorfina o un solvato de la misma.

En determinadas realizaciones de este proceso, la sal de 14-hidroximorfina es trifluoroacetato de 14-hidroximorfina o un solvato de la misma.

III. Procesos para la preparación de oximorfona comenzando a partir de oripavina

La presente invención proporciona adicionalmente un proceso para la preparación de oximorfona a partir de oripavina mediante una sal de 14-hidroximorfina o un solvato de la misma. En este proceso, la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma sirve como un intermedio. Dicha sal de 14-hidroximorfina intermedia o el solvato de la misma puede ser aislada o convertida a oximorfona o una sal o solvato de la misma sin aislamiento adicional. En determinadas realizaciones preferidas, dicha sal de 14-hidroximorfina o el solvato de la misma se aísla antes de su conversión a la oximorfona o una sal o solvato de la misma.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de oximorfona o una sal o disolvente de esta a partir de oripavina o una sal o solvato de la misma, el proceso comprende o consiste en (Esquema 12):



Esquema 12

(aa) oxidar la oripavina para obtener 14-hidroximorfinona;

(bb) añadir un ácido H⁺_nXⁿ⁻ a la mezcla de reacción antes, durante y/o después de la reacción de oxidación;

5 (cc) precipitar, opcionalmente, la 14-hidroximorfinona resultante como una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo;

(dd) aislar opcionalmente la sal de 14-hidroximorfinona precipitada o un solvato de la misma;

10 (a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;

(b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol, preferentemente ácido trifluoroacético y un glicol; y

(c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfinona a oximorfone,

donde Xⁿ⁻ y n se definen de la forma anterior.

15 En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma se precipita y/o aísla en etapas las (cc) y/o (dd) antes de la hidrogenación mediante las etapas (a) a (c).

20 En determinadas realizaciones, dicho proceso contendrá una etapa adicional, a saber, (d) la adición de una base, lo que aumenta, de esta manera, el pH a un pH donde la oximorfone se precipita, y el aislamiento de la oximorfone como su base libre o un solvato de la misma. Véase, anteriormente, la Sección II.

25 En determinadas realizaciones, la etapa (c) del proceso tiene como resultado una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de oximorfone. En determinada realización, la etapa (c) del proceso tiene como resultado, no solamente dicha sal o solvato farmacéuticamente aceptable de oximorfone, pero la composición resultante total puede usarse como composición farmacéutica sin exigir un procesamiento adicional (por ejemplo, la purificación). En particular, puede utilizarse sin una hidrogenación adicional para eliminar los subproductos, por ejemplo, 14-hidroximorfinona. Por ejemplo, el proceso puede tener como resultado en una composición de sal de oximorfone que es adecuada para su incorporación en la forma de dosificación, la composición de sal de oximorfone preparada directamente a partir del producto de hidrogenación de la etapa (c) mediante una conversión que no incluye una etapa de hidrogenación adicional/complementaria.

30 En determinadas realizaciones, la sal o solvato de oximorfone que es el resultado de la etapa (c) no es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

35

En determinadas realizaciones, la oximorfona o sal o solvato de la misma que es el resultado de la etapa (c) puede convertirse en una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable en una etapa adicional al final del proceso. Los métodos para dicha conversión son conocidos en la técnica (por ejemplo, intercambio de aniones).

- 5 En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma que es un intermedio del proceso tendrá las propiedades como se describe en la Sección IV del documento PCT/IB2013/001541.

10 Todos los elementos de las etapas (a) a (d) de dicho proceso y las realizaciones de dichos elementos ya fueron descritos anteriormente. Todos los elementos de las etapas (aa) a (dd) de dichos procesos y las realizaciones de dichos elementos ya fueron descritos en PCT/IB2013/001541 (como las etapas (a) a (d) en la Sección II del documento PCT/IB2013/001541). La oximorfona, que puede prepararse mediante el proceso, y las cantidades de 8-hidroxioximorfona y 14-hidroximorfina que pueden encontrarse en las composiciones que comprenden dicha oximorfona se describen en la Sección VI más adelante. En determinadas realizaciones, estos compuestos son el producto del proceso descrito en la presente sección.

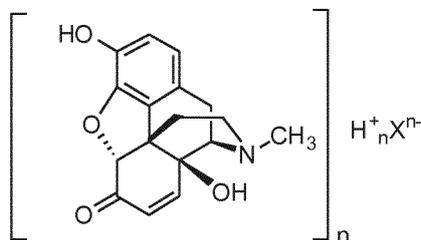
15 En lo que sigue, se describirá una realización de ejemplo de dicho proceso. En esta, el compuesto de partida para la reacción de oxidación es oripavina o una sal o solvato de la misma, el agente de oxidación comprende o es ácido per fórmico formado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, el ácido $H^+_nX^{n-}$ (bb) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, la sal de 14-hidroximorfina es sulfato de 14-hidroximorfina o un solvato del mismo, y el producto es oximorfona o una sal o solvato de la misma.

En una realización preferida, la oximorfona se precipita y aísla como su base libre.

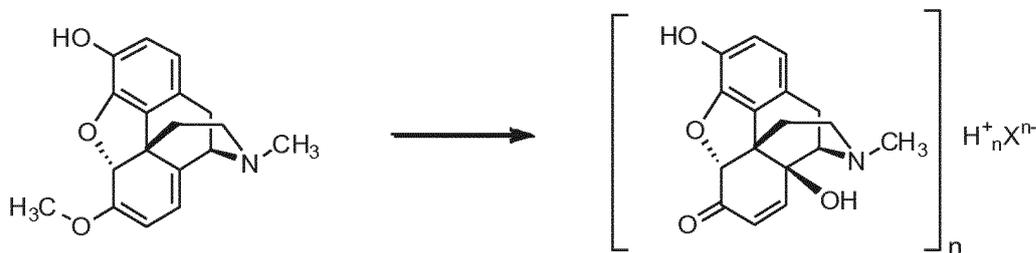
25 **IV. Procesos para la preparación de una sal de 14-hidroximorfina**

Una sal de 14-hidroximorfina, el material de partida para el proceso de acuerdo con la presente invención, puede prepararse de acuerdo con los procesos para la preparación de un compuesto de fórmula V descritos en la Sección II del documento PCT/IB2013/001541. Los contenidos de esta Sección II del documento PCT/IB2013/001541 se incorporan de forma explícita en el presente documento por referencia.

30 Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroximorfina o un solvato de la misma



35 puede prepararse a partir de oripavina o una sal o solvato de la misma, comprendiendo el proceso:

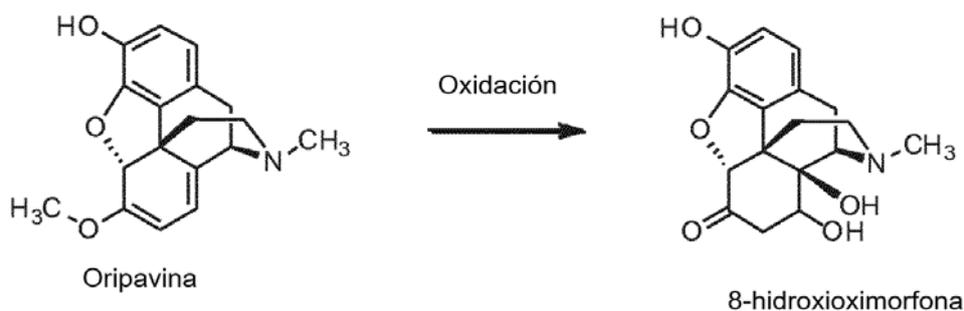


- 40 (aa) oxidar la oripavina para obtener 14-hidroximorfina; y
 (bb) añadir un ácido $H^+_nX^{n-}$ a la mezcla de reacción antes, durante y/o después de la reacción de oxidación; en la que

X^{n-} y n se definen de la forma anterior.

- 45 En una realización preferida, el ácido $H^+_nX^{n-}$ se añade a la mezcla de reacción antes o durante de la reacción de oxidación. Más preferentemente, el ácido $H^+_nX^{n-}$ se encuentra en la mezcla de reacción durante la reacción de oxidación completa, es decir, se añade antes del inicio de la reacción de oxidación o al inicio de la reacción de oxidación.

Además de la sal de 14-hidroximorfinona, la oxidación de oripavina puede generar 8-hidroxioximorфона o una sal o solvato de la misma. La 8-hidroxioximorфона puede formarse de la siguiente manera:



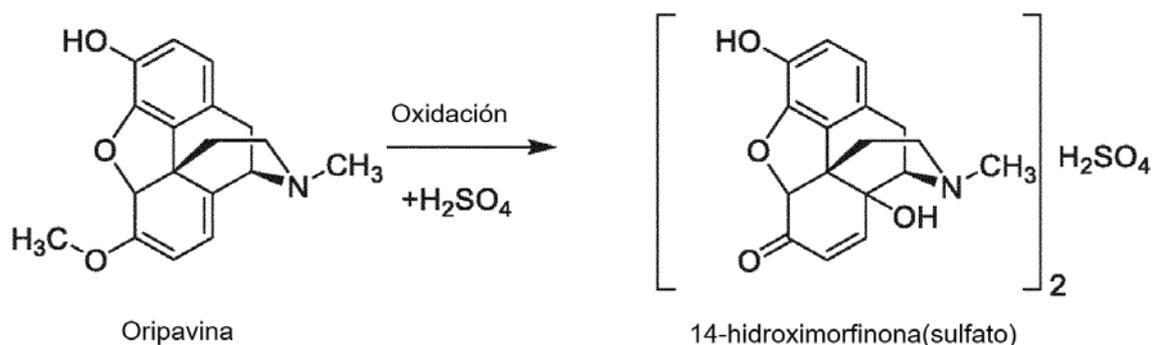
Esquema 3

5 El uso de la sal de 14-hidroximorfinona o solvato del mismo como un material de partida en el proceso de hidrogenación de la presente invención puede reducir la cantidad de 8-hidroxioximorфона que se encuentra en el inicio de la hidrogenación, en comparación con un proceso para la preparación de oximorфона sin la sal de 14-hidroximorfinona.

10 La formación de una sal de 14-hidroximorfinona y el aislamiento de la sal precipitada parece evitar o reducir (i) la formación de 8-hidroxioximorфона durante la oxidación de oripavina, en comparación con los procesos que no implican la formación de la sal de 14-hidroximorfinona, (ii) la presente de 8-hidroxioximorфона en una composición que comprende la base de oximorфона hecha mediante una sal de 14-hidroximorfinona y (iii) la presencia de 8-hidroxioximorфона o una sal de la misma y 14-hidroximorfinona o una sal de la misma en una sal de oximorфона o en una composición farmacéutica que comprende una sal de oximorфона realizada mediante una sal de 14-hidroximorfinona.

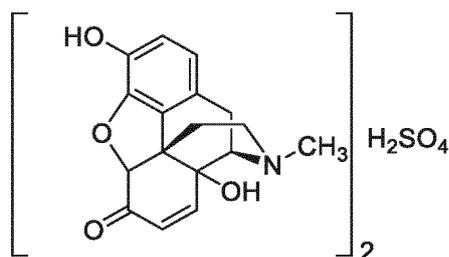
20 Las composiciones farmacéuticas preparadas mediante los procesos de la presente invención pueden ser cuantitativamente diferentes de las composiciones farmacéuticas preparadas mediante procesos convencionales que no utilizan las condiciones de la reacción de hidrogenación de la presente invención y puede ofrecer ventajas sobre las composiciones preparadas mediante procesos convencionales, por ejemplos, en términos de seguridad, eficiencia y costos de fabricación reducidos. Por ejemplo, estas composiciones pueden contener menos subproductos y/o exigen menos o ninguna etapa de procesamiento adicional después de la síntesis de sus API.

25 Una realización de ejemplo de un proceso para la preparación de una sal de 14-hidroximorfinona es un proceso para la preparación de 14-hidroximorfinona como su sal de sulfato (o un solvato de la misma), que comprende la oxidación de oripavina ilustrada en el Esquema 13:



Esquema 13

30 En una realización preferida de la presente invención, la sal de 14-hidroximorfinona es



(14-hidroximorfinona)sulfato o un solvato del mismo.

- 5 Como se describe anteriormente, la 8-hidroxioximorfinona puede convertirse a 14-hidroximorfinona durante el procesamiento adicional de la sal de 14-hidroximorfinona para obtener oximorfinona o una sal o solvato de la misma. Si se forma menos 8-hidroxioximorfinona durante la reacción de oxidación, puede encontrarse finalmente menos 8-hidroxioximorfinona y, en última instancia, menos 14-hidroximorfinona en oximorfinona o una sal o solvato (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) de esta (por ejemplo, clorhidrato de oximorfinona) realizada mediante o
- 10 a partir de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma, en comparación con la oximorfinona o una sal o solvato de la misma realizada mediante un intermedio diferente. Puede entonces, finalmente, encontrarse también menos 8-hidroxioximorfinona y, en última instancia, menos 14-hidroximorfinona en una composición farmacéutica o forma de dosificación que contiene dicha oximorfinona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable. En última instancia, el uso de la sal de 14-hidroximorfinona como un material de partida para el proceso de
- 15 hidrogenación de la presente invención puede, por lo tanto, contribuir al resultado de que la cantidad de 8-hidroxioximorfinona y 14-hidroximorfinona formada durante la preparación de oximorfinona o sal o solvato de la misma es insuficiente para aumentar la cantidad total de 14-hidroximorfinona en dicha oximorfinona sobre un nivel no deseado, por ejemplo, sobre una cantidad umbral deseada de 14-hidroximorfinona.
- 20 En determinadas realizaciones, la etapa de oxidación (aa) se lleva a cabo parcial o totalmente en presencia del ácido $H^+_nX^{n-}$ en la mezcla de reacción. Es decir, el ácido $H^+_nX^{n-}$ se añade antes o durante la reacción de oxidación, preferentemente, antes de la reacción de oxidación. El ácido $H^+_nX^{n-}$ se encuentra, preferentemente, en la mezcla de reacción durante la reacción de oxidación completa, es decir, se añade antes del inicio de la reacción de oxidación o al inicio de la reacción de oxidación.
- 25 La sal de 14-hidroximorfinona puede precipitarse en determinadas realizaciones de la reacción de oxidación.
- La formación de la sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma puede ocurrir mediante una sal formada a partir de oripavina, mediante 14-hidroximorfina en su forma de base libre o en su forma de sal o solvato, mediante ambas
- 30 rutas, o mediante una combinación de una o ambas vías con otras vías de reacción conocidas por un experto en la técnica. Durante esta reacción, al menos una parte o la totalidad de la oripavina y/o 14-hidroximorfinona se encuentra protonada. Esto puede suceder, por ejemplo, en condiciones de reacción ácidas.
- En determinadas realizaciones de la reacción de oxidación, la formación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma en este proceso permite una oxidación más eficaz desde el punto de vista del volumen de la
- 35 oripavina en comparación con un proceso donde no se forma ninguna sal de 14-hidroximorfinona.
- En determinadas realizaciones de la reacción de oxidación, la formación de la sal de 14-hidroximorfinona tiene como resultado una proporción menor de 8-hidroxioximorfinona con respecto a 14-hidroximorfinona en el producto, en comparación con un proceso donde no se forma ninguna sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma.
- 40 En determinadas realizaciones de la reacción de oxidación, dicho resultado puede lograrse porque la formación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma tiene el efecto de que se forma menos compuesto de 8-hidroxio durante la reacción de oxidación en comparación con una reacción de oxidación donde no se forma ninguna sal de
- 45 14-hidroximorfinona o solvato de la misma. En otras palabras, la formación de la sal de 14-hidroximorfinona permite una mejora del perfil del subproducto del producto de reacción.
- En estas realizaciones, la reacción de oxidación, típicamente, se lleva a cabo de forma completa o parcial en presencia del ácido $H^+_nX^{n-}$.
- 50 Un ejemplo de dicha realización puede ser la formación de una sal de 14-hidroximorfinona, donde n es 2 y preferentemente donde X^{n-} es sulfato. Otro ejemplo de dicha realización puede ser la formación de una sal de 14-hidroximorfinona, donde n es 1 y preferentemente donde X^{n-} es trifluoroacetato. Otro ejemplo de dicha realización puede ser la formación de una sal de 14-hidroximorfinona, donde n es 3 y preferentemente donde X^{n-} es fosfato.
- 55 En determinadas realizaciones de la reacción de oxidación, dicho resultado puede lograrse porque la formación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma tiene el efecto de que puede separarse 8-hidroxioximorfinona de

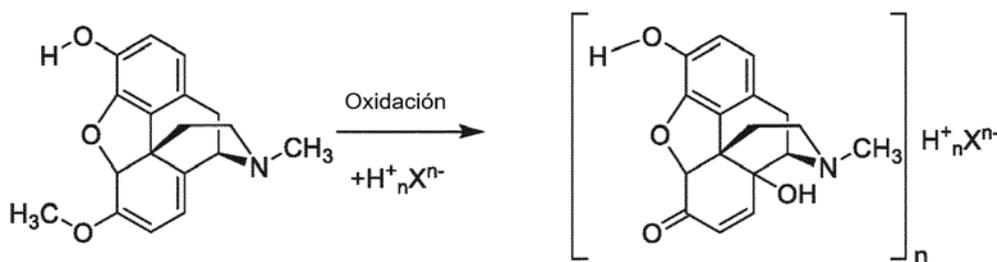
la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato del mismo, por ejemplo, mediante precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato del mismo de la mezcla de reacción. Un ejemplo de dicha realización puede ser la formación de una sal de 14-hidroximorfinona donde X^{n-} es sulfato.

5 En determinadas realizaciones se lleva a cabo una combinación de estos efectos, es decir, dicho resultado se logra porque se forma menos 8-hidroximorfinona durante la oxidación y porque dicho compuesto puede separarse de la sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma. Un ejemplo de dicha realización puede ser la formación de una sal de 14-hidroximorfinona donde X^{n-} es sulfato.

10 Preferentemente, la formación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma reduce la formación de compuestos de 8-hidroxi durante la reacción de oxidación y/o la presencia de compuestos de 8-hidroxi en el producto de oxidación, en comparación con una reacción de oxidación que no implica la etapa de formación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma. La presencia de 8-hidroximorfinona en el producto puede reducirse mediante precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona. Esto puede reducir la formación de 14-hidroximorfinona durante las reacciones posteriores (por ejemplo, durante la conversión de oximorfinona realizada a partir de una sal de 14-hidroximorfinona en clorhidrato de oximorfinona), en comparación con las reacciones que no implican la etapa de formación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma.

20 El proceso para la preparación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma puede llevarse a cabo mediante la oxidación de oripavina con un agente de oxidación en presencia de uno o más ácidos de tal forma que se forma la sal de 14-hidroximorfinona. Puede formarse un compuesto de 8-hidroxi o una sal o solvato del mismo como un subproducto durante la oxidación. Al final de la preparación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma, puede proporcionarse dicha sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma como un sólido, una solución o una suspensión. La sal de 14-hidroximorfinona o un solvato del mismo es el material de partida o intermedio para el proceso de hidrogenación de la presente invención, es decir, el proceso para la preparación de oximorfinona o una sal o solvato (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) de esta. La sal de 14-hidroximorfinona y el solvato de la misma se describirán en más detalle más adelante. Sin embargo, la descripción posterior del proceso de oxidación también funcionará para la sal de 14-hidroximorfinona y el solvato de la misma en sí misma cuando se aplicable (por ejemplo, cuando la sal de 14-hidroximorfinona se describe como un producto de reacción de dicho proceso de oxidación).

La etapa del proceso para preparar dicha sal de 14-hidroximorfinona se representa en el siguiente Esquema 14:

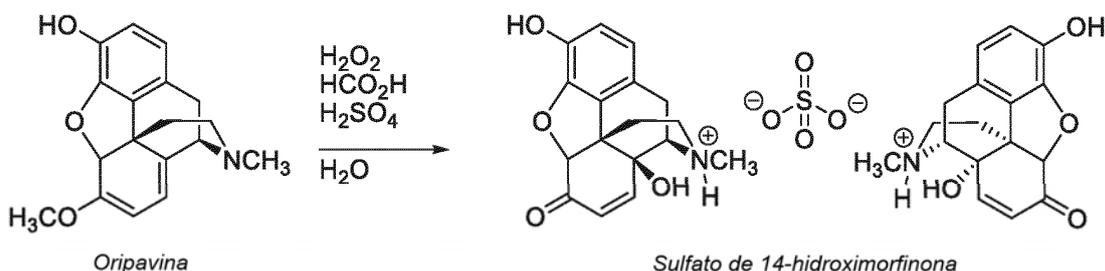


Esquema 14

35 En determinadas realizaciones del presente proceso, el ácido $H^+_nX^{n-}$ es ácido sulfúrico.

40 El proceso para la preparación de una sal de 14-hidroximorfinona puede llevarse a cabo como una reacción única, donde las etapas (aa) y (bb) se llevan a cabo de forma simultánea. En dicha reacción única, al menos una parte del ácido $H^+_nX^{n-}$ se añade típicamente antes del agente de oxidación o de forma simultánea con el agente de oxidación. En determinadas realizaciones, la totalidad del ácido $H^+_nX^{n-}$ se añade antes del agente de oxidación o de forma simultánea con el agente de oxidación.

45 Se representa una reacción única de ejemplo para la formación de sal de 14-hidroximorfinona, a saber sulfato de 14-hidroximorfinona, en el Esquema 15.



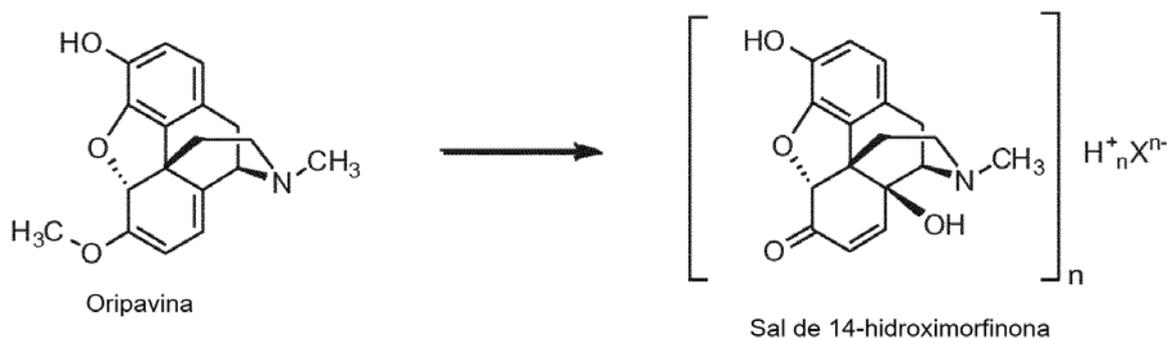
Esquema 15

5 En la reacción de oxidación representada en este Esquema, se utilizan un perácido formado a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico como al menos un agente de oxidación y se utiliza ácido sulfúrico como el ácido de $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$. Debe observarse que no se excluye que al menos parte del ácido sulfúrico también forma un perácido en presencia del peróxido de hidrógeno, donde dicho peróxido también puede formar parte de la reacción de oxidación.

10 Las condiciones de reacción de las etapas (aa) y (bb) (por ejemplo, tiempo, temperatura, pH, proporciones relativas de reactivos) se describirán en detalle en lo que sigue. En una realización típica de la presente invención, se ajustan de tal forma que el producto resultante que contiene la sal de 14-hidroximorfinona se encuentra libre de, o contiene aproximadamente 2500 ppm o menos, aproximadamente 2000 ppm o menos, aproximadamente 1500 ppm o menos, aproximadamente 1000 ppm o menos, aproximadamente 500 ppm o menos, o aproximadamente 100 ppm o menos de 8-hidroximorfinona.

15 Reacción de oxidación

La reacción de oxidación de la etapa (aa) del proceso se representa en el Esquema 16 y tiene como resultado la formación de 14-hidroximorfinona, que a su vez es parte de la sal de 14-hidroximorfinona:



Esquema 16

20 La reacción de oxidación de la etapa (aa) se lleva a cabo, en general, hasta que al menos aproximadamente 90 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o aproximadamente 100 % de la oripavina se consume por la reacción. La cantidad de dicho compuesto que permanece en la reacción puede determinarse mediante cualquier método de determinación, por ejemplo, mediante HPLC, por ejemplo, el método de HPLC descrito en el Ejemplo 11A.

30 El tiempo de reacción de oxidación puede ser cualquiera de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 34 horas, de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 32 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 30 horas, de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 28 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 21 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas. En determinadas realizaciones, el tiempo de reacción es al menos 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas o aproximadamente 24 horas.

La mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, desde aproximadamente 10 °C a aproximadamente 90 °C, desde aproximadamente 15 °C a aproximadamente 80 °C, desde aproximadamente 20 °C a aproximadamente 70 °C, desde aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, desde aproximadamente 20 °C a aproximadamente 55 °C, desde aproximadamente 20 °C a aproximadamente 45 °C, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C, o aproximadamente 20 °C a aproximadamente 35°C.

En determinadas realizaciones, por ejemplo, en una reacción llevada a cabo en un reactor de flujo, la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura como se enumera en la oración anterior o puede mantenerse a una temperatura que exceda algunos de los límites de temperatura superiores de la oración anterior, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 95 °C.

En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene a de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 45 °C, preferentemente de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 40 °C. En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene más preferentemente a de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 35 °C, incluso más preferentemente a aproximadamente 30 °C. En determinadas realizaciones especialmente preferidas, la mezcla de reacción se mantiene más preferentemente a de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 38 °C, más preferentemente a de aproximadamente 32 °C a aproximadamente 36 °C, incluso más preferentemente a aproximadamente 35 °C. Típicamente, la reacción de oxidación finalizará después de aproximadamente 24 horas o incluso menos horas (por ejemplo, 16 o 20 horas) cuando se utilicen estas temperaturas preferidas.

Típicamente, la oxidación de la oripavina durante la etapa (aa) se lleva a cabo en presencia de un agente de oxidación. Dicho agente de oxidación se añade a la mezcla de reacción o se forma in situ en la mezcla de reacción (por ejemplo, el ácido per fórmico puede formarse in situ en una mezcla de reacción que comprende ácido fórmico y peróxido de hidrógeno). La oripavina se oxida luego para obtener la sal de 14-hidroximorfina, que será el resultado cuando el ácido $H^+_nX^{n-}$ se encuentre presente.

La oripavina puede proporcionarse para la etapa (aa) en una solución o suspensión que comprende la oripavina y un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede comprender o consistir en agua; un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico, 2-etoxietanol, 1-metoxi-2-propanol, etc.); un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xilol, etc.); un éter (por ejemplo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dietiléter, terc-butil metil éter, etc.); un alquil éster (C_1-C_4) de un ácido alcanoico (C_1-C_4) (por ejemplo, formiato de metilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc.); una amida (por ejemplo, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida u otras amidas de ácido alcanoico (C_1-C_4) sustituido con alquilo N-(C_1-C_4); N-metilpirrolidona; formilmorfolina; o cualquier mezcla de cualquiera de los anteriores. En determinadas realizaciones, el reactivo que proporciona un ácido para el proceso (por ejemplo, ácido fórmico al 88 % en agua), o el ácido en sí mismo puede actuar como un disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en agua, un éter, un alcohol o una combinación de estos. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en metanol, tetrahidrofurano, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol terc-amílico o una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en tetrahidrofurano, isopropanol, metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, alcohol terc-amílico, n-propanol o cualquier combinación de estos. En determinadas realizaciones, el disolvente es agua o una combinación de agua con otro disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua. En determinadas realizaciones, el disolvente es 2-butanol o una mezcla de 2-butanol y agua. En determinadas realizaciones, el disolvente se encuentra libre o sustancialmente libre de agua (por ejemplo, cuando la reacción se lleva a cabo en cloroformo utilizando MCPBA como un agente de oxidación). En determinadas realizaciones preferidas, el disolvente comprende o consiste en agua.

La relación de la oripavina con respecto al disolvente se selecciona de tal forma que el oripavina se disuelve en el disolvente, es decir, de tal forma que se forma una suspensión o preferentemente una solución de la oripavina. Si el agente de oxidación contiene o se genera con un ácido que actúa como un disolvente (por ejemplo, ácido fórmico) o si el ácido $H^+_nX^{n-}$ actúa como un disolvente, dicho ácido contribuye a la cantidad total de disolvente en la mezcla de reacción o es el disolvente único en la mezcla de reacción. La relación de la oripavina (en mmol) con respecto al disolvente (en ml) puede definirse como molaridad mediante la siguiente fórmula:

$$\text{molaridad} = (\text{mmol de oripavina}) / (\text{mililitros de disolvente}).$$

Por ejemplo, cuando se utilizan 33,7 mmol de oripavina y 23,6 ml de agua más ácido fórmico, esto tiene como resultado una molaridad de 1,43 (33,7/23,6). En el presente proceso, la molaridad de la oripavina con respecto al disolvente es preferentemente $\geq 0,8$. En determinadas realizaciones, la molaridad es de 0,8 a 1,8, preferentemente de 1,2 a 1,7, más preferentemente de 1,2 a 1,6 e incluso más preferentemente de 1,3 a 1,5. En comparación, en 2008/130553, la molaridad es 0,67 ((oripavina 10 mmol) / (agua 15 ml más ácido fórmico)). Cuanto menos disolvente se utilice, más eficaces desde el punto de vista del volumen pueden ser las etapas (aa) y (bb) si el rendimiento del proceso se mantiene constante. Por lo tanto, este proceso permite el uso de menos disolvente, que, a su vez, puede

reducir la carga medioambiental y/o los costos de producción.

En determinadas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en agua, por ejemplo, en las reacciones de oxidación descrita en los Ejemplos. La relación de la oripavina (en mmol) con respecto al agua (en ml) en dichas realizaciones es preferentemente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 5:1, más preferentemente de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 4:1, más preferentemente de 1,5:1 a aproximadamente 3:1, más preferentemente de aproximadamente 1,6:1 a aproximadamente 2,4:1, incluso más preferentemente de aproximadamente 1,7:1 a aproximadamente 2,2:1. Por ejemplo, en una realización preferida, se utilizan de aproximadamente 1,5 ml a aproximadamente 2,0 ml, preferentemente de aproximadamente 1,6 a aproximadamente 1,9 ml de agua por g de oripavina. Este cálculo no toma en cuenta el agua contenida en uno de los ácidos u otros reactivos (en particular peróxido de hidrógeno) utilizado en la reacción de oxidación.

Antes de la reacción de oxidación se inicia (por ejemplo, mediante la adición o generación de un agente de oxidación), la oripavina puede estar presente en cualquier porcentaje de la mezcla de reacción. En determinadas realizaciones, se encuentra en una cantidad inicial de aproximadamente 1 % a aproximadamente 60 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 50 %, de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 %, de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 %, de aproximadamente 20 % a aproximadamente 33 % o de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % en peso de la mezcla de reacción completa. En determinadas realizaciones preferidas, la oripavina comprende de aproximadamente 20 a aproximadamente 33 % de la mezcla de reacción en peso. En determinadas realizaciones preferidas, la oripavina comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 30% de la mezcla de reacción en peso. A medida que ocurre la oxidación, la concentración de la oripavina disminuye y puede alcanzar, finalmente, 0 %.

El agente de oxidación puede ser un perácido, un peróxido (que comprende peróxido de hidrógeno y sales de peróxido), un periodinano, oxígeno singlete o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, un agente de oxidación puede ser peróxido de hidrógeno, peroximonosulfato de potasio (por ejemplo, OXONE[®]), ácido perfórmico, ácido operacético (AcOOH), ácido persulfúrico, ácido m-cloroperóxibenzoico (MCPBA), ácido trifluoro paracético, oxígeno singlete, yodosilbenceno, K₂O₂, Na₂O₂, Li₂O₂, Cs₂O₂, Cs₂O₂, K₂SO₅, NaSO₅ o una mezcla adecuada de cualquiera de dos o más de los anteriores. Dicho agente de oxidación puede generarse in situ en la mezcla de reacción (por ejemplo, ácido perfórmico a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido) o puede añadirse a la mezcla de reacción (por ejemplo, MCPBA).

En determinadas realizaciones, el agente de oxidación es un perácido. Dicho perácido puede ser generado in situ en la mezcla de reacción a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido o a partir de otra combinación de reactivos que conducen a la formación de un perácido (por ejemplo, a partir de una sal de peróxido y un ácido) o puede añadirse a la mezcla de reacción (por ejemplo, puede añadirse a la mezcla de reacción (por ejemplo, MCPBA o un perácido generado ex situ, es decir, de forma separada de la mezcla de reacción antes de añadirse a la mezcla de reacción). Si el perácido se genera in situ, el peróxido puede añadirse después del ácido y/o a un pH de la mezcla de reacción que es menor que 7.

En determinadas realizaciones, el perácido puede ser ácido perfórmico, ácido paracético, MCPBA, peroximonosulfato de potasio (que contiene un grupo perácido), ácido trifluoro paracético, ácido persulfúrico o una combinación de cualquiera de dos o más de estos. Cuando dicho perácido se genera in situ, el ácido de partida correspondiente es ácido fórmico, ácido acético, ácido 3-clorobenzoico, monosulfato de potasio, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico o una mezcla de cualquiera de dos o más de los anteriores.

En determinadas realizaciones, el perácido comprende o es ácido perfórmico. Cuando el ácido perfórmico se genera in situ o ex situ, es, en una realización, generado a partir del ácido fórmico y peróxido de hidrógeno.

En determinadas realizaciones, el perácido comprende o es una combinación de ácido perfórmico y ácido persulfúrico. Cuando dicha combinación se genera in situ o ex situ, es, en una realización, generado a partir del ácido fórmico, ácido sulfúrico y peróxido de hidrógeno.

En determinadas realizaciones, el agente de oxidación es o se genera a partir de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, se añade a la mezcla de reacción en una solución acuosa al 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60 o 70 %). En determinadas realizaciones, se añade una solución acuosa al 35 % de peróxido de hidrógeno a la mezcla de reacción. En determinadas realizaciones, en el inicio de la reacción, el peróxido de hidrógeno puede comprender aproximadamente 8-10 % de la mezcla de reacción en volumen y, a medida que ocurre la reacción de oxidación, la concentración de peróxido de hidrógeno disminuye y puede incluso alcanzar 0 %.

En general, el agente de oxidación, por ejemplo, un perácido generado a partir de un ácido y peróxido de hidrógeno, se encuentra presente en una cantidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5 moles por mol de la oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles del agente de oxidación por 1 mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,8 o aproximadamente 1,9 moles de agente de oxidación por mol de la

oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 moles del agente de oxidación por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,4 moles del agente de oxidación por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles del agente de oxidación por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles (por ejemplo, 1,25 equivalentes molares) del agente de oxidación por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 moles del agente de oxidación por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,15 moles (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) del agente de oxidación por mol de oripavina. En realizaciones donde un perácido se genera in situ, la cantidad molar del componente de partida que contiene el grupo peroxi (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) se pretende que represente la cantidad molar del perácido resultante en la mezcla de reacción.

En aquellas realizaciones donde el agente de oxidación es un perácido generado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido en la mezcla de reacción, se utilizan preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 moles de peróxido de hidrógeno por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles del peróxido de hidrógeno por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles del peróxido de hidrógeno por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles (por ejemplo, 1,25 equivalentes molares) del agente de oxidación por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 moles del peróxido de hidrógeno por mol de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,15 moles (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) del peróxido de hidrógeno por mol de oripavina.

En una realización preferida, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles del agente de oxidación por mol de oripavina, y más preferentemente, especialmente en casos donde la conversión total se logra en un período de aproximadamente 24 horas o menos, se utilizan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,5 moles de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles del agente de oxidación por mol de la oripavina. Esto significa que en dichas realizaciones preferidas, cuando el agente de oxidación es un perácido generado in situ de peróxido de hidrógeno y un ácido en la mezcla de reacción, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles de peróxido de hidrógeno por mol de oripavina y, más preferentemente, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 mol de peróxido de hidrógeno por mol de oripavina. En un aspecto particular de dicha realización preferida, se utilizan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles (por ejemplo, de aproximadamente 1,25 moles) de peróxido de hidrógeno por mol de oripavina.

En aquellas realizaciones donde el agente de oxidación es un perácido generado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido en la mezcla de reacción, el ácido para generar el perácido preferentemente es o comprende ácido fórmico. Esto también comprende procesos donde el perácido se genera a partir de una combinación de ácido fórmico y ácido sulfúrico.

La cantidad molar de un ácido utilizado para la generación de un perácido in situ puede ser menor que, igual a o superior a la cantidad molar de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizará un exceso de dicho ácido en la cantidad de oripavina. En determinadas realizaciones, dicho ácido se utiliza en exceso en la cantidad de peróxido (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) que se utiliza para generar el perácido. En determinadas realizaciones, la cantidad de ácido utilizada para generar el perácido (por ejemplo, de ácido fórmico) es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 14 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares, incluso más preferentemente de aproximadamente 2,5 a 4 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina.

En un aspecto específico de la reacción de oxidación, la cantidad molar del ácido utilizado para generar el perácido in situ es de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes por equivalente molar de oripavina y la cantidad molar de peróxido es de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 moles, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 moles, más preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 moles por mol de oripavina. En dicho aspecto, el ácido es preferentemente ácido fórmico y el peróxido es preferentemente peróxido de hidrógeno.

Cuando se utiliza un ácido para la generación del agente de oxidación in situ, dos ácidos pueden utilizarse durante un proceso que comprenden las etapas (aa) y (bb): un primer ácido (que se utiliza para generar al menos una parte del perácido in situ en la etapa (aa)) y un segundo ácido (que es el ácido $H^+X^n^-$ de la etapa (bb)), que en determinadas realizaciones también puede generar una parte del perácido in situ en la etapa (aa)). El segundo ácido puede añadirse antes, de forma simultánea con o después de la adición del primer ácido. En determinadas realizaciones, los ácidos se mezclan previamente y la mezcla previa se añade a la solución o suspensión. En determinadas realizaciones, el primer ácido y el segundo ácido pueden, cada uno, ser independientemente añadidos

todos al mismo tiempo o en partes individuales. En determinadas realizaciones, el primer ácido es ácido fórmico y el segundo ácido es ácido sulfúrico.

5 El ácido $H^+_nX^{n-}$ de la etapa (bb) puede añadirse como ácido $H^+_nX^{n-}$ o puede generarse in situ en la mezcla de reacción a partir de una sal que contiene un anión X^{n-} .

10 El ácido $H^+_nX^{n-}$ puede añadirse (o generarse in situ) antes, durante o después de la reacción de oxidación de la etapa (aa) o en cualquier combinación de estos puntos temporales. Puede añadirse de una vez, en varios lotes o de forma continua durante un determinado período de tiempo. Puede añadirse en o durante varios puntos temporales en relación con la reacción de oxidación, por ejemplo, antes, durante y después de la oxidación o antes y durante la reacción de oxidación. Si se añade (o genera) antes y/o durante la reacción de oxidación, el proceso que comprende las etapas (aa) y (bb) se lleva a cabo como una reacción única. Dicha reacción única puede ser más eficaz desde el punto de vista del costo, tiempo y/o volumen y puede, por lo tanto, preferirse. Se prefiere especialmente un proceso donde el ácido $H^+_nX^{n-}$ se añade a (o se genera en) la mezcla de reacción antes de la reacción de oxidación de la etapa (aa).

15 En determinadas realizaciones, un parte o la totalidad del ácido $H^+_nX^{n-}$ se añade después de que algo o sustancialmente la totalidad de la oripavina se haya oxidado. En determinadas realizaciones, se añade $H^+_nX^{n-}$ después de que sustancialmente la totalidad de la oripavina se haya consumido.

20 En determinadas realizaciones, la etapa (bb) del proceso se lleva a cabo mediante la adición de $H^+_nX^{n-}$ (por ejemplo, H_2SO_4) a la mezcla de reacción.

25 $H^+_nX^{n-}$ puede ser cualquier ácido que contiene un anión X^{n-} como se define en el presente documento. Por ejemplo, puede ser HCl, H_2SO_4 o su monosal, ácido metanosulfónico, ácido tosílico, ácido trifluoroacético, H_3PO_4 o una de sus mono o disales, ácido oxálico, ácido perclórico o cualquier mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, puede ser HCl, H_2SO_4 , ácido metanosulfónico, ácido tosílico, ácido trifluoroacético o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, es H_2SO_4 , ácido metanosulfónico, ácido tosílico, ácido trifluoroacético o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, es ácido trifluoroacético. En algunas realizaciones, es H_2SO_4 . En determinadas realizaciones, es ácido metanosulfónico.

30 $H^+_nX^{n-}$ puede ser, en determinadas realizaciones, un polímero soportado si n es 2 o 3.

35 La cantidad molar de $H^+_nX^{n-}$ presente en la etapa (bb) puede ser la misma o distinta a la cantidad molar de oripavina proporcionada para la etapa (aa). Por ejemplo, en realizaciones donde n es 2, la sal o ácido añadido en la etapa (bb), por ejemplo, H_2SO_4 o una sal de la misma, puede añadirse en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molar, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 equivalente molar, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 equivalentes molares, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares, incluso más preferentemente de aproximadamente 0,45 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina. En determinadas realizaciones donde n es 2, la sal o ácido añadido en la etapa (bb), por ejemplo, H_2SO_4 o una sal del mismo, se añade en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes, por ejemplo, de aproximadamente 0,51 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina.

40 En determinadas realizaciones, la cantidad de H^+ proporcionada por $H^+_nX^{n-}$ en la etapa (bb) es un apenas exceso molar en comparación con la oripavina. En determinadas realizaciones, la cantidad molar de $H^+_nX^{n-}$ presente en la etapa (bb) se encuentra dentro de un intervalo de aproximadamente $1/n + 10\%$ a aproximadamente $1/n + 20\%$ equivalentes molares por un equivalente molar de oripavina.

45 En determinadas realizaciones, el ácido $H^+_nX^{n-}$ es el único ácido utilizado durante el proceso que comprende las etapas (aa) y (bb). En aquellas realizaciones donde un perácido se utiliza como agente de oxidación, dicho ácido $H^+_nX^{n-}$ es capaz de formar un perácido y se utilizará para generar dicho perácido.

50 En otras realizaciones determinadas, uno o más ácidos adicionales se añaden a la mezcla de reacción. En aquellas realizaciones donde un perácido se utiliza como agente de oxidación, puede utilizarse un ácido para generar el perácido que es diferente del ácido $H^+_nX^{n-}$. Este ácido es entonces un ácido adicional. En otras realizaciones, un ácido adicional complementario puede añadirse a la mezcla de reacción además del ácido $H^+_nX^{n-}$ y el ácido para la generación del perácido. Dicho ácido adicional puede ser cualquier ácido restante seleccionado a partir de los ácidos definidos como el ácido $H^+_nX^{n-}$ y como el ácido para la generación del perácido en la presente descripción o cualquier mezcla de dichos ácidos restantes.

55 La cantidad total de ácido utilizada durante las etapas (aa) y (bb) de los procesos de oxidación es importante, porque puede influir si la sal de 14-hidroximorfina se precipita de la mezcla de reacción durante el proceso. También determina la cantidad de base que será necesaria después de la terminación de la reacción si se desea realizar una

neutralización de la mezcla de reacción. La cantidad total de ácido incluye el ácido $H^+_nX^{n-}$ y, de encontrarse, el ácido utilizado para la generación de un perácido y cualquier ácido adicional añadido a la mezcla de reacción durante las etapas (aa) y (bb). La cantidad total de ácido puede variar de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 14,0 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina.

5 En determinadas realizaciones, se utiliza de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 equivalentes molares de la totalidad del ácido por equivalente molar de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, de aproximadamente 1 a aproximadamente 7, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, de aproximadamente 1 a alrededor 5,5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4,5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5 o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes molares de la totalidad del ácido por equivalente molar de oripavina.

15 En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares, incluso más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 equivalentes molares de la totalidad del ácido por equivalente molar de oripavina.

20 En determinadas realizaciones, se utiliza de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de la totalidad del ácido por equivalente molar de oripavina.

25 En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,5 equivalentes molares, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de oripavina.

30 En determinadas realizaciones donde se utilizan un ácido $H^+_nX^{n-}$ y un ácido utilizado para generar un perácido (que es distinto a $H^+_nX^{n-}$), la relación molar del ácido $H^+_nX^{n-}$ con respecto al ácido utilizado para la generación del perácido (por ejemplo, de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico) es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:0,5, de aproximadamente 1:17 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:14 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:5 o un valor numérico que se encuentra entre estos intervalos. En determinadas realizaciones, la relación molar del ácido $H^+_nX^{n-}$ con respecto al ácido utilizado para generar el perácido es de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:4, preferentemente de aproximadamente 1:7,5 a aproximadamente 1:4, más preferentemente de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:5 o un valor numérico que se encuentre dentro de estos intervalos.

40 En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares del ácido utilizado para generar un perácido por equivalente molar de la oripavina y se utilizan de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,2 a alrededor 0,9, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ por equivalente molar de oripavina. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico y dicho segundo ácido puede ser ácido sulfúrico.

50 En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido utilizado para generar un perácido por equivalente molar de la oripavina y se utilizan de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,2 a alrededor 0,9, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ por equivalente molar de oripavina. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico y dicho segundo ácido puede ser ácido sulfúrico.

60 En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes molares del ácido utilizado para generar un perácido por equivalente molar de la oripavina y se utilizan de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,2 a alrededor 0,9, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ por equivalente molar de oripavina. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico y dicho segundo ácido puede ser ácido sulfúrico.

65 En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares del ácido utilizado para generar un perácido por equivalente molar de la oripavina y se utilizan de aproximadamente 0,4

a aproximadamente 0,6 o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ por equivalente molar de oripavina. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico y dicho segundo ácido puede ser ácido sulfúrico.

- 5 En una realización preferida que utiliza ácido fórmico y ácido sulfúrico, la oxidación se lleva a cabo mediante la oxidación de la oripavina en presencia de aproximadamente 12 equivalentes molares o menos, aproximadamente 10 equivalentes molares o menos, aproximadamente 8 equivalentes molares o menos, aproximadamente 7 equivalentes molares o menos, aproximadamente 6 equivalentes molares o menos, aproximadamente 5 equivalentes molares o menos, aproximadamente 4 equivalentes molares o menos, aproximadamente 3 equivalentes molares o menos, aproximadamente 2 equivalentes molares o menos, o aproximadamente 1 equivalente molar (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) o menos de la totalidad del ácido por un equivalente molar de la oripavina, donde de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de la totalidad del ácido se obtiene a partir del ácido $H^+_nX^{n-}$. En una realización particular, la oripavina se oxida para obtener la sal de 14-hidroximorfinona mediante la exposición de cada equivalente molar de la totalidad de oripavina de (i) aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,6, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molar de peróxido de hidrógeno, (ii) de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 9, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,5 o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares del ácido utilizado para generar el perácido y (iii) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,9 o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares de ácido utilizado para la generación del perácido por equivalente molar de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido utilizados para la generación del perácido. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares del ácido utilizados para la generación del perácido. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares del ácido utilizados para la generación del perácido. En determinadas realizaciones, llevar a cabo la reacción de oxidación en estas condiciones puede mejorar la eficacia desde el punto de vista del volumen de la reacción y puede reducir la cantidad de subproductos formados durante la reacción de oxidación.

En determinadas realizaciones, se añade una parte o la totalidad del $H^+_nX^{n-}$ (por ejemplo, H_2SO_4) a la mezcla de reacción antes de que se agregue el ácido o el peróxido utilizado para la generación del perácido o al mismo tiempo.

En determinadas realizaciones, $H^+_nX^{n-}$ (por ejemplo, H_2SO_4) se añade después del ácido utilizado para la generación del perácido (por ejemplo, ácido fórmico). En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción puede comprender ya ácido fórmico, y luego añadir el ácido sulfúrico.

En realizaciones preferidas, la sal de 14-hidroximorfinona se precipita de la mezcla de reacción, ya sea porque la presencia del ácido $H^+_nX^{n-}$ (por ejemplo, H_2SO_4) induce la precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma durante la reacción de oxidación o porque además de dicha presencia la precipitación se inicia o potencia mediante otras mediciones, por ejemplo, mediante el ajuste de la temperatura de la solución y/o añadiendo un antisolvente adecuado a la solución, como se describe en más detalle a continuación. En determinadas realizaciones, la precipitación se logra mediante la adición de un antisolvente adecuado. En determinadas realizaciones, la precipitación se logra mediante la disminución de la temperatura por debajo de la temperatura de reacción de la reacción de oxidación.

Las etapas de reacción (aa) y (bb) son típicamente llevadas a cabo en un disolvente. La cantidad de dicho disolvente se describe anteriormente con respecto a la molaridad.

En determinadas realizaciones, el agente de oxidación es o comprende ácido perfórmico generado, por ejemplo, a partir de ácido fórmico y el disolvente es agua, un alcohol, una mezcla de dos o más alcoholes o una mezcla de un alcohol y agua. El disolvente puede ser metanol o una mezcla de metanol y agua. El disolvente puede ser isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua. El disolvente puede ser agua.

En determinadas realizaciones, el agente de oxidación es o comprende ácido perfórmico y ácido persulfúrico generado, por ejemplo, a partir de ácido fórmico y ácido sulfúrico, y el disolvente es agua, un alcohol, una mezcla de dos o más alcoholes o una mezcla de un alcohol y agua. El disolvente puede ser metanol o una mezcla de metanol y agua. El disolvente puede ser isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua. El disolvente puede ser agua.

En determinadas realizaciones, el agente de oxidación es o comprende ácido peracético y el disolvente es agua, un alcohol, una mezcla de dos o más alcoholes o una mezcla de un alcohol y agua.

En determinadas realizaciones, la etapa (aa) se lleva a cabo con un agente de oxidación formado a partir de un ácido y peróxido de hidrógeno. En determinadas realizaciones, la cantidad de la totalidad del ácido presente en la

mezcla de reacción es aproximadamente 12 equivalentes molares o menos, aproximadamente 10 equivalentes molares o menos, aproximadamente 8 equivalentes molares o menos, aproximadamente 7 equivalentes molares o menos, aproximadamente 6 equivalentes molares o menos, aproximadamente 5 equivalentes molares o menos, aproximadamente 4 equivalentes molares o menos, aproximadamente 3 equivalentes molares o menos, aproximadamente 2 equivalentes molares o menos o aproximadamente 1 equivalente molar (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) o menos por equivalente molar de oripavina. En una realización particular, la oripavina se oxida para obtener 14-hidroxi morfina mediante la exposición de cada equivalente molar de la oripavina a de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,6, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares de hidróxido de peróxido, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 9 equivalentes molares, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 equivalentes molares o de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalente molares de ácido fórmico y de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares de ácido sulfúrico. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido fórmico por un equivalente molar de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar de oripavina. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar de oripavina.

En determinadas realizaciones, el proceso de oxidación se lleva a cabo mediante: (i) la formación de una solución o una suspensión que comprende una oripavina y de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares de un primer ácido (por ejemplo, ácido fórmico) equivalente molar de oripavina, (ii) la adición de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ (por ejemplo, ácido sulfúrico) por equivalente molar de oripavina a la solución o la suspensión, (iii) la adición de alrededor 1 a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión de (ii), y (iv) la precipitación de la sal 14-hidroxi morfina a partir de la solución o suspensión (por ejemplo, mediante el ajuste de la temperatura de la solución y/o adición de un antisolvente adecuado a la solución, como se describe en más detalle más adelante). En determinadas realizaciones, la precipitación se logra mediante la adición de un antisolvente adecuado. En determinadas realizaciones, la precipitación se logra mediante la disminución de la temperatura por debajo de la temperatura de reacción de la reacción de oxidación.

En determinadas realizaciones, el proceso de oxidación se lleva a cabo mediante: (i) la formación de una solución o una suspensión que comprende una oripavina y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de un primer ácido (por ejemplo, ácido fórmico) por equivalente molar de oripavina, (ii) la adición de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido $H^+_nX^{n-}$ (por ejemplo, ácido sulfúrico) por equivalente molar de oripavina a la solución o la suspensión, (iii) la adición de alrededor 1,0 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares y más preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión de (ii), y (iv) la precipitación de la sal 14-hidroxi morfina a partir de la solución o suspensión (por ejemplo, mediante el ajuste de la temperatura de la solución y/o adición de un antisolvente adecuado a la solución, como se describe en más detalle más adelante). En determinadas realizaciones, la precipitación se logra mediante la adición de un antisolvente adecuado. En determinadas realizaciones, la precipitación se logra mediante la disminución de la temperatura por debajo de la temperatura de reacción de la reacción de oxidación.

En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxi morfina en el producto de la reacción de oxidación que contiene la sal de 14-hidroxi morfina es menos de aproximadamente 2500 ppm, menos de alrededor 2000 ppm, menos de aproximadamente 1500 ppm, menos de aproximadamente 1000 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm o menos de aproximadamente 1 ppm de la 14-hidroxi morfina. En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxi morfina en el producto de reacción que contiene la sal de 14-hidroxi morfina es la cantidad descrita en la Sección V. En determinadas realizaciones, el producto de la reacción de oxidación se encuentra libre de 8-hidroxi morfina.

En determinadas realizaciones, la oripavina se oxida para obtener 14-hidroxi morfina, donde la mezcla de reacción comprende más de un ácido (por ejemplo, dos ácidos), y comprende menos de aproximadamente 14 equivalentes molares de la totalidad de ácido por equivalente molar de oripavina (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 11, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido por equivalente molar de oripavina).

En determinadas realizaciones, la oripavina se oxida para obtener 14-hidroxi morfina, donde la mezcla de reacción comprende más de un ácido (por ejemplo, dos ácidos), y comprende menos de aproximadamente 8 equivalentes molares de la totalidad de ácido por equivalente molar de oripavina (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 1 a 5, de aproximadamente 1,2, de aproximadamente 4,5, de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 equivalentes molares de ácido por equivalente molar de oripavina).

En determinadas realizaciones del proceso, se oxida la oripavina para obtener 14-hidroximorfinona en una solución o suspensión que comprende una mezcla de ácido fórmico y ácido sulfúrico, la mezcla comprende no más de aproximadamente 14 equivalentes molares de la totalidad de ácido por equivalente molar de oripavina (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 11, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10,5, de aproximadamente 1,5 a de aproximadamente 5 o de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido por equivalente molar de oripavina).

También existen formas alternativas para llevar a cabo la etapa (bb) que la adición de $H^+_nX^{n-}$ a la mezcla de reacción. En la etapa (bb) del proceso, el $H^+_nX^{n-}$ puede generarse mediante la adición de una sal que contiene X^{n-} .

Dicha sal puede tener la fórmula

$M^{m+}(H^+)_{(n-m)}X^{n-}$, o $M^{m+}_{((n-1)/m)}(H^+)_1X^{n-}$, donde

M^{m+} es un catión metálico monovalente o polivalente;

m y n son, independientemente el uno del otro, un entero seleccionado de 1, 2 y 3, siempre y cuando m es \leq n; y

1 es un número entero que se selecciona de 0, 1 y 2, siempre y cuando $1 < n$.

El catión de metal puede ser un catión de metal alcalino, un catión de metal alcalinotérreo o un catión del Grupo III. Los cationes de ejemplo son Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Las sales de ejemplo son $NaHSO_4$, $KHSO_4$, Na_2SO_4 , K_2SO_4 , NaH_2PO_4 , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 , KH_2PO_4 , K_2HPO_4 , K_3PO_4 .

La reacción de oxidación puede prepararse en cualquier recipiente de reacción adecuado. En determinadas realizaciones, el recipiente de reacción es un reactor de flujo. En determinadas realizaciones adicionales, el recipiente de reacción no es un reactor de flujo. En determinadas realizaciones, el recipiente de reacción es un reactor de flujo continuo. En determinadas realizaciones adicionales, el recipiente de reacción no es un reactor de flujo continuo.

Precipitación y/o aislamiento de la sal de 14-hidroximorfinona

La sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma puede proporcionarse como un sólido o en una solución o suspensión como resultado del proceso de oxidación que comprende las etapas (aa) y (bb). En determinadas realizaciones preferidas, el proceso se lleva a cabo en condiciones donde la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de estos es insoluble en la mezcla de reacción. En estas realizaciones, el proceso puede comprender una etapa (cc) adicional de precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma de la mezcla de reacción.

Como se observó previamente en la sección Definiciones, "precipitación" comprende "cristalización" a menos que se indique lo contrario.

La precipitación puede comenzar tan pronto el $H^+_nX^{n-}$ se encuentre en la mezcla de reacción (por ejemplo, después de la adición de un ácido $H^+_nX^{n-}$) o puede comenzar en un punto temporal tardío. En otras palabras, puede ocurrir durante y/o después de la reacción de oxidación.

La precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma puede ser provocado por la presencia del ácido $H^+_nX^{n-}$ en la mezcla de reacción. Puede ser potenciado mediante la adición de una cantidad adicional del ácido $H^+_nX^{n-}$ o la sal que contiene X^{n-} o a la mezcla de reacción durante la etapa (bb).

En determinadas realizaciones, la precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma puede exigir el enfriamiento de la mezcla de reacción y/o la adición de un antidisolvente.

En determinadas realizaciones donde la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma se precipita a partir de la mezcla de reacción, el ácido $H^+_nX^{n-}$ es H_2SO_4 o su monosal, ácido metanosulfónico, ácido tosílico, ácido trifluoroacético, H_3PO_4 o una de sus mono o disales, ácido oxálico, ácido perclórico o cualquier mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, puede ser H_2SO_4 , ácido metanosulfónico, ácido tosílico, ácido trifluoroacético o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, es H_2SO_4 , ácido metanosulfónico, ácido tosílico, ácido trifluoroacético o una mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, es ácido trifluoroacético. En determinadas realizaciones, es H_2SO_4 . En determinadas realizaciones, es ácido metanosulfónico. Preferentemente, es H_2SO_4 .

La sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma, una vez que se precipita, puede ser aislada (es decir, separada de la mezcla de reacción) o puede convertirse sin el aislamiento previo para obtener oximorfonona o una sal o solvato de la misma. Preferentemente, se aísla antes de que el proceso de hidrogenación de la presente invención se lleve a cabo.

La precipitación la sal de 14-hidroximorfinona puede verse influenciada por la relación molar del anión X^{n-} para obtener la oripavina (ver anteriormente), mediante la cantidad de la totalidad de ácido presente durante la reacción de oxidación (en comparación con los equivalentes molares de la oripavina), mediante la temperatura antes, durante o después de la reacción de oxidación, mediante el tipo y cantidad del disolvente (por ejemplo, agua) presente en la mezcla de reacción, mediante la presencia de un antidisolvente añadido a la mezcla de reacción, mediante la

velocidad a la que los reactivos son añadidos durante el proceso a la mezcla de reacción o mediante una combinación de cualquiera de los anteriores.

5 En determinadas realizaciones, la precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o un disolvente de esta se inicia y/o potencia por uno o más de los siguientes:

- (i) ajustar (por ejemplo, disminuir) la temperatura de la mezcla de reacción a la temperatura de precipitación;
- (ii) añadir un antidisolvente;
- (iii) añadir un cristal de semilla;
- 10 (iv) disminuir el pH;
- (v) cambiar la fuerza iónica de la mezcla de reacción (por ejemplo, mediante la adición de una sal);
- (vi) concentrar la mezcla de reacción;
- (vii) reducir o detener la agitación de la mezcla de reacción;

15 o cualquier otro método convencional para iniciar o potenciar la precipitación o cristalización.

20 Cuando la temperatura se ajusta a la temperatura de precipitación, esto significa que la precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma se inicia y/o potencia mediante el ajuste de la temperatura de la mezcla de reacción hasta o más allá de una temperatura en la que dicho compuesto se precipita ("temperatura de precipitación"). La temperatura se ajusta llevando a cabo la reacción de oxidación a la temperatura de precipitación o disminuyendo la temperatura de la mezcla de reacción durante la reacción o después de la terminación de la reacción.

25 En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se ajusta hasta una temperatura de ≤ 40 °C para iniciar la precipitación, es decir, la temperatura de precipitación es ≤ 40 °C. En determinadas realizaciones, la precipitación se inicia a una temperatura de precipitación de aproximadamente -20 °C, aproximadamente -15 °C, aproximadamente -10 °C, aproximadamente -5 °C, aproximadamente 0 °C, aproximadamente 5 °C, aproximadamente 10 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 17 °C, aproximadamente 19 °C, aproximadamente 21 °C, aproximadamente 23 °C, aproximadamente 25 °C, aproximadamente 27 °C, aproximadamente 29 °C, aproximadamente 31 °C, aproximadamente 33 °C, aproximadamente 35 °C, aproximadamente 37 °C o aproximadamente 40 °C.

35 En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación se encuentra en un intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, más preferentemente de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C, más preferentemente de aproximadamente 5 °C a 30 °C, incluso más preferentemente de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 20 °C.

40 En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación se encuentra en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 22 °C, preferentemente de 5 °C a aproximadamente 18 °C, más preferentemente de aproximadamente 8 °C a aproximadamente 15 °C.

En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación se encuentra en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 18 °C o de aproximadamente 8 °C a aproximadamente 15 °C.

45 En determinadas realizaciones, se utiliza un antidisolvente además de ajustar la temperatura hasta la temperatura de precipitación. En determinadas realizaciones, por ejemplo, cuando la sal de 14-hidroximorfinona es sulfato de 14-hidroximorfinona, la precipitación también ocurrirá sin la adición de un antidisolvente.

50 Si se utiliza un antidisolvente para iniciar la precipitación, la temperatura de precipitación puede encontrarse en un intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 22 °C, de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 18 °C o aproximadamente 8 °C a aproximadamente 15 °C.

55 En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se enfría a una velocidad controlada durante la precipitación. En determinadas realizaciones, la velocidad de enfriamiento es de aproximadamente 1 °C, aproximadamente 2 °C, aproximadamente 3 °C, aproximadamente 4 °C o aproximadamente 5 °C por hora.

60 Un factor importante que influye la precipitación de una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma en el proceso de oxidación puede ser la temperatura de la mezcla de reacción. Un factor adicional que influye la precipitación parece ser la cantidad de la totalidad del ácido en la mezcla de reacción. Otro factor que influye la precipitación parece ser la molaridad de la mezcla de reacción. La adición de un antidisolvente también parece ser un factor que puede influenciar la precipitación de una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma. Se cree actualmente que la temperatura de precipitación aumentará cuando la cantidad total de ácido sea disminuida.

65 Por lo tanto, en un proceso donde la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma se precipita y donde la cantidad total del ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 14,0

equivalentes molares de la totalidad del ácido por equivalente molar de oripavina, la temperatura de precipitación puede ser ≤ 40 °C (es decir, 40 °C o menos). En un proceso donde la cantidad total del ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares de la totalidad de ácido por equivalente molar de oripavina, la temperatura de precipitación puede encontrarse en un intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C, preferentemente de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 35 °C. En un proceso donde la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de la totalidad del ácido por equivalente molar de la oripavina, la temperatura de precipitación puede encontrarse en un intervalo de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 22 °C, más preferentemente de aproximadamente 8 °C a aproximadamente 20 °C, más preferentemente de 8 °C a 15 °C. Pueden encontrarse ejemplos adicionales de dichas correlaciones en la sección de Ejemplos del documento PCT/IB2013/001541.

En determinadas realizaciones, se añade un antidisolvente para precipitar la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma. Cuando se añade un antidisolvente a la mezcla de reacción, se añade durante o después de la etapa (bb) y en una cantidad eficaz para iniciar y/o potenciar la precipitación. En determinadas realizaciones, la adición de un antidisolvente adecuado aumenta el rendimiento de la reacción. La adición de un antidisolvente adecuado también puede mejorar la retención de 8-hidroximorfinona en el sobrenadante. Un antidisolvente adecuado puede comprender o consistir en terc-butil metil éter, dietiléter, hexanos, alcohol terc-amílico, metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol, heptanos, xilenos, tolueno, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, cloroforno, diclorometano, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, n-propanol, 1-butanol, terc-butanol, isobutanol, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano, formiato de metilo, acetato de metilo o una mezcla de dos o más de cualquiera de las anteriores. El sulfato de 14-hidroximorfinona tiene una solubilidad muy baja o nula en estos disolventes a temperatura ambiente. Los alcoholes enumerados y éteres son antidisolventes preferidos. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es un alcohol, por ejemplo, metanol, isopropanol o 2-butanol. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es un éter, por ejemplo, terc-butil metil éter y/o tetrahidrofurano. En algunas realizaciones preferidas, dicho antidisolvente es isopropanol o 2-butanol. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es una mezcla de un alcohol (por ejemplo, metanol) y un éter (por ejemplo, terc-butil metil éter y/o tetrahidrofurano), por ejemplo, una mezcla de metanol y terc-butil metil éter, o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, o una mezcla de terc-butil metil éter y tetrahidrofurano o una mezcla de metanol, terc-butil metil éter y tetrahidrofurano. Cuando se utilizan dos o más antidisolventes (por ejemplo, en una mezcla), pueden añadirse como una mezcla o de forma separada.

Cuando se añade un antidisolvente, se añade preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 ml de antidisolvente por 1 g de oripavina, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 ml de antidisolvente por 1 g de oripavina, más preferentemente en una cantidad de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 ml de antidisolvente por 1 g de oripavina. Por ejemplo, en una realización preferida, se añade de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 ml de 2-butanol (por ejemplo, 3,6 ml) por 1 g de oripavina. Dentro de estos intervalos, el rendimiento se ve especialmente aumentado y/o la retención de 8-hidroximorfinona en el sobrenadante se ve especialmente potenciada.

Cuando se añade un cristal de semilla, dicho cristal de semilla es un cristal de la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma. Este cristal de semilla puede actuar como un núcleo de cristalización si la solución de la sal de 14-hidroximorfinona que es el resultado de la etapa (bb) es metaestable. Puede volver metaestable mediante la concentración de la mezcla de reacción.

En determinadas realizaciones, el precipitado puede aislarse de la mezcla de reacción (etapa de aislamiento (dd)).

En dicha etapa de aislamiento (dd), el precipitado puede separarse del sobrenadante en cualquier forma convencional, por ejemplo, mediante filtración, centrifugación, decantación o cualquier otro método convencional para la separación de una fase sólida de una fase líquida. En determinadas realizaciones, la relación de 8-hidroximorfinona (ya sea en su forma de base libre o enlazada en una sal o solvato) a una 14-hidroximorfinona (que puede estar enlazada en la sal de 14-hidroximorfinona) en el precipitado es menor que la relación de 8-hidroximorfinona con respecto a 14-hidroximorfinona en el sobrenadante.

En casos en los que la sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma no se precipite, puede aislarse mediante la concentración de la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante secado, destilación al vacío, secado por pulverización o liofilización.

Procesamiento adicional de la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma

En determinadas realizaciones, el precipitado que contiene la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato de la misma puede procesarse adicionalmente.

En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma puede lavarse con y/o (re)cristalizarse en un disolvente orgánico o disolvente acuoso en el que la 8-

hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma es más soluble que la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma. El lavado y/o (re)cristalización puede reducir adicionalmente la cantidad de 8-hidroxioximorfona en el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma. El lavado y/o la (re)cristalización pueden llevarse a cabo más de una vez o también pueden combinarse de forma secuencial.

5 En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o se (re)cristaliza en un disolvente, que contiene o consiste en un éter, una cetona, un éster, un alcohol, agua, un alcano (opcionalmente halogenado), un disolvente aromático (opcionalmente halogenado) o cualquier mezcla de los mismos. El disolvente puede contener o consistir en uno o más de los siguientes disolventes: metanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, heptano, terc-butil metil éter, 1,2-dicloroetano, tolueno, 2-butanona (MEK), alcohol terc-amílico, cloroformo, xileno y agua.

15 En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava y/o se (re)cristaliza en un disolvente, que consiste en un éter, un alcohol, agua, cloroformo o cualquier mezcla de los mismos. En determinadas realizaciones, dicho disolvente puede ser metanol, tetrahidrofurano, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, terc-butanol, acetona, tetrahidrofurano, cloroformo o una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores.

20 En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava y/o (re)cristaliza con un disolvente que es terc-butil metil éter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetona, isopropanol, 2-butanol o una mezcla de metanol:agua, THF:agua, acetona:agua, isopropanol:agua, 2-butanol:agua o etanol:agua. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava y/o (re)cristaliza con un disolvente que es terc-butil metil éter, tetrahidrofurano, metanol, una mezcla de 2-butanol:agua o una mezcla de metanol:agua.

30 En determinadas realizaciones, preferentemente donde la sal de 14-hidroximorfina es sulfato de 14-hidroximorfina, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o (re)cristaliza en una mezcla de metanol:agua 90:10; una mezcla metanol:agua 80:20, metanol:agua 70:30 o mezcla de metanol:agua 60:40. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de metanol:agua 80:20 o 70:30. La 8-hidroxioximorfona (y sus especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfina y, por lo tanto, se asume que la 8-hidroxioximorfona se elimina de la sal de 14-hidroximorfina aislada o el solvato de la misma mediante lavado y/o (re)cristalización.

35 En determinadas realizaciones, preferentemente donde la sal de 14-hidroximorfina es sulfato de 14-hidroximorfina, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o (re)cristaliza en una mezcla de etanol:agua 90:10; una mezcla etanol:agua 80:20 o una mezcla de etanol:agua 70:30. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de metanol:agua 90:10. La 8-hidroxioximorfona (y su especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfina y, por lo tanto, se asume que la 8-hidroxioximorfona puede eliminarse de la sal de 14-hidroximorfina aislada o el solvato de la misma mediante lavado y/o (re)cristalización.

45 En determinadas realizaciones, preferentemente donde la sal de 14-hidroximorfina es sulfato de 14-hidroximorfina, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o (re)cristaliza en tetrahidrofurano o en una mezcla de tetrahidrofurano:agua 90:10. La 8-hidroxioximorfona (y su especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfina y, por lo tanto, se asume que la 8-hidroxioximorfona puede eliminarse de la sal de 14-hidroximorfina aislada o el solvato de la misma mediante lavado y/o (re)cristalización.

50 En determinadas realizaciones, preferentemente donde la sal de 14-hidroximorfina es sulfato de 14-hidroximorfina, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o (re)cristaliza en una mezcla de isopropanol:agua 90:10; una mezcla isopropanol:agua 80:20 o una mezcla de isopropanol:agua 70:30. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de isopropanol:agua 90:10. La 8-hidroxioximorfona (y su especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroximorfina y, por lo tanto, se asume que la 8-hidroxioximorfona puede eliminarse de la sal de 14-hidroximorfina aislada o el solvato de la misma mediante lavado y/o (re)cristalización.

60 En determinadas realizaciones, preferentemente donde la sal de 14-hidroximorfina es sulfato de 14-hidroximorfina, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o (re)cristaliza en una mezcla de 2-butanol:agua 90:10; una mezcla 2-butanol:agua 80:20, 2-butanol:agua 70:30 o mezcla de 2-butanol:agua 60:40 o una mezcla de 2-butanol:agua 20:10. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla de 2-butanol:agua 20:10. La 8-hidroxioximorfona (y su especies protonadas correspondientes) es

más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroxi morfina y, por lo tanto, se asume que la 8-hidroxi morfina puede eliminarse de la sal de 14-hidroxi morfina aislada o el solvato de la misma mediante lavado y/o (re)cristalización.

5 En determinadas realizaciones, preferentemente donde la sal de 14-hidroxi morfina es sulfato de 14-hidroxi morfina, el precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroxi morfina o solvato de la misma se lava con y/o (re)cristaliza en una mezcla de acetona:agua 70:30 o una mezcla de acetona:agua 80:20. La 8-hidroxi morfina (y su especie protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroxi morfina y, por lo tanto, se asume que la 8-hidroxi morfina puede eliminarse de la sal de 14-hidroxi morfina aislada o el solvato de la misma mediante lavado y/o (re)cristalización.

Los lavados del precipitado aislado que contiene la sal de 14-hidroxi morfina o solvato de la misma pueden llevarse a cabo en cualquier forma convencional en la técnica, por ejemplo, mediante la formación de una suspensión del compuesto.

15 En determinadas realizaciones, la relación de 8-hidroxi morfina con respecto de 14-hidroxi morfina en el sobrenadante después de la precipitación de la sal de 14-hidroxi morfina o solvato de estos es mayor que la relación de 8-hidroxi morfina con respecto de la 14-hidroxi morfina en el precipitado.

20 Condiciones preferidas del proceso

Un conjunto preferido de condiciones de reacción para el proceso de oxidación y el aislamiento posterior de la sal de 14-hidroxi morfina se describen en lo que sigue. En esto, la sal de 14-hidroxi morfina es preferentemente un sulfato de 14-hidroxi morfina.

25 El proceso se lleva a cabo mediante: (i) la formación de una solución o una suspensión que comprende la oripavina, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 ml de agua por g de oripavina y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar de oripavina, (ii) la adición de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar de oripavina a la solución o la suspensión, (iii) la adición de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión de (ii), luego incubar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 38 °C, preferentemente de aproximadamente 32 °C a aproximadamente 36 °C, más preferentemente de aproximadamente 35 °C, hasta que la conversión se haya completado, y (iv) la precipitación de la sal de 14-hidroxi morfina de la solución o suspensión resultante. La etapa (iv) puede llevarse a cabo mediante la adición de un antisolvente adecuado a la solución, como se describe en detalle anteriormente. Un antisolvente adecuado puede ser un alcohol, en particular, isopropanol o 2-butanol. Preferentemente, se añaden de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml de antisolvente, por 1 g de oripavina.

40 Cuando la sal de 14-hidroxi morfina es sulfato de 14-hidroxi morfina, el proceso se lleva a cabo preferentemente mediante: (i) la formación de una solución o una suspensión mediante la mezcla de la oripavina, de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 2,0 ml de agua por g de oripavina y de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar de oripavina, (ii) la adición de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares de ácido sulfúrico por equivalente molar de oripavina a la solución o la suspensión, (iii) la adición de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,4 equivalentes molares, más preferentemente de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 1,3 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la solución o la suspensión de (ii), luego incubar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 38 °C, preferentemente de aproximadamente 32 °C a aproximadamente 36 °C, más preferentemente de aproximadamente 35 °C, hasta que la conversión se haya completado, y (iv) la precipitación del sulfato de 14-hidroxi morfina de la solución o suspensión resultante. La etapa (iv) puede llevarse a cabo mediante la adición de un antisolvente adecuado a la solución, como se describe en detalle anteriormente. Un antisolvente adecuado puede ser un alcohol, en particular, isopropanol o 2-butanol. Preferentemente, se añaden de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 ml de antisolvente, por 1 g de oripavina.

En el proceso de oxidación, la formación de la sal de 14-hidroxi morfina o un solvato de la misma puede tener el efecto de que se forma menos compuesto de 8-hidroxi durante la reacción de oxidación en comparación con una reacción de oxidación donde no se forma ninguna sal de 14-hidroxi morfina o solvato de la misma. En otras palabras, la formación de la sal de 14-hidroxi morfina permite una mejora del perfil del subproducto del producto de reacción. Un ejemplo de dicha reacción de oxidación puede ser la formación de una sal de 14-hidroxi morfina, donde n es 2 y preferentemente donde X^{n-} es sulfato. Otro ejemplo de dicha reacción de oxidación puede ser la formación de una sal de 14-hidroxi morfina, donde n es 1 y preferentemente donde X^{n-} es trifluoroacetato.

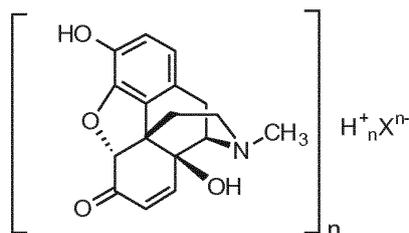
65 La formación de la sal de 14-hidroxi morfina o un solvato de la misma también puede tener el efecto de que puede separarse 8-hidroxi morfina de la sal de 14-hidroxi morfina o el solvato del mismo, por ejemplo, mediante

precipitación de la sal de 14-hidroximorfinona o el solvato del mismo de la mezcla de reacción. Un ejemplo de dicho efecto puede ser la formación de una sal de 14-hidroximorfinona donde X^{n-} es sulfato. Un ejemplo de dicho efecto puede ser el uso de uno de los antidisolventes descritos en la presente Sección IV.

- 5 Una combinación de estos efectos también puede ocurrir. Es decir, se forma menos 8-hidroximorfinona durante la oxidación y dicho compuesto puede separarse de la sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma. Un ejemplo puede ser la formación de una sal de 14-hidroximorfinona donde X^{n-} es sulfato, preferentemente en combinación con uno de los antidisolventes descritos en la presente Sección IV.

10 V. Sal de 14-hidroximorfinona

La presente invención utiliza una sal de 14-hidroximorfinona que tiene la siguiente fórmula o un solvato de la misma



- 15 donde X^{n-} y n se definen de la forma anterior, en particular en Sección I, como el material de partida para el proceso de hidrogenación de acuerdo con la invención. La presente invención puede usar dicha sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma como un sólido, en solución o como una suspensión.

- 20 La sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma comprende una o más moléculas protonadas de 14-hidroximorfinona y al menos un anión X^{n-} . El anión puede ser un anión orgánico o inorgánico. El anión puede ser mono o polivalente (por ejemplo, divalente o trivalente). En su forma sólida, los componentes de la sal de 14-hidroximorfinona se encuentran en cantidades estequiométricas. Sin embargo, también pueden estar presentes otras relaciones moleculares ya sea en micro como en macroestructuras de la sal, dependiendo, por ejemplo, del tipo del anión y valencia de este, el disolvente (que también puede formar parte de la sal) y el pH ambiente.

En determinadas realizaciones, dicha sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma se proporciona en su forma aislada sólida, que, en determinadas realizaciones, es su forma cristalina, como material de partida para la reacción de hidrogenación.

- 30 Dicha sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma puede ser obtenido u obtenerse mediante el proceso descrito en la Sección IV. Preferentemente, se obtiene mediante dicho proceso.

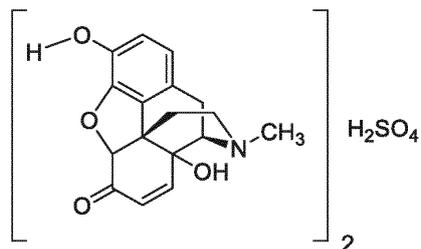
- 35 Dicha sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma es un material de partida o intermedio para la reacción de hidrogenación de acuerdo con la presente invención que tiene como resultado la síntesis de oximorfonina o sales (farmacéuticamente aceptables) o solvatos de estas.

En determinadas realizaciones de la sal de 14-hidroximorfinona o solvato de la misma, n es 1 o 2, y es preferentemente 2.

- 40 En determinadas realizaciones, X^{n-} es SO_4^{2-} o trifluoroacetato, y es preferentemente SO_4^{2-} .

- En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroximorfinona se proporciona como su solvato. Dicho solvato puede ser cualquier producto de asociación de una sal de 14-hidroximorfinona con una molécula de disolvente. La relación molar de la o las moléculas de disolvente por molécula de sal de 14-hidroximorfinona puede variar. La relación molar del disolvente con respecto al compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polihidrato) o menos de 1 (por ejemplo, en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación de número entero, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroximorfinona se enlaza en el monohidrato de sulfato de 14-hidroximorfinona. El solvato de la sal de 14-hidroximorfinona es, en determinadas realizaciones, un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, pero se encuentra en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato de la sal de 14-hidroximorfinona es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato de la sal de 14-hidroximorfinona es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 6, es decir, un mono a hexahidrato. En determinadas realizaciones, el solvato de la sal de 14-hidroximorfinona es un monohidrato o un pentahidrato.

En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroxi morfina es



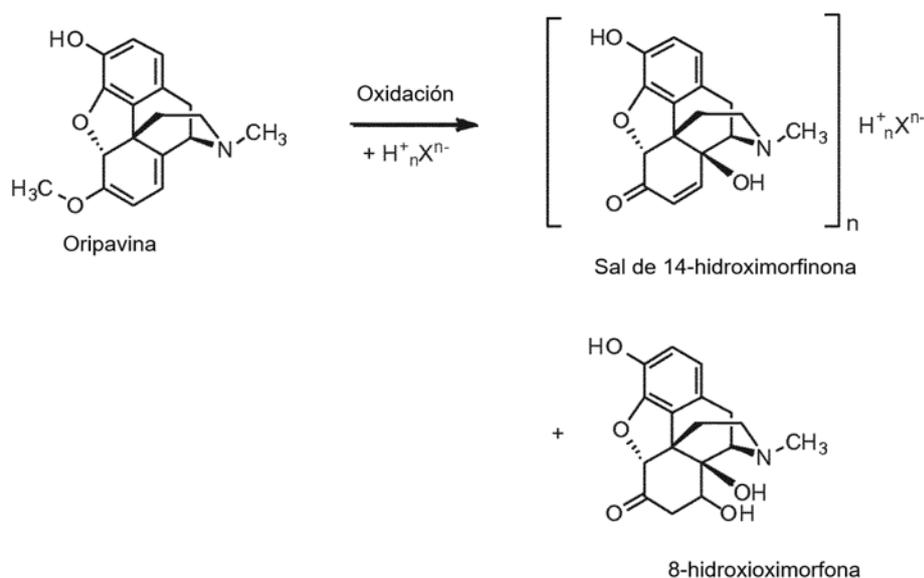
5 o un solvato de la misma. El solvato puede ser un hidrato. La relación molar del disolvente con respecto al compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 en un polhidrato) o menos de 1 (por ejemplo, en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación de número entero, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) o 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroxi morfina se enlaza en el monohidrato de sulfato de 14-hidroxi morfina.
 10 El solvato es, en determinadas realizaciones, un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato o un hidrato donde la relación de agua por molécula no es necesariamente entera, pero se encuentra en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato donde la relación de agua por molécula se encuentra en el intervalo de 1 a 6, es decir, un
 15 mono a hexahidrato. En determinadas realizaciones, el solvato un monohidrato o un pentahidrato.

Las composiciones farmacéuticas y formas y dosificación producida a partir de la sal de 14-hidroxi morfina o solvato de la misma, preferentemente, contiene menos 8-hidroxi morfina y/o 14-hidroxi morfina que las composiciones farmacéuticas preparadas mediante un intermedio diferente, es decir, sin la sal de 14-hidroxi morfina.
 20

En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroxi morfina se prepara como se describe en la Sección IV.

En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroxi morfina o solvato de la misma adicionalmente comprende 8-hidroxi morfina.
 25

Dicha 8-hidroxi morfina es un subproducto de la reacción de oxidación descrita anteriormente, como se ilustra en el siguiente Esquema de reacción 17:



Esquema 17

30

Dicha 8-hidroxi morfina puede encontrarse en la forma de su base libre o en forma de su sal o solvato.

Cuando la 8-hidroxiomorfinona se encuentra comprendida por la sal de 14-hidroxiomorfinona (lo que forma, de esta manera, una composición), se encuentra en una determinada cantidad que se especificará en lo que sigue.

- 5 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma es menor que aproximadamente 2500 ppm, menor que aproximadamente 2250 ppm, menor que aproximadamente 2000 ppm, menor que aproximadamente 1750 ppm, menor que aproximadamente 1500 ppm o menor que aproximadamente 1250 ppm de la sal de 14-hidroxiomorfinona (relación de área pico de HPLC).
- 10 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma es menor que aproximadamente 1000 ppm, menor que aproximadamente 750 ppm, menor que aproximadamente 500 ppm, menor que aproximadamente 400 ppm de la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).
- 15 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma es menor que aproximadamente 300 ppm, menor que aproximadamente 275, menor que aproximadamente 250 ppm, menor que aproximadamente 225 ppm, menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm o menor que aproximadamente 125 ppm de la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).
- 20 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma es menor que aproximadamente 100 ppm, menor que aproximadamente 90, menor que aproximadamente 80 ppm, menor que aproximadamente 70 ppm, menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 50 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm o menor que aproximadamente 20 ppm de la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).
- 25 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma es menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 8 ppm, menor que aproximadamente 6 ppm, menor que aproximadamente 4 ppm o menor que aproximadamente 2 ppm de la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).
- 30 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma es menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,8, menor que aproximadamente 0,6 ppm, menor que aproximadamente 0,4 ppm, menor que aproximadamente 0,3 ppm, menor que aproximadamente 0,2 ppm o menor que aproximadamente 0,1 ppm de sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxiomorfinona es de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroxiomorfinona (relación de área pico de HPLC).
- 35 En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma no contiene 8-hidroxiomorfinona.
- 40 En determinadas realizaciones, la sal de 14-hidroxiomorfinona es sulfato de 14-hidroxiomorfinona y la cantidad de 8-hidroxiomorfinona en este es menor que aproximadamente 300 ppm, menor que aproximadamente 275 ppm, menor que aproximadamente 250 ppm, menor que aproximadamente 225 ppm, menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm, menor que aproximadamente 125 ppm, menor que aproximadamente 100 ppm, menor que 80 ppm, menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm o menor que aproximadamente 20 ppm del sulfato de 14-hidroxiomorfinona (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, es menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 8 ppm, menor que aproximadamente 6 ppm, menos de alrededor 4 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,3 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm o menos de aproximadamente 0,1 ppm de sulfato de 14-hidroxiomorfinona (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, el sulfato de 14-hidroxiomorfinona no contiene 8-hidroxiomorfinona.
- 45 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma tiene un límite inferior de aproximadamente 0,01 ppm de la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,05 ppm, 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad de la 8-hidroxiomorfinona o sal o solvato de la misma en la sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una realización determinada y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una otra realización determinada.
- 50 La sal de 14-hidroxiomorfinona o solvato de la misma en determinadas realizaciones comprende aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 2500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2250 ppm, de
- 55
- 60
- 65

aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm de aproximadamente 1500 ppm o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1250 ppm de 8-hidroxioximorfona en relación con la sal de 14-hidroximorfina (relación de área de HPLC).

5 La sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma en determinadas realizaciones comprende aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1000 ppm, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm de aproximadamente 500 ppm o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm de 8-hidroxioximorfona en relación con la sal de 14-hidroximorfina.

10 La sal de 14-hidroximorfina o solvato de la misma en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 350 ppm, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 275 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,4 ppm de aproximadamente 225 ppm o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 200 ppm de 8-hidroxioximorfona en relación con la sal de 14-hidroximorfina.

15 La sal de 14-hidroximorfina puede comprender la 8-hidroxioximorfona como (i) isómero 8 α , (ii) isómero 8 β o (iii) una combinación de isómeros 8 α y 8 β . Preferentemente, al menos una parte de la 8-hidroxioximorfona es el isómero 8 α .

20 Preferentemente, la sal de 14-hidroximorfina es un sulfato de 14-hidroximorfina.

VI. Oximorfona

25 La oximorfona o una sal o solvato de la misma es obtenible mediante el proceso de hidrogenación de acuerdo con la presente invención.

La sal o solvato de la oximorfona puede ser una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Dichas sales o solvatos son conocidos en la técnica.

30 La oximorfona de acuerdo con la presente invención se encuentra preferentemente en su forma de base libre o en la forma de un disolvente de esta.

35 La oximorfona de acuerdo con la presente invención puede estar comprendida en una composición, que puede ser un sólido o un líquido. Dicha composición puede ser producto del proceso de hidrogenación de acuerdo con la presente invención.

40 En determinadas realizaciones, la oximorfona es un sólido. En determinadas realizaciones, es el precipitado que contiene la base de oximorfona como se describe como el producto del proceso de hidrogenación descrito en la Sección II.

La oximorfona o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta en determinadas realizaciones comprende 8-hidroxioximorfona.

45 Preferentemente, la oximorfona o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta contiene menos de aproximadamente 5 ppm, más preferentemente menos de aproximadamente 3 ppm, incluso más preferentemente menos de aproximadamente 1 ppm de 8-hidroxioximorfona (relación de área pico de HPLC). Más preferentemente, no contiene 8-hidroxioximorfona en cantidades detectables e incluso puede no contener nada de 8-hidroxioximorfona en absoluto.

50 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxioximorfona o sal o solvato de la misma en la oximorfona o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta es menor que aproximadamente 2500 ppm, menor que aproximadamente 2250 ppm, menor que aproximadamente 2000 ppm, menor que aproximadamente 1750 ppm, menor que aproximadamente 1500 ppm o menor que aproximadamente 1250 ppm de la oximorfona o sal o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).

55 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxioximorfona o sal o solvato de la misma en la oximorfona o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta es menor que aproximadamente 1000 ppm, menor que aproximadamente 750 ppm, menor que aproximadamente 500 ppm, menor que aproximadamente 400 ppm de la sal de la oximorfona o sal o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).

60 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 8-hidroxioximorfona o sal o solvato de la misma en la oximorfona o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta es menor que aproximadamente 300 ppm, menor que aproximadamente 275 ppm, menor que aproximadamente 250 ppm, menor que aproximadamente 225 ppm, menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm o menor que aproximadamente 125 ppm de la oximorfona o sal o solvato de la misma (relación de área pico de

HPLC).

- 5 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 8-hidroxioximorфона o sal o solvato de la misma en la oximorфона o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta es menor que aproximadamente 100 ppm, menor que aproximadamente 90, menor que aproximadamente 80 ppm, menor que alrededor 70 ppm, menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 50 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm o menor que aproximadamente 20 ppm de la oximorфона o sal o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).
- 10 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxioximorфона o sal o solvato de la misma en la oximorфона o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta es menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 8 ppm, menor que aproximadamente 6 ppm, menor que aproximadamente 4 ppm o menor que aproximadamente 2 ppm de la sal de la oximorфона o sal o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC).
- 15 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 8-hidroxioximorфона o sal o solvato de la misma en la oximorфона la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta es menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,8, menor que aproximadamente 0,6 ppm, menor que aproximadamente 0,4 ppm, menor que aproximadamente 0,3 ppm, menor que aproximadamente 0,2 ppm o menor que aproximadamente 0,1 ppm de la oximorфона o sal o solvato de la misma (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxioximorфона es de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroximorфина (relación de área pico de HPLC).
- 20 En determinadas realizaciones, la oximorфона o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta no contiene 8-hidroxioximorфона en cantidades detectables o no contiene nada de 8-hidroxioximorфона.
- 25 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 8-hidroxioximorфона o sal o solvato de la misma en la oximorфона o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm de la oximorфона o sal o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad de la 8-hidroxioximorфона o sal o solvato de la misma en la composición puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una realización determinada y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una determinada realización adicional.
- 30 En determinadas realizaciones, la cantidad de 8-hidroxioximorфона o sal o solvato de la misma en la oximorфона o la sal o solvato de la misma es menor que aproximadamente 300 ppm, menor que aproximadamente 275 ppm, menor que aproximadamente 250 ppm, menor que aproximadamente 225 ppm, menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm, menor que aproximadamente 125 ppm, menor que aproximadamente 100 ppm, menor que 80 ppm, menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm o menor que aproximadamente 20 ppm del sulfato de oximorфона (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, es menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 8 ppm, menor que aproximadamente 6 ppm, menos de alrededor 4 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,3 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm o menos de aproximadamente 0,1 ppm de oximorфона (relación de área pico de HPLC).
- 35 En determinadas realizaciones, la oximorфона no contiene 8-hidroxioximorфона.
- 40 En determinadas realizaciones, la oximorфона o la sal (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) o solvato de la misma comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 2500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2250 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 1500 ppm o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1250 ppm de 8-hidroxioximorфона o una sal o solvato de la misma con respecto a la oximorфона o sal o solvato de la misma (relación de área de pico de HPLC).
- 45 En determinadas realizaciones, la oximorфона o la sal (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) o solvato de la misma comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1000 ppm, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 500 ppm o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm de 8-hidroxioximorфона o una sal o solvato de la misma con respecto a la oximorфона o sal o solvato de la misma.
- 50 En determinadas realizaciones, la oximorфона o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 350 ppm, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 300 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 275 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,4 ppm a aproximadamente 225 ppm o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 200 ppm de 8-hidroxioximorфона o una sal o solvato de la misma en relación con el compuesto IV o sal o solvato de la misma.
- 55
- 60
- 65

Adicionalmente, la composición que comprende la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente), en determinadas realizaciones, comprende 14-hidroximorfina.

5 Preferentemente, la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) contiene menos de aproximadamente 5 ppm, más preferentemente menos de aproximadamente 3 ppm, incluso más preferentemente de aproximadamente 1 ppm de 14-hidroximorfina (relación de área pico de HPLC). Más preferentemente, no contiene 14-hidroximorfina en cantidades detectables e incluso puede no contener nada de 14-hidroximorfina en lo absoluto.

10 La cantidad de 14-hidroximorfina o sal o solvato de la misma con respecto a la cantidad de la oximorfona o sal o solvato de la misma puede ser, en determinadas realizaciones, menor que aproximadamente 500 ppm, menor que aproximadamente 250 ppm, menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 100 ppm, menor que aproximadamente 50 ppm o menor de aproximadamente 40 ppm (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, puede ser menor que aproximadamente 30 ppm, menor que aproximadamente 25 ppm, menor que aproximadamente 20 ppm, menor que aproximadamente 15 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 5 ppm o menor que aproximadamente 2,5 ppm (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, puede ser menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,8 ppm, menor que aproximadamente 0,6 ppm, menor que aproximadamente 0,6 ppm, menor que aproximadamente 0,4 ppm, menor que aproximadamente 0,2 ppm o menor que aproximadamente 0,1 ppm (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) no contiene 14-hidroximorfina (en cantidades detectables).

25 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 14-hidroximorfina o sal o solvato de la misma en la oximorfona o la sal o solvato de esta (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm de la oximorfona o sal o solvato de la misma (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad de la 14-hidroximorfina o sal o solvato de la misma en la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una realización determinada y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una determinada realización adicional.

35 La oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente), en determinadas realizaciones, comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 500 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 200 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 100 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 25 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 5 ppm o de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1 ppm de 14-hidroximorfina o sal o solvato de la misma con respecto a la oximorfona o la sal o solvato de la misma.

40 En determinadas realizaciones, la cantidad de la 14-hidroximorfina con respecto a la cantidad de oximorfona en la oximorfona o la sal o solvato de la misma es menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm, menos de alrededor 125 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 80 ppm, menos de aproximadamente 60 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, o menos de aproximadamente 10 ppm o menos de aproximadamente 5 ppm de oximorfona (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) o solvato de la misma no contiene 14-hidroximorfina o una sal o solvato de la misma.

50 La oximorfona o sal o solvato de la misma también puede adicionalmente comprender una combinación de 14-hidroximorfina con 8-hidroxioximorfona, preferentemente dentro de los límites para los compuestos simples 8-hidroxioximorfona y 14-hidroximorfina como se describe en los párrafos anteriores.

55 En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) comprende adicionalmente tanto 14-hidroximorfina y 8-hidroxioximorfona. En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) comprende una cantidad combinada de 14-hidroximorfina y 8-hidroxioximorfona que es menor que aproximadamente 1000 ppm, menor que aproximadamente 750 ppm, menor que aproximadamente 500 ppm, menor que aproximadamente 400 ppm, menor que aproximadamente 300 ppm o menor que aproximadamente 275 ppm con respecto a la cantidad de oximorfona (relación de área pico de HPLC).

60 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada de 14-hidroximorfina y 8-hidroxioximorfona en la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) es menor que aproximadamente 250 ppm, menor que aproximadamente 225 ppm, menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm o menor que aproximadamente 125 ppm

con respecto a cantidad de la oximorfona (relación de área pico de HPLC).

5 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada de la 14-hidroxioximorfona y 8-hidroxioximorfona en la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) es menor que aproximadamente 100 ppm, menor que aproximadamente 90, menor que aproximadamente 80 ppm, menor que alrededor 70 ppm, menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 50 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm o menor que aproximadamente 20 ppm con respecto a la cantidad de oximorfona (relación de área pico de HPLC).

10 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada de 14-hidroximorfinona y 8-hidroxioximorfona en la oximorfona o la sal o solvato de esta (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) es menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 8 ppm, menor que aproximadamente 6 ppm, menor que aproximadamente 4 ppm o menor que aproximadamente 2 ppm con respecto a la cantidad de oximorfona (relación de área pico de HPLC).

15 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada de 14-hidroximorfinona y 8-hidroxioximorfona en la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) es menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,8 ppm, menor que aproximadamente 0,6 ppm, menor que aproximadamente 0,4 ppm, menor que aproximadamente 0,3 ppm, menor que aproximadamente 0,2 ppm o menor que aproximadamente 0,1 ppm con respecto a la cantidad de la oximorfona (relación de área pico de HPLC).

En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) no contiene 14-hidroximorfinona ni 8-hidroxioximorfona (en cantidades detectables).

25 Preferentemente, la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) contiene menos de aproximadamente 10 ppm, más preferentemente menos de aproximadamente 6 ppm, incluso más preferentemente de aproximadamente 4 ppm de 14-hidroximorfinona y 8-hidroxioximorfona combinadas (relación de área pico de HPLC). Más preferentemente, no contiene 14-hidroximorfinona y 8-hidroxioximorfona en cantidades detectables e incluso puede no contener ni 14-hidroximorfinona ni 8-hidroxioximorfona en absoluto.

30 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada de 14-hidroximorfinona y 8-hidroxioximorfona en la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm de la oximorfona (relación de área pico de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm o aproximadamente 3 ppm con respecto a la cantidad de la oximorfona (relación de área pico de HPLC).

35 En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta comprende menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm o menos de aproximadamente 10 ppm de 14-hidroximorfinona o una sal o solvato de la misma, y/o menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm o menos de aproximadamente 10 ppm de 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma.

45 En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) comprende menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm o menos de aproximadamente 1 ppm de 14-hidroximorfinona o una sal o solvato de la misma, y/o menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm o menos de aproximadamente 5 ppm de 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma.

50 En determinadas realizaciones, la oximorfona o la sal o solvato (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) de esta comprende menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, menos de aproximadamente 3 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm o menos de aproximadamente 0,5 ppm de 14-hidroximorfinona o una sal o solvato de la misma, y/o menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 3 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm o menos de aproximadamente 0,5 ppm de 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma.

55 En determinadas realizaciones, la oximorfona o una sal o solvato de la misma comprende adicionalmente (i) 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma, y/o (ii) 14-hidroximorfinona o una sal o solvato de la misma, donde la cantidad de la 8-hidroxioximorfona es menor que aproximadamente 300 ppm, menor que aproximadamente 275 ppm, menor que aproximadamente 250 ppm, menor que aproximadamente 225 ppm, menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm, menor que aproximadamente 125 ppm, menor que aproximadamente 100 ppm, menor que aproximadamente 80 ppm,

menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm, menor que aproximadamente 20 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 8 ppm, menor que aproximadamente 6 ppm, menor que aproximadamente 4 ppm, menor que aproximadamente 2 ppm, menor que aproximadamente 1 ppm, menor que aproximadamente 0,8 ppm, menor que aproximadamente 0,6 ppm, menor que aproximadamente 0,4 ppm, menor que aproximadamente 0,3 ppm, menor que aproximadamente 0,2 ppm o menor que aproximadamente 0,1 ppm de la oximorfona (relación de área pico de HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 50 ppm de la oximorfona) y la cantidad de la 14-hidroximorfina es menor que aproximadamente 200 ppm, menor que aproximadamente 175 ppm, menor que aproximadamente 150 ppm, menor que aproximadamente 125 ppm, menor que aproximadamente 100 ppm, menor que aproximadamente 80 ppm, menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm, menor que aproximadamente 20 ppm o menor que aproximadamente 10 ppm, o menor que aproximadamente 5 ppm de oximorfona (relación de área pico de HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 15 ppm, o de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 2 ppm de oximorfona). En realizaciones preferidas, la oximorfona es una base de oximorfona libre.

En determinadas realizaciones, la oximorfona es una base de oximorfona libre y comprende adicionalmente (i) 8-hidroxioximorfona o una sal o solvato de la misma, y/o (ii) 14-hidroximorfina o una sal o solvato de la misma, donde la cantidad de 8-hidroxioximorfona es menor que aproximadamente 100 ppm, menor que aproximadamente 80 ppm, menor que aproximadamente 60 ppm, menor que aproximadamente 40 ppm, menor que aproximadamente 30 ppm, menor que aproximadamente 20 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 5 ppm, menor que aproximadamente 2 ppm de la sal de oximorfona (relación de área pico de HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 9 ppm de la sal de oximorfona), y la cantidad de 14-hidroximorfina es menor que 50 ppm, menor que aproximadamente 25 ppm, menor que aproximadamente 10 ppm, menor que aproximadamente 5 ppm o menor que aproximadamente 2 ppm de sal de oximorfona (relación de área pico de HPLC).

VII. Uso de la oximorfona

VII-A. Uso en un medicamento

La oximorfona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable puede utilizarse como el API de un medicamento. Hasta la fecha, la forma de API de oximorfona es clorhidrato de oximorfona.

Para este uso, la oximorfona o la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma puede ser la oximorfona como se describe en la Sección VI.

Para este uso, la oximorfona o la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma puede ser utilizado en una forma de dosificación como se describe en la Sección VIII.

La oximorfona preparada como su base libre de acuerdo con el proceso de la presente invención puede usarse después ya sea directamente como API, o convertido en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable que luego es utilizada como API, en particular, clorhidrato de oximorfona.

Para este uso, el medicamento puede ser para el tratamiento de una afección médica seleccionada del grupo que consiste en dolor, adicción, tos, constipación, diarrea, insomnio asociado con y/o provocado por el dolor, la tos o la adicción, depresión asociada con y/o que es el resultado del dolor, la tos o la adicción, o una combinación de dos o más de las afecciones anteriores. En particular, dicha afección puede ser dolor.

Un método para el tratamiento de un animal, preferentemente un mamífero (por ejemplo, un ser humano), (en lo que sigue: "un paciente") mediante el uso de oximorfona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable también se describe en el presente documento. Dicho tratamiento puede ser de cualquier afección médica que se trata de forma convencional mediante la administración de oximorfona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable a un paciente.

Dicha afección médica puede ser dolor, adicción, tos, constipación, diarrea, insomnio asociado con y/o provocado por el dolor, la tos o la adicción, depresión asociada con y/o que es el resultado del dolor, la tos o la adicción, o una combinación de dos o más de las afecciones anteriores. En particular, dicha afección puede ser dolor.

Para este método de tratamiento, la oximorfona o la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma puede ser el compuesto como se describe en la Sección VI.

Para este método de tratamiento, la oximorfona o la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma puede ser utilizado en una forma de dosificación como se describe en la Sección VIII.

VII-B. Otros usos

La oximorfona preparada de acuerdo con la presente invención o una sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) también puede utilizarse de la siguiente manera:

5 La oximorfona o una sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) se utiliza como un intermedio o material de partida para la preparación de la oximorfona en su forma de base libre o para la preparación de otra sal o solvato de oximorfona, por ejemplo, para la preparación de una o de otra de sal o solvato farmacéuticamente aceptable de oximorfona. Por ejemplo, la oximorfona puede utilizarse para la preparación de clorhidrato de oximorfona. Los procesos para la preparación de dicha sal o solvato adicional que implican un proceso o compuesto como se describe anteriormente en la descripción detallada son también realizaciones de la presente invención.

15 La oximorfona o sal o solvato de la misma (farmacéuticamente aceptable opcionalmente) puede usarse como un intermedio o material de partida para la preparación de otro opioide o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable o un profármaco de esta, y/o para la preparación de un medicamento que contiene la oximorfona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, o que contiene otro opioide o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la oximorfona puede utilizarse como el material de partida para la preparación de oxicodona, naloxona, noroximorfona, naltrexona, naltrexona de metilo, nalmafina o nalfurafina. Los procesos para la preparación de dichos opioides adicionales que implican un proceso o compuesto como se describe anteriormente en la descripción detallada son también realizaciones de la presente invención.

VIII. Formas de dosificación

25 Las formas de dosificación pueden comprender uno o más de los compuestos descritos anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación pueden o no tener resistencia al abuso.

30 Estos compuestos, sales o solvatos que son o contienen un ingrediente farmacéutico activo, en particular la oximorfona que se describe en la Sección VI, las sales y solvatos de estas farmacéuticamente aceptables, pueden estar comprendidos en una forma de dosificación farmacéutica o medicamento. Otros opioides fabricados de acuerdo con la presente invención también pueden estar comprendidos en una forma de dosificación farmacéutica o medicamento.

35 Además de dicho ingrediente farmacéutico activo, dichas formas de dosificación comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Una forma de dosificación farmacéutica puede comprender (i) un opioide preparado de acuerdo con la presente invención o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, una forma de dosificación farmacéutica puede comprender (i) oximorfona o una sal o solvato de oximorfona como se describe anteriormente, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

45 La forma dosificación puede comprender oximorfona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable, donde dichos compuestos se prepararon de acuerdo con un proceso de la presente invención. En una dicha forma de dosificación, la sal de oximorfona es clorhidrato de oximorfona.

50 La forma de dosificación puede comprender una combinación de oximorfona una sal o solvato de la misma que se preparó de acuerdo con un proceso de la presente invención, con otro opioide. La forma de dosificación puede comprender una combinación de oximorfona una sal o solvato de la misma que se preparó de acuerdo con un proceso de la presente invención, con un antagonista de receptor opioide. Por ejemplo, una forma de dosificación puede comprender una combinación de oximorfona o una sal o solvato de la misma farmacéuticamente aceptable (tal como clorhidrato de oximorfona) y naloxona o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable (tal como clorhidrato de naloxona).

55 Una cierta composición farmacéutica o forma de dosificación no contiene 14-hidroximorfinona y/o 8-hidroxioximorfona. Preferentemente, no contienen ni 14-hidroximorfinona ni 8-hidroxioximorfona.

60 La forma de dosificación puede seleccionarse del grupo que consiste en formas de dosificación orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, soluciones, etc.), formas de dosificación inyectables, formas de dosificación rectales (por ejemplo, supositorios) y formas de dosificación transdérmicas (por ejemplo, parches). Las formas de dosificación para administración oral pueden presentarse como comprimidos, cápsulas, formulaciones líquidas, pastillas, grageas, polvos, gránulos, microparticulares (por ejemplo, microcápsulas, microesferas) o comprimidos bucales.

65 Las formas de dosificación orales específicas pueden encontrarse en forma de comprimidos (de liberación sostenida y/o liberación inmediata), soluciones, suspensiones.

Las formas de dosificación orales pueden proporcionar una liberación controlada (liberación sostenida o liberación retardada) o una liberación inmediata del ingrediente farmacéutico activo. Uno de los excipientes convencionales puede ser un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelificados, carbohidratos tales como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceites de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos de pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polvinilpirrolidona, etc. La forma de dosificación puede comprender adicionalmente un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz; agentes de unión, tales como almidón; y agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas con fines de elegancia o para proporcionar una liberación controlada del fármaco (una liberación sostenida, una liberación retardada o una liberación pulsátil) de la composición farmacéutica.

Las preparaciones farmacéuticas se pueden esterilizar y, si se desea, se pueden mezclar con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, desintegrantes, conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, amortiguadores, sustancias de coloración, saborizantes y/o aromáticas.

Las composiciones pretendidas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que se seleccionan del grupo que consiste en excipientes farmacéuticamente aceptables inertes, no tóxicos, que son adecuados para la elaboración de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Las formas de dosificación de liberación sostenida pueden comprender opcionalmente partículas que contienen una composición farmacéutica opioide descrita anteriormente. Las partículas pueden tener un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm, preferentemente de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm. Las partículas pueden estar recubiertas por una película con un material que permite la liberación del activo a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El recubrimiento por una película puede elegirse de tal forma que logre, en combinación con los otros ingredientes de la forma de dosificación, las propiedades de liberación deseadas. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida de la presente invención deben ser capaces de producir una película resistente, continua que es suave y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, no tóxicos, inertes y libres de adhesivos.

Esferas recubiertas

Puede usarse un material hidrófobo para recubrir esferas farmacéuticas inertes tales como esferas nu pariel 18/20 y una pluralidad de esferas de liberación sostenida sólidas resultantes pueden, de esta manera, colocarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación sostenida eficaz de la composición farmacéutica opioide cuando se ingiere y entra en contacto con un fluido del entorno, por ejemplo, fluido gástrico y un medio de disolución.

Las formulaciones de esferas de liberación sostenida liberan lentamente el activo de la presente invención, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a fluidos gástricos, y luego a fluidos intestinales.

El perfil de liberación sostenida puede alterarse, por ejemplo, mediante la variación en la cantidad de recubrimiento con el material hidrófobo, lo que altera la forma en el que se añade un plastificante al material hidrófobo, mediante la variación de la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, mediante el método de fabricación, etc.

El perfil de disolución del producto final también puede ser modificado, por ejemplo, mediante el aumento o disminución del espesor del recubrimiento retardante.

El esferoides o esferas recubiertas con el o los agentes descritos en el presente documento se preparan, por ejemplo, mediante la disolución de las composiciones farmacéuticas en agua y luego la pulverización de la solución en un sustrato, por ejemplo, esferas nu pariel 18/20, mediante un inserto Wurster. Opcionalmente, los ingredientes adicionales pueden añadirse antes del recubrimiento de las esferas con el fin de ayudar a la unión de la composición farmacéutica de las esferas, y/o para proporcionar color a la solución. Por ejemplo, un producto que incluye hidroxipropilmetilcelulosa con o sin colorante (por ejemplo, Opadry®, comercialmente disponible de Colorcon, Inc.) puede añadirse a la solución y la solución mezclarse (por ejemplo, de aproximadamente 1 hora) antes de la aplicación de esta en las esferas. El sustrato recubierto resultante, en estas esferas de ejemplo, pueden entonces estar recubiertas opcionalmente con un agente de barrera, para separar el o los activos del recubrimiento de liberación sostenida hidrófobo. Un ejemplo de un agente de barrera adecuado es uno que comprende hidroxipropilmetilcelulosa. Sin embargo, puede utilizarse cualquier formador de películas conocido en la técnica. Se prefiere que el agente de barrera no afecte la velocidad de disolución del producto final.

Las esferas pueden entonces ser recubiertas con una dispersión acuosa del material hidrófobo. La dispersión acuosa del material hidrófobo incluye preferentemente, de forma adicional, una cantidad eficaz de plastificante, por

ejemplo, citrato de trietilo. Pueden utilizarse las dispersiones acuosas formuladas previamente de etilcelulosa, tales como Aquacoat® o Surelease®. Si se utiliza Surelease®, no es necesaria la adición individual de un plastificante. Alternativamente, pueden utilizarse las dispersiones acuosas formuladas previamente de polímeros acrílicos tales como Eudragit®.

5 Las soluciones de recubrimiento contienen, preferentemente, además del formador de película, plastificante y un sistema de disolvente (es decir, agua), un colorante para brindar elegancia y distinción del producto. Puede añadirse color a la solución del agente terapéuticamente activo en lugar de o además de la dispersión acuosa de material hidrofóbica. Por ejemplo, el color puede añadirse a Aquacoat® mediante el uso de un alcohol o propilenglicol a base de dispersiones de color, lacas de aluminio molidas y opacificadores, tales como dióxido de titanio mediante la adición de color con cizallamiento a una solución de polímero soluble en agua, luego mediante el uso de cizallamiento bajo en el Aquacoat® plastificado. Alternativamente, puede usarse cualquier método adecuado para colorear las formulaciones de la presente invención. Los ingredientes adecuados para colorear a la formulación cuando se utiliza una dispersión acuosa de un polímero acrílico incluyen dióxido de titanio y pigmentos de colores, tales como pigmentos de óxido de hierro. La incorporación de pigmentos puede, sin embargo, aumentar el efecto retardante del recubrimiento.

20 El material hidrófobo plastificado puede aplicarse en el sustrato que comprende el o los agentes mediante pulverización utilizando cualquier equipo de pulverización adecuado conocido en la técnica. En un método preferido, se utiliza un sistema de lecho fluidizado Wurster en el que un chorro de aire, inyectado desde la parte inferior, fluidiza el material de núcleo y provoca el secado mientras el recubrimiento de polímero acrílico se rocía. Puede aplicarse una cantidad suficiente del material hidrófobo para obtener una liberación sostenida predeterminada de la composición farmacéutica cuando el sustrato recubierto se expone a soluciones acuosas, por ejemplo, fluido gástrico. Después del recubrimiento con el material hidrófobo, un recubrimiento adicional de un formador de película, tal como, por ejemplo, Opadry®, puede aplicarse opcionalmente a las esferas. Este recubrimiento se proporciona, de ser así, por ejemplo, con el fin de reducir sustancialmente la aglomeración de esferas.

30 La liberación de la o las composiciones farmacéuticas a partir de la formulación de liberación sostenida puede ser influenciada adicionalmente, es decir, ajustada hasta una velocidad deseada, mediante la adición de uno o más agentes de modificación de la liberación o mediante el suministro de uno o más pasajes a través del recubrimiento. La relación de material hidrófobo con respecto a material soluble en agua se determina mediante, entre otros factores, la velocidad de liberación exigida y las características de solubilidad de los materiales seleccionados.

35 Los agentes de modificación de liberación, que funcionan como formadores de poros, pueden ser orgánicos o inorgánicos e incluyen materiales que pueden disolverse, extraerse o someterse a lixiviación del recubrimiento en un entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

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

45 Los recubrimientos de liberación sostenida también pueden incluir materiales útiles para fabricar láminas microporosas en el entorno de uso, tales como policarbonato que consiste en poliésteres lineales de ácido carbónico en los que los grupos de carbonato reaparecen en la cadena de polímero.

El agente de modificación de liberación también puede comprender un polímero semipermeable.

50 El agente de modificación de liberación puede seleccionarse preferentemente a partir de hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos de metal y cualquier mezcla de los anteriores.

Los recubrimientos de liberación sostenida también pueden incluir un medio de salida que comprende al menos un pasaje u orificio. Los pasajes pueden formarse mediante dichos métodos como los que se describen en la patente estadounidense n.º 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064; y 4.088.864.

55 Formulaciones de matriz

Otra formulación de liberación sostenida se logra mediante la matriz de liberación sostenida que tiene opcionalmente un recubrimiento de liberación sostenida como se establece en el presente documento. Los materiales adecuados para la inclusión en la matriz de liberación sostenida pueden depender del método utilizado para formar la matriz.

60 Por ejemplo, una matriz además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente puede incluir materiales hidrófilos y/o hidrófobos, tales como gomas, ésteres de celulosa, resinas acrílicas, materiales derivados de proteínas; cualquier material hidrófobo o material hidrófilo farmacéuticamente aceptable que es capaz de ejercer una liberación sostenida de la o las composiciones farmacéuticas y que se derrite (o se suaviza hasta el alcance necesario para ser extrudido) puede usarse.

La forma de dosificación oral puede contener entre 1 % y 80 % (en peso) de uno o más materiales hidrófilos o

hidrófobos.

5 El material hidrófobo se selecciona preferentemente del grupo que consiste en alquilcelulosas, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, lacas, 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 de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico) (anhídrido), polimetilacrilato, poli(acrilamida, poli(ácido metacrílico anhídrido) y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En otros casos, el material hidrófobo se selecciona de materiales tales como hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los anteriores. De estos materiales, polímeros acrílicos, por ejemplo, Eudragit® RSPO, se prefieren los éteres de celulosa, por ejemplo, hidroxialquilcelulosa y carboxialquilcelulosas.

15 Los materiales hidrófobos preferidos son insolubles en agua con más o menos tendencias hidrófilos y/o hidrofóbicas pronunciado. Preferentemente, los materiales hidrófobos tienen un punto de fusión de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 200 °C, preferentemente de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 90 °C. Específicamente, el material hidrófobo puede comprender ceras naturales o sintéticas, alcoholes grasos (tales como laurílico, miristílico, estearílico, cetílico o preferentemente alcohol cetosteárico), ácidos grasos, incluyendo ésteres de ácidos grasos, glicéridos de ácidos grasos (mono, di y triglicéridos), grasas hidrogenadas, hidrocarburos, ceras normales, ácido esteárico, alcohol estearílico y materiales hidrófobos e hidrófilos que tienen estructuras principales de hidrocarburos. Las ceras adecuadas son ceras como se definen en Fette, Seifen, Anstrichmittel 76, 135 (1974) e incluyen, por ejemplo, cera de abeja, glycowax, cera de ricino y cera de carnauba.

25 Los materiales hidrófobos adecuados incluyen hidrocarburos de cadena larga (C₈-C₅₀, especialmente C₁₂-C₄₀), sustituidos o no sustituidos, tales como ácidos grasos, alcoholes grasos, ésteres de glicerilo de ácidos grasos, aceites minerales y vegetales, y ceras naturales y sintéticas. Se prefieren los hidrocarburos que tienen un punto de fusión de entre 25 °C y 90 °C. De los materiales de hidrocarburos de cadena larga, los alcoholes grasos (alifáticos) se prefieren en determinadas formulaciones. La forma de dosificación oral puede contener hasta 60 % de al menos un hidrocarburo de cadena larga.

35 Una combinación de dos o más materiales hidrófobos se incluye en las formulaciones de matriz. Si se incluye un material hidrófobo adicional, se selecciona, preferentemente, de ceras naturales y sintéticas, ácidos grasos, alcoholes grasos y mezclas de los mismos. Los ejemplos incluyen cera de abeja, cera de carnauba, ácido esteárico y alcohol estearílico.

40 Una matriz adecuada particular comprende al menos una celulosa de hidroalquilo soluble en agua, al menos un alcohol alifático C₁₂-C₃₆, preferentemente C₁₄-C₂₂ y, opcionalmente, al menos un polialquilenglicol. La al menos una celulosa de hidroalquilo es preferentemente una hidroxil (C₁ a C₆) alquil celulosa, tal como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, especialmente hidroxietilcelulosa. La cantidad de la al menos una hidroxialquilecelulosa en la presente forma de dosificación oral se determinará, entre otros, mediante la velocidad precisa de la liberación de API exigida. El al menos un alcohol alifático puede ser, por ejemplo, alcohol laurílico, alcohol miristílico o alcohol estearílico. En formas de dosificación oral particularmente preferidas, sin embargo, el al menos un alcohol alifático es alcohol cetílico o alcohol cetosteárico. La cantidad de al menos un alcohol alifático en la presente forma de dosificación oral se determinará, como anteriormente, mediante la velocidad precisa de la liberación de opioide exigida. También dependerá de si se encuentra o no al menos un polialquilenglicol en la forma de dosificación oral. En ausencia de la menos un polialquilenglicol, la forma de dosificación oral contiene preferentemente entre 20 % y 50 % (en peso) del al menos un alcohol alifático. Cuando se encuentra al menos un polialquilenglicol se encuentra en la forma de dosificación oral, entonces el peso combinado del al menos un alcohol alifático y el al menos un polialquilenglicol preferentemente constituye entre 20 % y 50 % (en peso) de la dosificación total.

55 En una realización, la relación de, por ejemplo, la al menos una hidroxialquilcelulosa o resina acrílica con respecto al al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol determina, con respecto a (p/p) de la al menos una hidroxialquilcelulosa con respecto al al menos un alcohol alifático/polialquilenglicol de entre 1:2 y 1:4 se prefiere, donde se prefiere particularmente una relación de entre 1:3 y 1:4.

60 La forma de dosificación oral puede contener al menos un polialquilenglicol. La cantidad del al menos un polialquilenglicol en la forma de dosificación oral puede ser hasta 60 %. El al menos un polialquilenglicol puede ser, por ejemplo, polipropilenglicol o polietilenglicol, el cual se prefiere. Se prefiere que la cantidad de peso molecular promedio del al menos un polialquilenglicol se encuentre entre 1.000 y 15.000 especialmente entre 1.500 y 12.000.

65 La matriz de liberación sostenida puede comprender óxido de polietileno. El óxido de polietileno puede comprender de aproximadamente 40 % a aproximadamente 95 % de la forma de dosificación. El óxido de polietileno puede comprender de aproximadamente 50 % a aproximadamente 95 % de la forma de dosificación. El óxido de polietileno puede comprender de aproximadamente 55 % a aproximadamente 90 % de la forma de dosificación. El óxido de polietileno puede comprender de aproximadamente 60 % a aproximadamente 90 % de la forma de dosificación.

Otra matriz de liberación sostenida adecuada comprenderá un alquilcelulosa (especialmente etilcelulosa), un alcohol alifático C₁₂ a C₃₆ y, opcionalmente, un polialquilenglicol.

- 5 En otra forma de dosificación, la matriz incluye una combinación farmacéuticamente aceptable de al menos dos materiales hidrófobos.

Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica.

Particulados de matriz

15 Con el fin de facilitar la preparación de una forma de dosificación oral de liberación sostenida sólida, puede hacerse cualquier método de preparación de una formulación de matriz conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la incorporación en la matriz puede ser eficaz, por ejemplo, mediante (a) la formación de gránulos que comprenden al menos una hidroxialquilcelulosa soluble en agua y un opioide preparado de acuerdo con la presente invención; (b) la mezcla de los gránulos que contienen hidroxialquilcelulosa con al menos un alcohol alifático C₁₂-C₃₆ y (c) opcionalmente, la compresión y el moldeo de los gránulos. Preferentemente, los gránulos se forman mediante granulación húmeda de los gránulos de hidroxialquilcelulosa con agua.

20 En aun otra alternativa, un agente de esferonización, junto con el activo, puede ser esferonizado para formar esferoides. La celulosa microcristalina es un agente de esferonización preferido. Una celulosa microcristalina adecuada es, por ejemplo, el material vendido como Avicel PH 101 (marca comercial, FMC Corporation). En dichos casos, además del ingrediente activo y agente de esferonización, los esferoides también pueden contener un aglutinante. Los aglutinantes adecuados, tales como polímeros solubles en agua de baja viscosidad, serán conocidos ampliamente por los expertos en la técnica farmacéutica. Sin embargo, se prefiere la hidroxialquilcelulosa inferior soluble en agua, tal como hidroxipropilcelulosa. Adicionalmente (o alternativamente) 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 dichos casos, el recubrimiento de liberación sostenida generalmente incluirá un material hidrófobo tal como (a) una cera, ya sea solo o en una mezcla con un alcohol graso; o (b) laca o zeína.

Matriz de extrusión por fusión

35 Las matrices de liberación sostenida también pueden prepararse mediante las técnicas de granulación por fusión o extrusión por fusión. En general, las técnicas de granulación por fusión implican la fusión de un material hidrófobo normalmente sólido, por ejemplo, una cera y la incorporación de un fármaco en polvo en este. Para obtener una forma de dosificación de liberación sostenida, puede ser necesario incorporar una sustancia hidrofóbica adicional, por ejemplo, etilcelulosa o un polímero acrílico insoluble en agua, en el material hidrófobo de cera fundido. Los ejemplos de formulaciones de liberación sostenida preparadas mediante las técnicas de granulación por fusión se encuentran en la patente estadounidense n.º 4.861.598.

45 El material hidrófobo adicional puede comprender una o más sustancias termoplásticas similar a la cera insoluble en agua posiblemente mezclada con una o más sustancias termoplásticas similar a la cera que son menos hidrofóbicas que la una o más sustancias similares a la cera insoluble en agua mencionadas. Con el fin de lograr una liberación constante, las sustancias similares a la cera individuales en la formulación deben ser sustancialmente no degradable e insoluble en los fluidos gastrointestinales durante las fases de liberación iniciales. Las sustancias similares a la cera insolubles en agua útiles pueden ser las que tienen una solubilidad en agua que es menor que aproximadamente 1:5000 (p/p). Para los fines de la presente descripción, una sustancia similar a la cera se define como cualquier material que es normalmente sólido a temperatura ambiente y tiene un punto de fusión de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C.

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

60 Además de los ingredientes anteriores, una matriz de liberación sostenida que incorpora los microparticulados extrudidos por fusión también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, auxiliares de granulación, colorantes, saborizantes y deslizantes que son convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades hasta aproximadamente 50 % del particulado si se desea.

65 Se describen ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar para formular formas de dosificación oral en Handbook of Pharmaceutical Excipients, Asociación farmacéutica americana (1986).

Multiparticulados de extrusión por fusión

5 La preparación de una matriz extruida por fusión adecuada puede, por ejemplo, incluir las etapas de mezcla del API junto con al menos un material hidrófobo y, preferentemente, el material hidrófobo adicional para obtener una mezcla homogénea. La mezcla homogénea se calienta, luego, hasta una temperatura suficiente para al menos ablandar la mezcla lo suficiente para extruirla. La mezcla homogénea resultante se extrude luego para formar hebras. El extrudido se enfría preferentemente y se corta en multiparticulados mediante cualquier medio conocido en la técnica. Las hebras se enfrían y se cortan en multiparticulados. Los multiparticulados se dividen luego en dosis unitarias. Los extrudidos tienen, preferentemente, un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm y proporciona liberación sostenida de la API durante un período de tiempo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 horas.

15 Un proceso opcional para la preparación de las extrusiones por fusión incluye directamente la medición en un extrusor de un material hidrófobo, el API opioide y un aglutinante opcional; calentar la mezcla homogénea; extrudir la mezcla homogénea para, de esta manera, formar hebras; enfriar las hebras que contienen la mezcla homogénea; cortar las hebras en partículas que tienen un tamaño de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 12 mm; y dividir dichas partículas en dosis unitarias. De esta manera, se realiza un procedimiento de fabricación relativamente continuo.

20 El diámetro de apertura o el puerto de salida del extrusor puede también se ajusta para variar el espesor de las hebras extruidas. Adicionalmente, la parte de salida del extrusor no necesita ser redonda; puede ser alargada o rectangular. Las hebras que salen pueden reducirse a partículas que utilizan un cortador de alambres caliente o guillotina.

25 El sistema de multiparticulados extrudido por fusión puede estar, por ejemplo, en forma de gránulos, esferoides o píldoras que dependen del orificio de salida del extrusor. Para los fines de la presente descripción, los términos "multiparticulado o multiparticulados extrudidos por fusión", "sistema o sistemas de multiparticulados extrudidos por fusión" y "partículas extrudidas por fusión" harán referencia a una pluralidad de unidades, preferentemente dentro de un intervalo de tamaño y/o formas similares y que contienen uno o más agentes activos y uno o más excipientes, que incluyen, preferentemente, un material hidrófobo como se describe en la presente. En este sentido, los multiparticulados extrudidos por fusión se encontrarán en un intervalo de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 12 mm de longitud y tendrán un diámetro de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mm. Además, también se entenderá que los multiparticulados extrudidos por fusión pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaño. Alternativamente, el extrudido puede simplemente ser cortado en longitudes deseadas y dividido en dosis unitarias de agente terapéuticamente activo sin la necesidad de una etapa de esferonización.

35 Las formas de dosificación oral se preparan para incluir una cantidad eficaz de multiparticulados extrudidos por fusión dentro de una cápsula. Por ejemplo, una pluralidad de los multiparticulados extrudidos por fusión pueden colocarse en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación sostenida eficaz cuando se ingiere y entra en contacto con el fluido gástrico.

40 Una cantidad adecuada de extrudido de multiparticulado puede comprimirse en un comprimido oral mediante el uso de un equipo de formación de comprimidos convencional utilizando técnicas estándar. También se describen técnicas y composiciones para realizar comprimidos (mediante compresión y moldeo), cápsulas (de gelatina dura y blanda) y píldoras en Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980).

45 El extrudido puede moldearse en comprimidos como se establece en la patente estadounidense n.º 4.957.681 (Klimesch, et. ál.), descrita en más detalle anteriormente.

50 Opcionalmente, los sistemas o comprimidos de multiparticulado extrudido por fusión de liberación sostenida pueden recubrirse, o puede recubrirse adicionalmente la cápsula de gelatina que contiene los multiparticulados con un recubrimiento de liberación sostenida, tal como los recubrimientos de liberación sostenida descritos anteriormente. Dichos recubrimientos incluyen, preferentemente, una cantidad suficiente de material hidrófobo para obtener un nivel de aumento de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 por ciento, aunque el recubrimiento puede ser mayor dependiendo de la velocidad de liberación deseada, entre otros.

55 Las formas de dosificación unitarias extruidas por fusión pueden incluir adicionalmente combinaciones de partículas extruidas por fusión antes de encapsularse. Adicionalmente, las formas de dosificación unitarias también pueden incluir una cantidad de un agente de liberación inmediata para una liberación rápida. El agente de liberación inmediata puede ser incorporado, por ejemplo, como granulados individuales dentro de una cápsula de gelatina, o pueden recubrir la superficie de los multiparticulados después de la preparación de las formas de dosificación (por ejemplo, recubrimiento de liberación sostenida o con base en una matriz). Las formas de dosificación unitarias también pueden contener una combinación de esferas y multiparticulados de matriz de liberación sostenida para lograr un efecto deseado.

65

Las formulaciones de liberación sostenida liberan lentamente el o los activos, por ejemplo, cuando se ingieren y se exponen a fluidos gástricos, y luego a fluidos intestinales. El perfil de liberación sostenida de las formulaciones extruidas por fusión puede alterarse, por ejemplo, mediante la variación de la cantidad de retardante, es decir, material hidrófobo, mediante la variación de la cantidad de plastificante con respecto al material hidrófobo, mediante la inclusión de ingredientes o excipientes adicionales, mediante la alteración del método de fabricación, etc.

En otros casos, el material extrudido por fusión se prepara sin la inclusión del API, que puede añadirse después del extrudido. Dichas formulaciones típicamente presentarán los agentes mezclados junto con el material de matriz extrudido y luego la mezcla se moldeará en una tableta con el fin de proporcionar una formulación de liberación lenta.

Recubrimientos

Las formas de dosificación pueden estar, opcionalmente, recubiertas con uno o más materiales adecuados para la regulación de la liberación o para la protección de la formulación. Los recubrimientos pueden proporcionarse para permitir, ya sea la liberación dependiente del pH o 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 intestino delgado, de tal forma que se proporciona un perfil de absorción que es capaz de proporcionar al menos aproximadamente ocho horas y preferentemente aproximadamente doce horas a hasta aproximadamente veinticuatro horas del efecto terapéutico (tal como analgesia) en un paciente. Cuando se desea un recubrimiento independiente del pH, el recubrimiento se diseña para lograr una liberación óptima sin importar los 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.

Las formulaciones que utilizan los recubrimientos dependientes del pH para obtener las formulaciones también pueden ejercer un efecto de acción de repetición mediante la cual un fármaco no protegido recubre el recubrimiento entérico y se libera en el estómago, mientras que el resto, protegido por el recubrimiento entérico, se libera adicionalmente en el tracto gastrointestinal. Pueden usarse recubrimientos dependientes del pH e incluyen lacas, acetato ftalato de celulosa (CAP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros de éster de ácido metacrílico, zeína.

El sustrato (por ejemplo, esfera de núcleo de comprimido, partícula de matriz) que contiene el API puede recubrirse con un material hidrófobo seleccionado de (i) una alquilcelulosa; (ii) un polímero acrílico; o (iii) mezclas de los mismos. El recubrimiento puede aplicarse en forma de una solución o dispersión orgánica o acuosa. El recubrimiento puede aplicarse para obtener un aumento de peso de aproximadamente 2 a aproximadamente 25 % del sustrato con el fin de obtener un perfil de liberación sostenida deseada. Los recubrimientos derivados de las dispersiones acuosas se describen, por ejemplo, en detalle en la patente estadounidense n.º 5.273.760 y 5.286.493.

Otros ejemplos de formulaciones y recubrimientos de liberación sostenida que pueden utilizarse incluyen las descritas en la patente estadounidense n.º 5.324.351; 5.356.467 y 5.472.712.

Polímeros de alquilcelulosa

Los materiales y polímeros celulósicos, que incluyen alquilcelulosas, proporcionan materiales hidrófobos ampliamente adecuados para el recubrimiento de las esferas descritas en el presente documento. Simplemente a modo de ejemplo, un polímero alquilcelulósico preferido es etilcelulosa, aunque el experto en la técnica apreciará que otros polímeros de celulosa y/o alquilcelulosa pueden emplearse fácilmente, de forma individual o en combinación, como la totalidad o parte de un recubrimiento hidrófobo.

Polímeros acrílicos

El material hidrófobo que comprende el recubrimiento de liberación sostenida puede ser 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 de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido metacrílico anhídrido) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

El polímero acrílico puede estar comprendido por uno o más copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio son ampliamente conocidos en la técnica y se describen en NF XVII como copolímeros de acrílico completamente polimerizados y ésteres de ácido metacrílico con un contenido bajo de grupos de amonio cuaternario.

Con el fin de obtener un perfil de disolución deseable, puede ser necesario incorporar dos o más copolímeros de metacrilato de amonio que tienen propiedades físicas diferentes, tales como las relaciones molares diferentes de los grupos de amonio cuaternarios con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutrales.

Determinados polímeros del tipo éster de ácido metacrílico son útiles para la preparación de recubrimientos dependientes del pH que pueden usarse. Por ejemplo, existe una familia de copolímeros sintetizado a partir de metacrilato de dietilaminoetilo y otros ésteres metacrílicos neutrales, también conocidos como copolímeros de ácido metacrílico o metacrilatos poliméricos, comercialmente disponibles como Eudragit® de Evonik. Existen varios tipos diferentes de Eudragit®. Por ejemplo, Eudragit® E es un ejemplo de un copolímero de ácido metacrílico que se hincha y se disuelve en un medio ácido. Eudragit® L es un copolímero de ácido metacrílico que no se hincha a aproximadamente pH <5,7 y es soluble a aproximadamente pH >6. Eudragit® S no se hincha a aproximadamente pH <6,5 y es soluble a aproximadamente pH >7. Eudragit® RL y Eudragit® RS se hincha en agua y la cantidad de agua absorbida por estos polímeros es dependiente del pH, sin embargo, las formas dosificadas recubiertas con Eudragit® RL y RS son independientes del pH.

El recubrimiento acrílico puede comprender una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponibles de Evonik con los nombres comerciales Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílico y metacrílico con un contenido bajo de grupos de amonio cuaternario, la relación molar de grupos de amonio con respecto a los ésteres met(acrílicos) neutrales restantes es 1:20 en Eudragit® RL30D y 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular promedio es aproximadamente 150.000. Las designaciones del código RL (alta permeabilidad) y RS (permeabilidad baja) hace referencia a las propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los recubrimientos formados a partir de estas se hinchan y son permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Las dispersiones de Eudragit® RL/RS pueden mezclarse juntas en cualquier relación deseada con el fin de obtener, en última instancia, una formulación de liberación sostenida que tiene un perfil de disolución deseable. Las formulaciones de liberación sostenidas deseadas pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de un recubrimiento retardante de Eudragit® RL al 100 %, Eudragit® RL al 50 % y Eudragit® RS al 50 % y Eudragit® RL al 10 % y Eudragit® RS al 90 %. Otros polímeros acrílicos también pueden usarse, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

Plastificantes

Donde el recubrimiento comprende una dispersión acuosa de un material hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa del material hidrófobo mejorará adicionalmente las propiedades físicas del recubrimiento de liberación sostenida. Por ejemplo, dado que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles en condiciones de recubrimiento normales, es preferible incorporar un plastificante en un recubrimiento de etilcelulosa que contiene un recubrimiento de liberación sostenida antes de utilizarlo como material de recubrimiento. En general, la cantidad de plastificante incluido en una solución de recubrimiento se basa en la concentración del formador de película, por ejemplo, más frecuentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 por ciento del formador de película. La concentración del plastificante, sin embargo, puede determinarse, de forma adecuada, solamente después de experimentación cuidadosa con la solución de recubrimiento particular y método de aplicación.

Los ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en aguas tales como sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, aunque es posible que puedan utilizarse otros plastificantes insolubles en agua (tal como monoglicéridos acetilados, ésteres de ftalato, aceite de ricino). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de celulosa etilo.

Los ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos incluyen ésteres de ácido cítrico tal como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que mostraron ser adecuados para el potenciamiento de la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca Eudragit® RL/RS incluyen polietilenglicol, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferido para las dispersiones acuosas de celulosa etilo de la presente invención.

Se descubrió adicionalmente que la adición de una cantidad pequeña de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a adherirse durante el proceso y actúa como un agente de pulido.

Formas de dosificación osmótica de liberación sostenida

Las formas de dosificación de liberación sostenida d también pueden prepararse como formas de dosificación osmóticas. Las formas de dosificación osmóticas incluyen preferentemente un núcleo bicapa que comprende una capa de fármaco (por ejemplo, que contiene oximorfona o una sal o solvato de la misma como se describe anteriormente) y una capa de administración o empuje, en donde el núcleo bicapa está rodeado por una pared semipermeable y tiene, opcionalmente, al menos un pasaje dispuesto en él.

La expresión "pasaje", tal como se utiliza para los fines de la presente descripción, incluye una abertura, orificio,

diámetro interior, poro, elemento poroso a través del cual puede bombearse, esparcirse o migrar un API (por ejemplo, clorhidrato de oximorfona) a través de una fibra, tubo capilar, capa porosa, inserto poroso, miembro microporoso o composición porosa. El pasaje también puede incluir un compuesto que erosiona o es lixiviado de la pared en el entorno fluido de uso para producir al menos un pasaje. Los compuestos representativos para formar un pasaje incluyen ácido poli(glicólico) o ácido poli(láctico) erosionable en la pared; un filamento gelatinoso; un poli(vinilalcohol) extraíble con agua; compuestos lixiviables tales como polisacáridos, ácido, sales u óxidos que forman poros extraíbles con fluido. Un pasaje puede formarse mediante lixiviación de un compuesto de la pared, tal como sorbitol, sacarosa, lactosa, maltosa o fructosa, para formar un pasaje de poro dimensional de liberación sostenida. La forma de dosificación puede ser fabricada con uno o más pasajes en una relación de separación en una o más superficies de la forma de dosificación. Un pasaje y un equipo para la formación de pasajes se describen en las patentes estadounidenses n.º 3.845.770; 3.916.899; 4.063.064 y 4.088.864. Los pasajes que comprenden dimensiones de liberación sostenida, con un tamaño, forma y acondicionamiento de un poro de liberación formados mediante lixiviación acuosa para proporcionar un poro de liberación con una velocidad de liberación sostenida, como se describe en las patentes estadounidenses n.º 4.200.098 y 4.285.987.

La capa de fármaco también puede comprender al menos un hidrogel de polímero. El hidrogel de polímero puede tener un peso molecular promedio de entre aproximadamente 500 y aproximadamente 6.000.000. Los ejemplos de hidrogel de polímero incluyen un polímero de maltodextrina que comprende la fórmula $(C_6H_{12}O_5)_nH_2O$, donde n es 3 a 7500 y el polímero de maltodextrina comprende un peso molecular promedio en número de 500 a 1.250.000; un poli(óxido alquileo) representado por, por ejemplo, un poli(óxido etileno) y un poli(óxido propileno) que tiene un peso molecular promedio en peso de 50.000 a 750.000 y más específicamente representado mediante un poli(óxido etileno) de al menos uno de los pesos moleculares promedio en peso 100.000, 200.000, 300.000 o 400.000; un carboxialquilcelulosa álcali, donde el álcali es sodio o potasio, el álcali es metilo, etilo, propilo o butilo de 10.000 a 175.000 de peso molecular promedio en peso; y un copolímero de ácido acrílico de etileno, que incluye el ácido metacrílico y etacrílico de peso molecular promedio en número de 10.000 a 500.000.

La capa de administración o empuje puede comprender un osmopolímero. Los ejemplos del osmopolímero incluyen un miembro seleccionado del grupo que consiste en un óxido de polialquileo y una carboxialquilcelulosa. El óxido polialquileo posee un peso molecular promedio en peso de 1.000.000 a 10.000.000. El óxido polialquileo puede ser un miembro seleccionado del grupo que consiste en óxido de polimetileno, óxido de polietileno, óxido de polipropileno, óxido de polietileno que tiene un peso molecular promedio de 1.000.000, óxido de polietileno que comprende un peso molecular promedio de 5.000.000, un óxido de polietileno que comprende un peso molecular promedio de 7.000.000, óxido de polimetileno reticulado que tiene un peso molecular promedio de 1.000.000 y óxido de polipropileno con un peso molecular promedio de 1.200.000. La carboxialquilcelulosa de osmopolímero típica comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en carboxialquilcelulosa alcalina, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de potasio, carboxietilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de litio, carboxietilcelulosa de sodio, carboxialquilhidroxialquilcelulosa, carboximetilhidroxietilcelulosa, carboxietilhidroxietilcelulosa y carboximetilhidroxipropilcelulosa. Los osmopolímeros utilizados para la capa de desplazamiento presentan un gradiente de presión osmótica a través de la pared semipermeable. Los osmopolímeros impregnan fluido en la forma de dosificación, inflamándose y expandiéndose así como un hidrogel osmótico (también conocido como osmogel), por el cual empujan el ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, clorhidrato de oximorfona) de la forma de dosificación osmótica.

El motor osmótico también puede incluir uno o más compuestos osmóticamente eficaces también conocidos como osmoagentes y como solutos osmóticamente eficaces. Impregnan un fluido del entorno, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, en la forma de dosificación y contribuyen con las cinéticas de suministro de la capa de desplazamiento. Los ejemplos de compuestos activos osmóticamente comprenden un miembro seleccionado del grupo que consiste en sales osmóticas y carbohidratos osmóticos. Los ejemplos de osmoagentes específicos incluyen, entre otros, cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio, fosfato de litio, cloruro de litio, fosfato de sodio, sulfato de potasio, sulfato de sodio, fosfato de potasio, glucosa, fructosa y maltosa.

El motor osmótico puede opcionalmente incluir una hidroxipropilalquilcelulosa que posee un peso molecular promedio en número de 9000 a 450.000. La hidroxipropilalquilcelulosa se representa mediante un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropil isopropil celulosa, hidroxipropilbutilcelulosa y hidroxipropilpentilcelulosa.

El motor osmótico puede comprender adicionalmente un colorante o tinta no tóxica. Los ejemplos de colorantes o tintas incluyen tinta azul FD&C n.º 1, tinta roja FD&C n.º 4, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio, negro de carbón e índigo de Food and Drug Administration Colorant (FD&C).

El motor osmótico también puede comprender adicionalmente un antioxidante para inhibir la oxidación de los ingredientes. Algunos ejemplos de antioxidantes incluyen un miembro seleccionado del grupo que consiste en ácido ascórbico, palmitato ascorbilo, hidroxianisol butilado, una mezcla de 2 y 3 terc-butil-4-hidroxianisol, hidroxitolueno butilado, isoascorbato de sodio, ácido dihidroguarético, sorbato de potasio, bisulfato de sodio, metabisulfato de sodio, ácido sórbico, ascorbato de potasio, vitamina E, 4-cloro-2,6-di-terc butilfenol, alfatocoferol y propilgalato.

En determinadas alternativas, la forma de dosificación comprende un núcleo homogéneo que comprende un ingrediente farmacéutico activo (por ejemplo, clorhidrato de oximorfona), un polímero farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, óxido de polietileno), opcionalmente un desintegrante (por ejemplo, polivinilpirrolidona), opcionalmente un potenciador de absorción (por ejemplo, un ácido graso, un tensioactivo, un agente quelante, una sal biliar). El núcleo homogéneo está rodeado por una pared semipermeable que tiene un pasaje (como se definió anteriormente) para la liberación del API opioide.

En determinados casos, la pared semipermeable comprende un miembro seleccionado del grupo que consiste en un polímero de éster de celulosa, un polímero de éter de celulosa y un polímero de éster-éter de celulosa. Los polímeros de la pared representativos comprenden un miembro seleccionado del grupo que consiste en acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, alquencilatos de mono, di y tricelulosa, y alquilatos de mono, di y tricelulosa. La poli(celulosa) comprende un peso molecular promedio en número de 20.000 a 7.500.000.

Los polímeros semipermeables adicionales comprenden acetato de acetaldehído dimetilcelulosa, etilcarbamato de acetato de celulosa, metilcarbamato de acetato de celulosa, diacetato de celulosa, propilcarbamato, dietilaminoacetato de acetato de celulosa; poliamida semipermeable; poliuretano semipermeable; poliestireno sulfonado semipermeable; polímero reticulado semipermeable formado mediante la coprecipitación de un polianión y un policatión como se describe las patentes estadounidenses n.º 3.173.876; 3.276.586; 3.541.005; 3.541.006 y 3.546.876; polímeros semipermeables como se describen por Loeb y Sourirajan en la patente estadounidense n.º 3.133.132; poliestireno reticulado semipermeable; poli(sulfonato de estireno de sodio) reticulado semipermeable; poli(cloruro de vinilbenciltrimetil de amonio) reticulado semipermeable; y polímeros semipermeables que posee una permeabilidad de fluido de $2,5 \times 10^{-8}$ a $2,5 \times 10^{-2}$ (cm²/hr atm) expresada por atmósfera de diferencia de presión hidrostática u osmótica a través de la pared semipermeable. Otros polímeros se conocen en la técnica en la patente de estadounidense n.º 3.845.770; 3.916.899 y 4.160.020; y en Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. y W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio.

Preferentemente la pared semipermeable no es tóxica, inerte y mantiene su integridad física y química durante la vida de dispensación del fármaco. En determinados casos, la forma de dosificación comprende un aglutinante. Un ejemplo de un aglutinante incluye un polímero de vinilo terapéuticamente aceptable que tiene un peso molecular promedio en viscosidad de 5.000 a 350.000, representado por un miembro seleccionado del grupo que consiste en copolímeros de poli-n-vinilamida, poli-n-vinilacetamida, poli(vinil pirrolidona), también conocido como poli-n-vinilpirrolidona, poli-n-vinilcaprolactona, poli-n-vinil-5-metil-2-pirrolidona y poli-n-vinil-pirrolidona con un miembro seleccionado del grupo que consiste en acetato de vinilo, alcohol de vinilo, 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 con un peso molecular promedio de 9200 a 250.000.

La forma de dosificación puede comprender un lubricante, que puede usarse durante la fabricación de la forma de dosificación para evitar la adherencia a la pared del troquel o las superficies del punzón. Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de sodio, ácido esteárico, estearato de calcio, oleato de magnesio, ácido oleico, oleato de potasio, ácido caprílico, fumarato de estearilo de sodio y palmitato de magnesio.

Supositorios

Las formulaciones de liberación sostenida pueden formularse como un supositorio farmacéutico para la administración rectal que comprende una base de supositorio adecuada y una composición opioide farmacéutica. La preparación de las formulaciones de supositorio de liberación sostenida se describe en, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.215.758.

Antes de la absorción, el fármaco debe encontrarse en la solución. En el caso de los supositorios, la solución debe estar precedida por la disolución de la base de supositorio o la fusión de la base y la partición posterior del fármaco de la base de supositorio en el fluido rectal. La absorción del fármaco en el interior del cuerpo puede alterarse mediante la base de supositorio. Por lo tanto, la base de supositorio particular a ser utilizada en conjunto con un fármaco particular debe elegirse mediante consideración de las propiedades físicas del fármaco. Por ejemplo, los fármacos solubles en lípidos no se romperán fácilmente en el fluido rectal, sino que los fármacos solo apenas solubles en la base lipídica se romperán fácilmente en el fluido rectal.

Entre los diferentes factores que afectan el tiempo de disolución (o velocidad de liberación) de los fármacos se encuentran el área de superficie de la sustancia farmacológica presentada en el medio disolvente de disolución, el pH de la solución, la solubilidad de la sustancia en el medio disolvente de disolución específico y las fuerzas motrices de la concentración de saturación de los materiales disueltos en el medio disolvente. En general, los factores que afectan la absorción de los fármacos de los supositorios administrados de forma rectal incluyen los vehículos supositorios, pH del sitio de absorción, pKa del fármaco, grado de ionización y solubilidad del lípido.

La base del supositorio elegida debe ser compatible con el activo. Adicionalmente, la base del supositorio es preferentemente no tóxica y no irritante para las membranas mucosas, se fusiona o disuelve en los fluidos rectales y

es estable durante el almacenamiento.

En determinados supositorios para tanto fármacos solubles en agua como no solubles en agua, la base de supositorio comprende una cera de ácido graso seleccionada del grupo que consiste en mono di y triglicéridos de ácidos grasos saturados naturales la longitud de cadena C₁₂ a C₁₈.

En la preparación de supositorios pueden usarse otros excipientes. Por ejemplo, una cera puede utilizarse para formar la forma adecuada para la administración mediante la vía rectal. Este sistema también puede utilizarse sin cera, pero con la adición del diluyente en una cápsula de gelatina para tanto la administración oral como rectal.

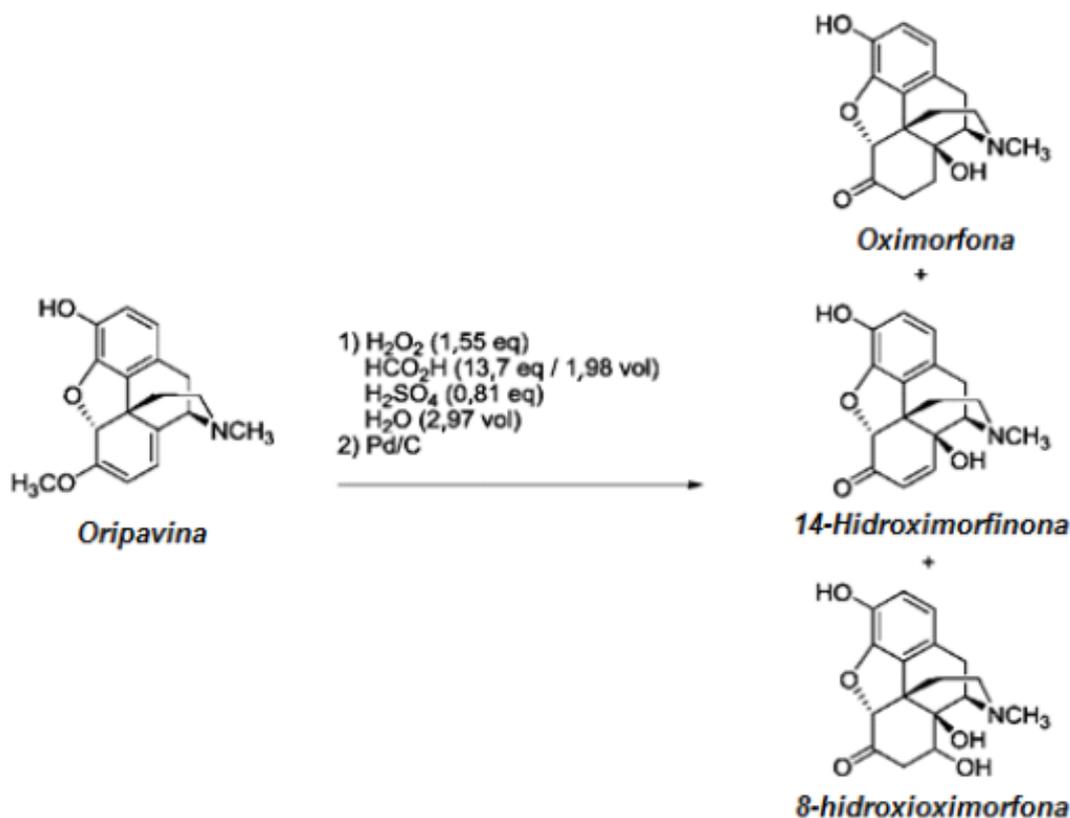
Los ejemplos de mono, di y triglicéridos comercialmente disponibles incluyen ácidos grasos naturales saturados de la cadena del átomo de carbono 12-18 vendidos con el nombre comercial Novata™ (tipos AB, AB, B,BC, BD, BBC, E, BCF, C, D and 299), fabricados por Henkel y Witepsol™ (tipos H5, H12, H15, H175,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

Otras bases de supositorio farmacéuticamente aceptables pueden ser sustituidas en su totalidad o en parte por los mono, di y triglicéridos mencionados anteriormente. La cantidad de base en el supositorio se determina mediante el tamaño (es decir, el peso actual) de la forma de dosificación, la cantidad de base (por ejemplo, alginato) y fármaco utilizada. En general, la cantidad de base de supositorio es de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 90 por ciento del peso total del supositorio. Preferentemente, la cantidad de base de supositorio es de aproximadamente 65 por ciento a aproximadamente 80 por ciento del peso total del supositorio.

Se pretende que los siguientes ejemplos ilustren, pero no limiten de ninguna forma, la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1: Preparación de oximorfona de acuerdo con el Ejemplo 2 del documento WO 2008/130553

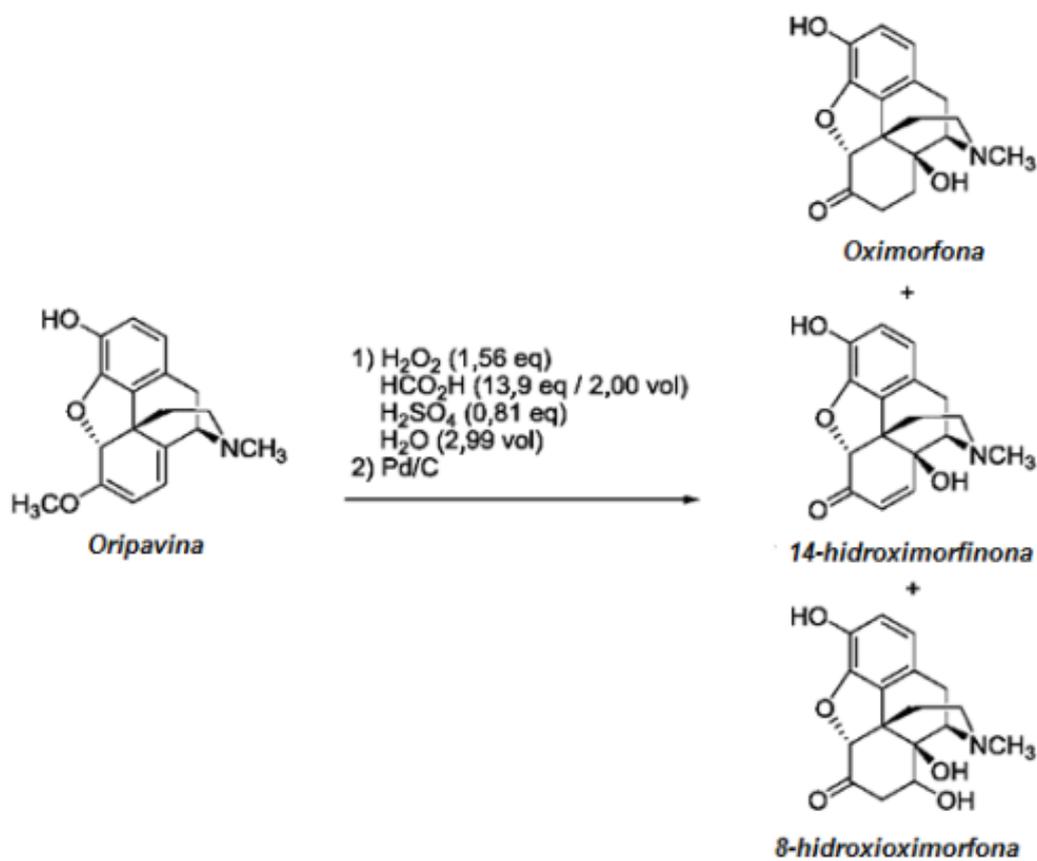


El Ejemplo 2 del documento WO 2008/130553 se repitió de la siguiente manera.

1. En un recipiente de reacción de 100 ml equipado con una sonda de temperatura, un agitador suspendido y un condensador de reflujo, se cargó oripavina (3,03 g, 10,2 mmol) como una suspensión en agua desionizada (9 ml).

2. La mezcla de reacción se agitó a 300 rpm, mientras se mantuvo a una temperatura interna de 20 °C.

3. Se añadió ácido fórmico (88 %, 6 ml, 139,9 mmol) a la mezcla de reacción. Después de la adición, los sólidos se disolvieron fácilmente en la solución. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30 °C.
- 5 4. Después de que la temperatura de la solución se enfrió hasta 20 °C, se añadieron peróxido de hidrógeno al 35 % (1,06 ml, 15,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,45 ml, 8,15 mmol).
- 10 5. La reacción se agitó (300 rpm) a 20 °C durante 16 horas, hasta que aproximadamente 95 % de oripavina fue consumida de acuerdo con el análisis de HPLC descrito en el Ejemplo 11A.
6. Se cargaron 0,30 g de paladio sobre carbono al 5 % en la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos.
- 15 7. Se añadieron formiato de sodio (0,60 g, 8,82 mmol) y trietilamina (7,5 ml, 53,8 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó hasta 45 °C y se agitó a 45 °C durante 2 horas.
8. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó a 80 °C durante 8 horas adicionales.
- 20 9. Luego, la reacción se enfrió a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 8 horas. No se observó precipitación a esta temperatura.
10. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite.
- 25 11. El filtrado se basificó hasta un pH de aproximadamente 9,3 con hidróxido de amonio concentrado para precipitar una base libre de oximorfona.
12. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 30 13. La mezcla resultante se filtró entonces, se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó en un horno de vacío a 80 °C durante 16 horas para proporcionar 2,04 g de sólido.
14. El análisis del sólido mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A mostrado en una relación de área pico de HPLC de oximorfona:14-hidroximorfinona:8-hidroxioximorfona de 15.803.069:1.845:25.714. La base de oximorfona comprendió 96,03 % de la composición (en función del porcentaje de área de HPLC), la 14-hidroximorfinona comprendió 117 ppm de la composición (en función de porcentaje de área de HPLC) y la 8-hidroxioximorfona comprendió 1627 ppm de la composición (en función del porcentaje de área de HPLC). El cromatograma autoescalado y los resultados pico de este análisis se representan en la Figura 1.
- 35 14. El análisis del sólido mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A mostrado en una relación de área pico de HPLC de oximorfona:14-hidroximorfinona:8-hidroxioximorfona de 15.803.069:1.845:25.714. La base de oximorfona comprendió 96,03 % de la composición (en función del porcentaje de área de HPLC), la 14-hidroximorfinona comprendió 117 ppm de la composición (en función de porcentaje de área de HPLC) y la 8-hidroxioximorfona comprendió 1627 ppm de la composición (en función del porcentaje de área de HPLC). El cromatograma autoescalado y los resultados pico de este análisis se representan en la Figura 1.
- 40 Se utilizaron aproximadamente 14,5 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo (13,7 equivalentes molares de HCO₂H, 0,81 equivalentes molares de H₂SO₄). La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:17,2. No se observó precipitación hasta la etapa 11. Un exceso molar de ácido fórmico se presentó durante la hidrogenación.
- 45 **Ejemplo comparativo 2:** Preparación de una base libre de oximorfona de acuerdo con el Ejemplo 3 del documento WO 2008/130553



El Ejemplo 3 del documento WO 2008/130553 se repitió de la siguiente manera.

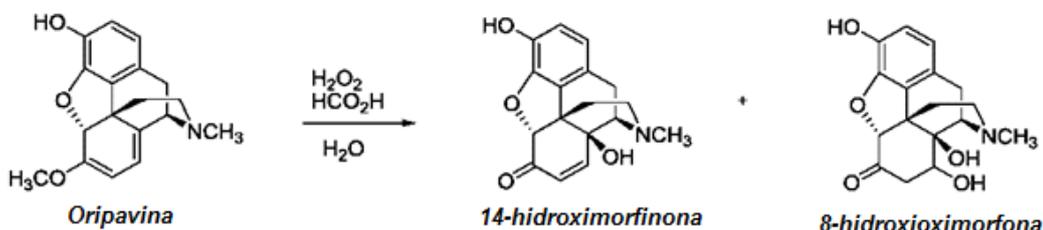
1. En un recipiente de reacción de 100 ml equipado con una sonda de temperatura, un agitador suspendido y un condensador de reflujo, se cargó oripavina (3,01 g, 10,1 mmol) como una suspensión en agua desionizada (9 ml).
2. La mezcla de reacción se agitó a 300 rpm, mientras se mantuvo a una temperatura interna de 20 °C.
3. Se añadió ácido fórmico (88 %, 6 ml, 139,9 mmol) a la reacción. Después de la adición, los sólidos se disolvieron fácilmente en la solución. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30 °C.
4. Después de que la temperatura de la solución se enfrió hasta 20 °C, se añadieron peróxido de hidrógeno al 35 % (1,06 ml, 15,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,45 ml, 8,15 mmol).
5. La reacción se agitó (300 rpm) a 20 °C durante 16 horas, hasta que la oripavina fue consumida de acuerdo con el análisis de HPLC del Ejemplo 11A.
6. Se cargaron 0,30 g de paladio sobre carbono al 5 % en la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos.
7. Se añadió trietilamina (8,8 ml, 63,1 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se calentó hasta 45 °C y se agitó a 45 °C durante 2 horas.
8. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó a 80 °C durante 8 horas adicionales.
9. Luego, la reacción se enfrió a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 8 horas. No se observó precipitación de sólidos a esta temperatura.
10. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de celite.
11. El filtrado se basificó hasta pH = 9,25 con hidróxido de amonio concentrado y la composición precipitada se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora.
12. Luego, la composición precipitada se filtró, se lavó con agua (3 x 15 ml) y se secó en un horno de vacío a 80 °C

durante 16 horas para proporcionar 1,33 g de precipitado.

13. El análisis del precipitado mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A mostrado en una relación de área pico de HPLC de oximorfona:14-hidroximorfina: 8-hidroxioximorfona de 13.906.304 : 2.146 : 46.937. En otras palabras, la base de oximorfona comprendió 94,94 % de la composición (en función del porcentaje de área de HPLC), la 14-hidroximorfina comprendió 154 ppm de la composición (en función de porcentaje de área de HPLC) y la 8-hidroxioximorfona comprendió 3377 ppm de la composición (en función del porcentaje de área de HPLC). El cromatograma autoescalado y los resultados pico de este análisis se representan en la Figura 2.

Se utilizaron aproximadamente 14,7 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:17,2. No se observó precipitación hasta la etapa 11. Se presentó Un exceso molar de ácido fórmico durante la hidrogenación.

Ejemplo comparativo 3: Preparación de 14-hidroximorfina a partir de oripavina sin ácido sulfúrico



1. La oripavina (99,99 g, 336 mmol) se cargó como una suspensión en agua desionizada (150 ml) en un recipiente encamisado de 500 ml.

2. La suspensión se agitó (250 rpm) a temperatura de reacción ambiente (aproximadamente 25 °C).

3. Se añadió ácido fórmico (100 ml, 2332 mmol, 88 %) a la mezcla en una parte. Los sólidos se disolvieron completamente después de la adición y se observó una reacción apenas exotérmica (aumento de temperatura hasta aproximadamente 34 °C). La solución entonces se dejó enfriar nuevamente hasta temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C).

4. Mientras que se mantuvo la temperatura a aproximadamente 25 °C, se añadió peróxido de hidrógeno (31,2 ml, 363 mmol, 35 %, M = 11,86) a la solución a una velocidad controlada de 1,56 ml/minuto (0,05 equivalente/minuto).

5. Después de que la adición se completó, la solución se dejó agitar 30 minutos adicionales a temperatura ambiente.

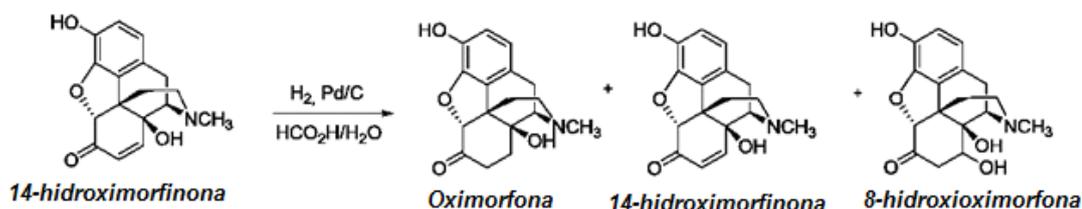
6. La solución se calentó luego hasta 48 °C y se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 3,5 horas y se muestreó mediante HPLC para determinar la finalización de la reacción.

7. Después de aproximadamente 3,5 horas de agitación a 48 °C, la solución se enfrió a 10 °C durante 35 minutos.

8. La solución se mantuvo a 10 °C durante aproximadamente 16 horas y se analizó mediante HPLC. Se observó que una muestra contenía 14-hidroximorfina al 97,04 % (en función del porcentaje de área de HPLC), oripavina 5200 ppm (en función del porcentaje de área de HPLC) y 8-hidroxioximorfona 10900 ppm (en función del porcentaje de área de HPLC).

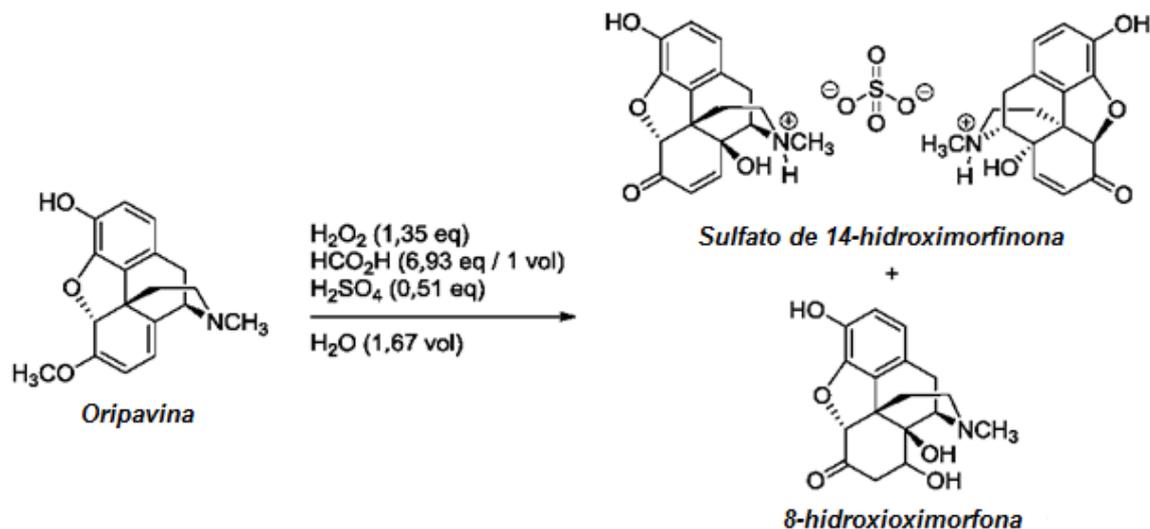
9. La solución se utilizó para hidrogenación posterior en el Ejemplo 4.

Ejemplo comparativo 4: Preparación de oximorfona a partir de 14-hidroximorfina



1. Se cargó paladio sobre carbono al 5 % (0,60 g) en un recipiente de reacción de alta presión de autoclave ZipperClave® de 1 L, seguido de la solución preparada en el Ejemplo 3.
2. Se añadieron agua desionizada (100 ml) y ácido fórmico (100 ml, 88 %, 2332 mmol) en la solución de reacción en una parte.
3. El recipiente se selló y se hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa), 55 °C, durante 3 horas y 10 minutos.
4. La solución se ventilo y se purgó con nitrógeno 3 veces.
5. Una muestra de la solución se analizó mediante HPLC para determinar la finalización de la reacción.
6. Se retiró el paladio sobre carbono de la solución mediante filtración a través de 2 capas de papel de filtro y el filtrado se almacenó en un refrigerador a aproximadamente 5 °C durante la noche.
7. El filtrado se transfirió a un recipiente encamisado de 1 L enfriado (0-5 °C).
8. Se añadió hidróxido de sodio al 50 % en la solución enfriada a una velocidad de tal forma que la temperatura de la solución no exceda 20 °C, hasta que se logró un pH final en el intervalo de 9,0 a 9,25.
9. Los sólidos resultantes se agitaron a 5 °C durante 30 minutos adicionales antes de ser filtrados mediante filtración al vacío a través de un papel de filtro (Whatman n.º2).
10. El material sólido resultante se lavó en suspensión con agua desionizada (3 x 200 ml) y se secó adicionalmente al vacío en el filtro durante 1 hora, antes de transferirse a un horno de vacío y secarse a 40 °C al vacío interno (~28 mmHg (3,73 kPa)). El material sólido se analizó mediante HPLC. El análisis mostró que el material sólido contenía oximorfona al 95,96 %, en función del porcentaje de área de HPLC, 14-hidroximorfona 3100 ppm, en función del porcentaje de área de HPLC, y 8-hidroxioximorfona 19600 ppm, en función del porcentaje de área de HPLC.
- Se utilizaron aproximadamente 6,94 equivalentes molares de ácido fórmico por equivalente molar de oripavina en el Ejemplo 3, es decir, durante la oxidación. No se utilizó ácido sulfúrico. No se observó precipitación hasta la etapa 8 del Ejemplo 4. Un exceso molar de ácido fórmico se presentó durante la hidrogenación.

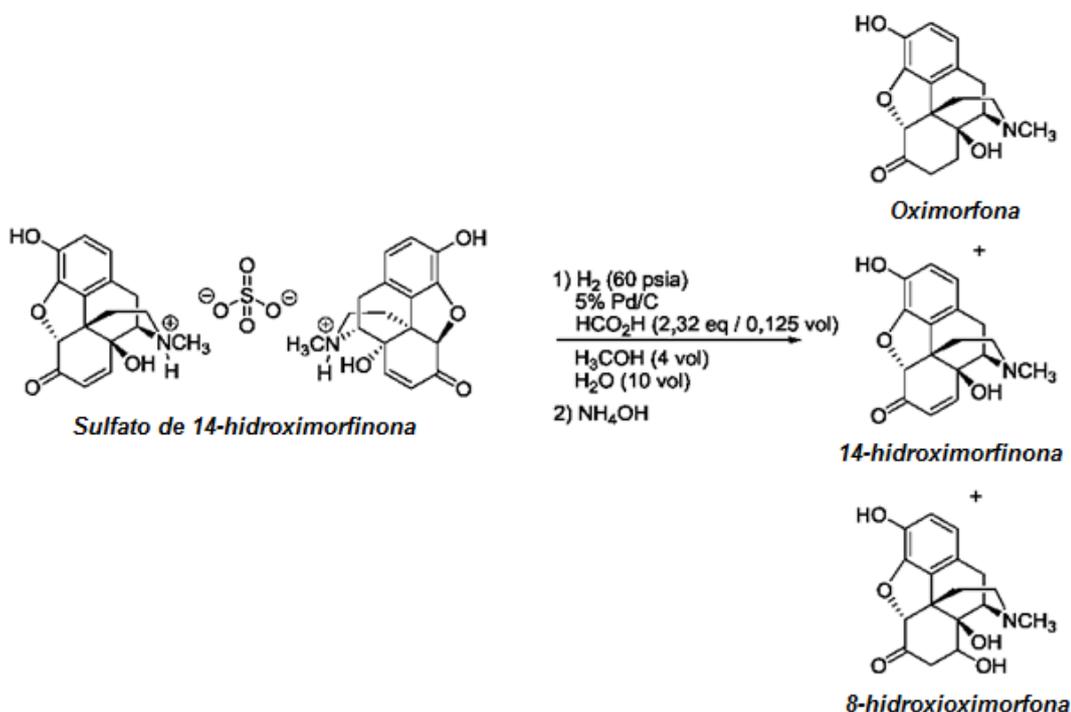
Ejemplo comparativo 5: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfina



1. Se cargó oripavina (30,0 g, 101 mmol) como una suspensión en agua desionizada (45 ml) en un recipiente encamisado de 300 ml, agitado con el agitador suspendido y equipado con una sonda de temperatura y un embudo de adición.
2. La temperatura de camisa para el recipiente se estableció en 22 °C y la suspensión se agitó a 500 rpm.
3. Se añadió ácido fórmico (30 ml, 700 mmol) al recipiente. Los sólidos se disolvieron fácilmente en solución después de la adición de ácido fórmico. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30 °C.

4. Se añadió ácido sulfúrico (2,5 ml, 45 mmol) a la solución y la solución se agitó a 500 rpm.
5. Después de que la temperatura de solución se enfrió por debajo de 25 °C, se añadió peróxido de hidrógeno (10,25 ml, 119 mmol) a la reacción a través del embudo de adición a una velocidad de 0,17 ml/minuto.
6. Después de que se completó la adición de peróxido de hidrógeno, se añadieron 5 ml de agua desionizada adicionales a la reacción a través del embudo de adición y la solución de reacción se dejó agitar (500 rpm) a 22 °C y el progreso de la reacción se monitoreó mediante HPLC. Después de agitar durante 20 horas, se encontró aproximadamente 15-20 % de la oripavina en la mezcla de reacción en función del % de área de HPLC.
7. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se añadió 1,5 ml (17 mmol) de peróxido de hidrógeno adicional a la reacción en una parte para aumentar la conversión de oripavina (mayor que 99 % de conversión, como se determinó mediante HPLC).
8. La mezcla de reacción se agitó (500 rpm) a 30 °C durante 16 horas adicionales.
9. Se añadió ácido sulfúrico (0,35 ml, 6,3 mmol) a la reacción y la solución se agitó (500 rpm) durante 10 minutos.
10. Se añadió metanol (60 ml) a la mezcla de reacción y la velocidad de agitación se redujo a 200 rpm.
11. La mezcla de reacción se enfrió hasta 15 °C durante 2,5 horas. Después del enfriamiento, los sólidos se precipitaron de la solución, lo que formó una suspensión.
12. La suspensión resultante se agitó (200 rpm) a 15 °C durante 1 hora adicional.
13. Los sólidos se filtraron al vacío utilizando un embudo Buchner, con papel de filtro Whatman n.º 1, y los sólidos se recolectaron y se lavaron con metanol (2 x 60 ml). Una muestra de los sólidos se analizó con el método de HPLC del Ejemplo 11A y se observó que contenía 14-hidroximorfinona con 349 ppm de 8-hidroxioximorfonona (en función del porcentaje de área de HPLC).
14. Los sólidos se secaron al vacío en el embudo de Buchner durante 30 minutos, antes de transferirlos a un horno de secado y secado al vacío hasta obtener un peso constante. Los sólidos contenían 18,09 g (26 mmol (calculados sin el agua de cristalización), 51,5 % rendimiento) de sulfato de 14-hidroximorfinona como cristales amarillos finos, que contenían 349 ppm de 8-hidroxioximorfonona (en función del porcentaje de área de HPLC con respecto a la 14-hidroximorfinona).
15. Para observar si el rendimiento puede aumentarse, los lavados del filtrado y de metanol se devolvieron al recipiente encamisado y se añadió terc-butil metil éter (60 ml) a la mezcla. Después de la adición del terc-butil metil éter, los sólidos se precipitaron de la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 200 rpm y se calentó hasta 55 °C.
16. Después de que los sólidos se disolvieron completamente, la solución se enfrió gradualmente hasta 20 °C durante 3 horas. La mezcla se agitó (200 rpm) a 20 °C durante 48 horas adicionales. Después del enfriamiento y agitación, los sólidos se precipitaron.
17. Los sólidos se filtraron al vacío mediante el uso de un embudo de Buchner, con papel de filtro Whatman n.º 2, se lavaron con terc-butil metil éter (60 ml) y se secaron al vacío en el embudo de Buchner durante 30 minutos, antes de transferirse a un horno de secado y secarse al vacío hasta lograr un peso constante. Los sólidos contenían 5,60g (8 mmol (calculados sin el agua de cristalización), 15,8 % de rendimiento) de sulfato de 14-hidroximorfinona como cristales tostados. La composición de los cristales tostados fue sustancialmente la misma que la composición de los cristales amarillos aislados inicialmente, salvo que contuvieron 2051 ppm, en función del porcentaje de área de HPLC, de 8-hidroxioximorfonona.
- Se utilizaron aproximadamente 7,4 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:13,6. Se observó precipitación en la etapa 11.

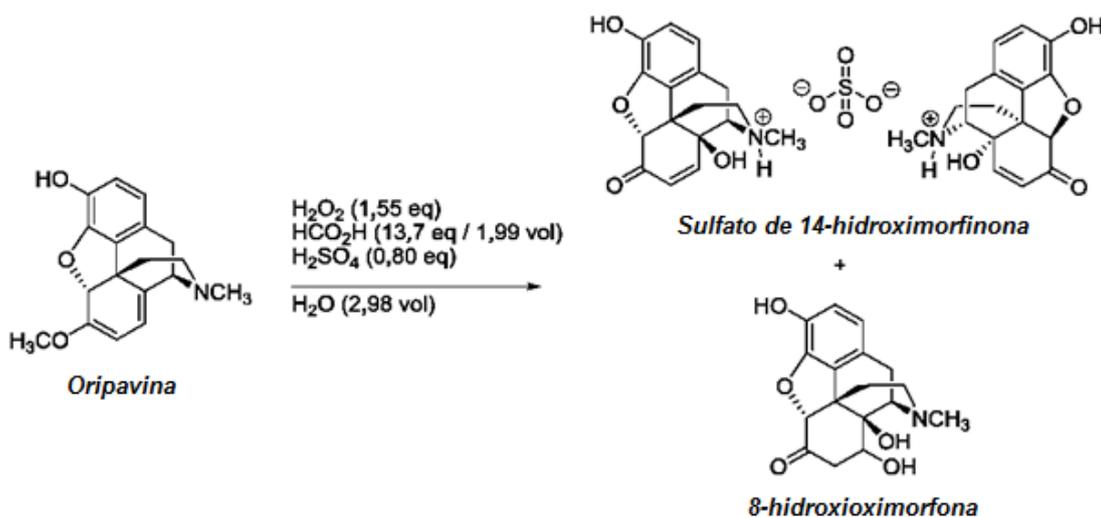
Ejemplo comparativo 6: Preparación de base libre de oximorfonona



1. Se cargaron sulfato de 14-hidroxiomorfinona (11,95 g, 17,2 mmol (calculado sin el agua de cristalización) (es decir, sólidos del primer aislamiento del Ejemplo 5 (cristales amarillos)), agua desionizada (120 ml) y metanol (48 ml) en un matraz de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética. La mayor parte de los sólidos no se disuelven en solución a temperatura ambiente.
2. Se añadió ácido fórmico (1,50 ml, 40 mmol) a la mezcla y la mezcla se agitó enérgicamente a 22 °C. Después de 30 minutos de agitación a 22 °C, una gran parte del material sólido permaneció insoluble.
3. La mezcla se transfirió del matraz a un recipiente de reacción de alta presión equipado con una barra de agitación magnética. En el recipiente se cargó paladio sobre carbono al 5 % (0,091 g) y el recipiente se selló.
4. La mezcla se agitó a 750 rpm y se calentó a 40 °C. La mezcla se hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa) durante 6 horas.
5. La reacción se ventiló, se purgó con nitrógeno, se ventiló y se hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa) durante 3 horas adicionales.
6. La reacción se ventiló, se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta 22 °C durante 8 horas.
7. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro para eliminar el paladio sobre carbono y el filtrado se muestreó para realizar el análisis de HPLC. El pH de la solución fue de 2,75. El análisis mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A mostró que la muestra contenía una base libre de oximorfon con 72 ppm de 8-hidroxiximorfon (en función del porcentaje de área de HPLC en relación con la base libre de oximorfon) y 62 ppm de 14-hidroxiomorfinona (en función del porcentaje de área de HPLC).
8. Mientras se agitó a 200 rpm, la solución se basificó mediante la adición 7 ml de hidróxido de amonio a 28 % a la solución del filtrado; los sólidos se precipitaron de la solución durante la adición de hidróxido de amonio y el pH final de la mezcla de 9,06. Los sólidos se aislaron, se secaron a temperatura ambiente al vacío y se muestrearon mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A. El análisis mediante HPLC mostró que la muestra sólida contenía una base libre de oximorfon con 33 ppm de 8-hidroxiximorfon (en función del porcentaje de área de HPLC) y 17 ppm de 14-hidroxiomorfinona (en función de un porcentaje de área de HPLC).
9. La mezcla se dejó agitar (200 rpm) a 22 °C durante 30 minutos adicionales.
10. Los sólidos se filtraron al vacío mediante el uso de un embudo de Buchner, con papel de filtro Whatman n.º 2, se lavaron con agua (2x12 ml) y se secaron al vacío en el embudo de Buchner durante 30 minutos, antes de transferirse a un horno de secado y secarse al vacío hasta lograr un peso constante a 80 °C durante 16 horas. Los sólidos contenían 7,89 g (26,2 mmol, 76 % de rendimiento) de oximorfon (base) como un polvo cristalino blanco, 52 ppm de 8-hidroxiximorfon y 41 ppm de 14-hidroxiomorfinona, en función del método de HPLC de Ejemplo 11A.

Se utilizaron aproximadamente 7,4 equivalentes molares la totalidad de ácido por equivalente molar de oripavina en el Ejemplo 5, es decir, durante la oxidación. La relación molar del ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:13,6 durante la oxidación. Un exceso molar de ácido fórmico se presentó durante la hidrogenación.

Ejemplo de síntesis 7: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfinona

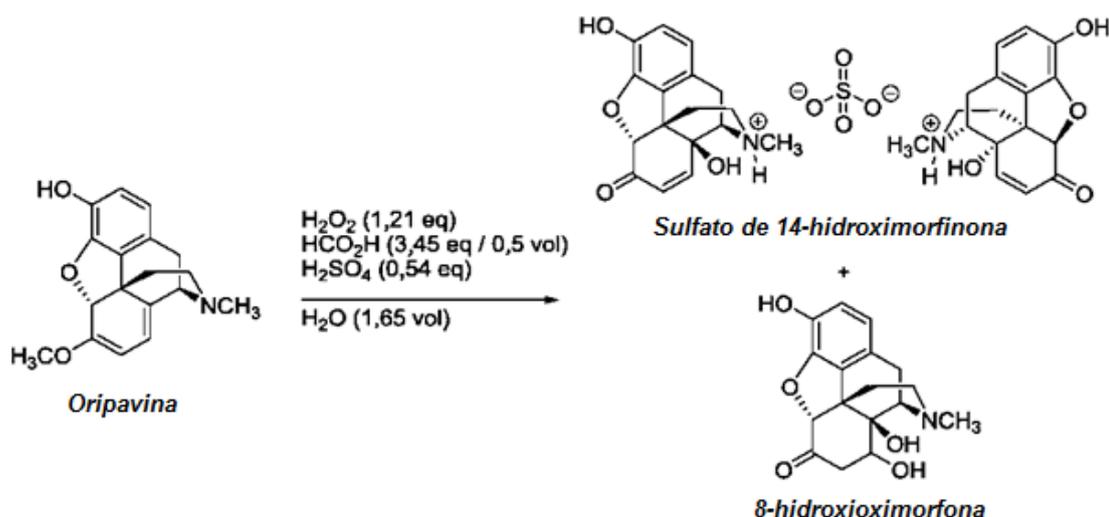


- 10 El sulfato de 14-hidroximorfinona se preparó de la siguiente manera:
1. En un recipiente de reacción de 100 ml equipado con una sonda de temperatura, un agitador suspendido y un condensador de reflujo, se cargó oripavina (3,02 g, 10,2 mmol) como una suspensión en agua desionizada (9 ml).
 - 15 2. La mezcla de reacción se agitó a 300 rpm, mientras se mantuvo a una temperatura interna de 20 °C.
 3. A la reacción se le agregó ácido fórmico al 88 % (6 ml, 139,9 mmol) y los sólidos se disolvieron fácilmente en solución. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30 °C.
 - 20 4. Después de que la temperatura de la solución se enfrió hasta 20 °C, se añadieron peróxido de hidrógeno al 35 % (1,06 ml, 15,8 mmol) y ácido sulfúrico (0,45 ml, 8,15 mmol).
 - 25 5. La reacción se agitó (300 rpm) a 20 °C durante 16 horas.
 6. La agitación de la mezcla se redujo a 75 rpm y la mezcla se enfrió a 0 °C durante 1 hora. Los sólidos comenzaron a precipitarse de la solución después de que la temperatura de la mezcla alcanzó 15 °C.
 - 30 7. La mezcla se agitó durante 1 hora adicional a 0 °C. Los sólidos se filtraron al vacío mediante el uso del embudo de Buchner, con papel de filtro Whatman n.º 1, y los sólidos filtrados se lavaron terc-butil metil éter (3x15 ml).
 8. Los sólidos adicionales se precipitaron del filtrado después de los lavados con terc-butil metil éter combinado con el filtrado. Los sólidos también se filtraron al vacío mediante el uso de un embudo de Buchner con papel de filtro Whatman n.º 1.
 - 35 9. Los dos lotes de sólidos se secaron de forma individual al vacío en el embudo de Buchner durante 1 hora.
 10. Los sólidos se secaron adicionalmente en un horno de vacío a 80 °C durante 16 horas.
 - 40 11. Aislado: 0,09 g de sólido (sulfato de 14-hidroximorfinona) a partir de la primera filtración con una relación de área pico de HPLC de 14-hidroximorfinona : 8-hidroximorfinona de 6.340.697 : 312 (49,2 ppm of 8-hidroximorfinona), en función del método de HPLC del Ejemplo 11A. La cromatografía autoescalada de la muestra se representa en la Figura 3 del documento PCT/IB2013/001541.
 - 45 12. Aislado: 2,33 g de sólido a partir de la segunda filtración con una relación de área pico de HPLC de 14-hidroximorfinona : 8-hidroximorfinona igual a 5.672.733 : 1.561 (8-hidroximorfinona 275 ppm, en función del

método de HPLC), en función del método de HPLC del Ejemplo 11A. La cromatografía autoescalada de la muestra se representa en la Figura 4 del documento PCT/IB2013/001541.

- 5 Se utilizaron aproximadamente 14,5 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:17,1. Se observó precipitación en la etapa 6.

Ejemplo de síntesis 8: Preparación de sulfato de 14-hidroxiormifona



10

El sulfato de 14-hidroxiormifona se preparó de la siguiente manera:

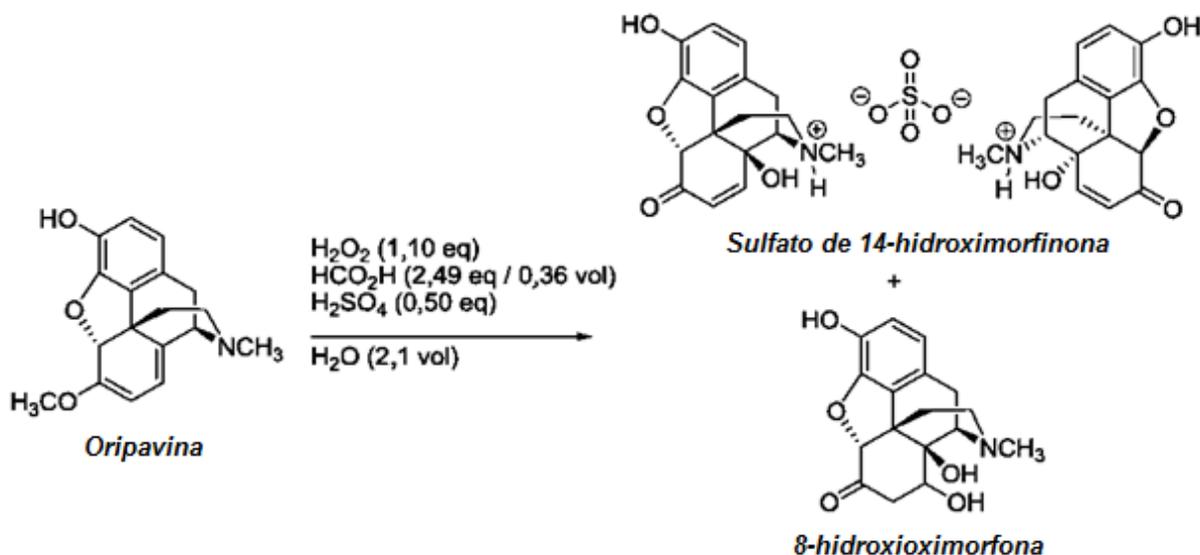
- 15 1. En un recipiente encamisado de 100 ml equipado con una sonda de temperatura, un agitador suspendido y un embudo de adición, se cargó oripavina (20,0 g, 67,4 mmol) como una suspensión en agua desionizada (30 ml).
2. La temperatura de camisa para el recipiente se estableció en 20 °C y la suspensión se agitó a 300 rpm.
- 20 3. Se añadió ácido fórmico al 88 % (10 ml, 232 mmol) a la mezcla de reacción. Los sólidos se disolvieron fácilmente en solución después de esta adición. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción aumentó a 30 °C.
4. Se añadió ácido sulfúrico (2,0 ml, 36 mmol) a la solución y la solución se agitó a 300 rpm.
- 25 5. Después de la temperatura de solución se enfrió por debajo de 25 °C, se añadió peróxido de hidrógeno al 35 % (7,00 ml, 81,4 mmol) a la reacción durante 15 minutos, mediante el uso del embudo de adición.
6. Después de que la adición de peróxido se completó, se añadieron 3 ml adicionales de agua desionizada a la reacción a través del embudo de adición.
- 30 7. La solución de reacción se dejó agitar (300 rpm) a 20 °C durante 20 minutos.
8. La reacción se calentó luego hasta 30 °C y se mantuvo a 30 °C, mientras se agitó a 300 rpm durante 8 horas.
- 35 9. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 20 °C durante 2 horas y se agitó (300 rpm) durante 8 horas adicionales a esta temperatura. Los sólidos se precipitaron de la solución durante el enfriamiento de 30 °C a 20 °C.
10. La suspensión resultante se trató con 20 ml de metanol y la suspensión se agitó a 20 °C durante 30 minutos.
- 40 11. Los sólidos se filtraron al vacío utilizando un embudo Buchner, con papel de filtro Whatman n.º 1, y los sólidos se lavaron con metanol (2 x 20 ml).
12. Los sólidos se secaron al vacío en el embudo de Buchner durante 1 hora, antes de ser transferidos a un horno de secado y secado al vacío a 80 °C durante 16 horas.
- 45

13. Se aislaron 7,19 g de sulfato de 14-hidroxiormifinona sólido (26 mmol (calculado sin el agua de cristalización) (73,2 % rendimiento)) como cristales amarillos-blancos finos y se analizaron mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A. El análisis mostró una relación de área de HPLC de 14-hidroxiormifinona: 8-hidroxiormifinona de 8.873.042: 623. En otras palabras, la composición comprendió 14-hidroxiormifinona al 97,88 % (en función de porcentaje de área de HPLC) y 8-hidroxiormifinona 70 ppm (en función de porcentaje de área de HPLC). La cromatografía autoescalada y los resultados pico de este análisis se representan en la Figura 5 del documento PCT/IB2013/001541.

Se utilizaron aproximadamente 4,66 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:6,4. Se observó precipitación en la etapa 9.

En comparación con el ejemplo anterior (Ejemplo 7), se utilizó menos de la totalidad del ácido (ácido fórmico más ácido sulfúrico) (4,66 equivalentes con respecto 14,5 equivalentes), se utilizó más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1:6,4 con respecto 1:17,1) y las condiciones de la presente reacción dieron como resultado en un rendimiento mejor (sulfato de 14-hidroxiormifinona al 73,2 % con respecto a 67 %)

Ejemplo comparativo 9: Preparación de sulfato de 14-hidroxiormifinona



El sulfato de 14-hidroxiormifinona se preparó de la siguiente manera.

1. En un recipiente de reacción de 80 ml equipado con una sonda de temperatura y agitador magnético, se disolvió oripavina (10,0 g, 33,7 mmol) en agua desionizada (20 ml) y ácido fórmico al 88 % (3,60 ml, 84,0 mmol).

2. La solución se agitó (600 rpm) a 22 °C durante 15 minutos.

3. Se añadió ácido sulfúrico (0,94 ml, 17 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se agitó a 600 rpm. Después de la temperatura de solución se enfrió por debajo de 25 °C, se añadió peróxido de hidrógeno al 35 % (3,20 ml, 37,2 mmol) a la reacción en una parte.

4. Después de que la adición de peróxido se completó, se añadió 1 ml adicional de agua desionizada a la reacción. La solución de reacción se dejó agitar (600 rpm) a 22 °C durante 60 minutos.

5. La reacción se calentó luego hasta 30 °C durante 20 minutos y se mantuvo a 30 °C, mientras que se agita a 600 rpm durante 16 horas.

6. Los sólidos comenzaron a precipitarse en la solución mientras se agitan a 30 °C.

7. La mezcla de reacción se enfrió luego a 22 °C.

8. La suspensión resultante se trató con 20 ml de metanol y la suspensión se agitó a 22 °C durante 5 minutos.

9. Los sólidos se filtraron al vacío utilizando un embudo Buchner, con papel de filtro Whatman n.º 1, y los sólidos se lavaron con metanol (2 x 10 ml).

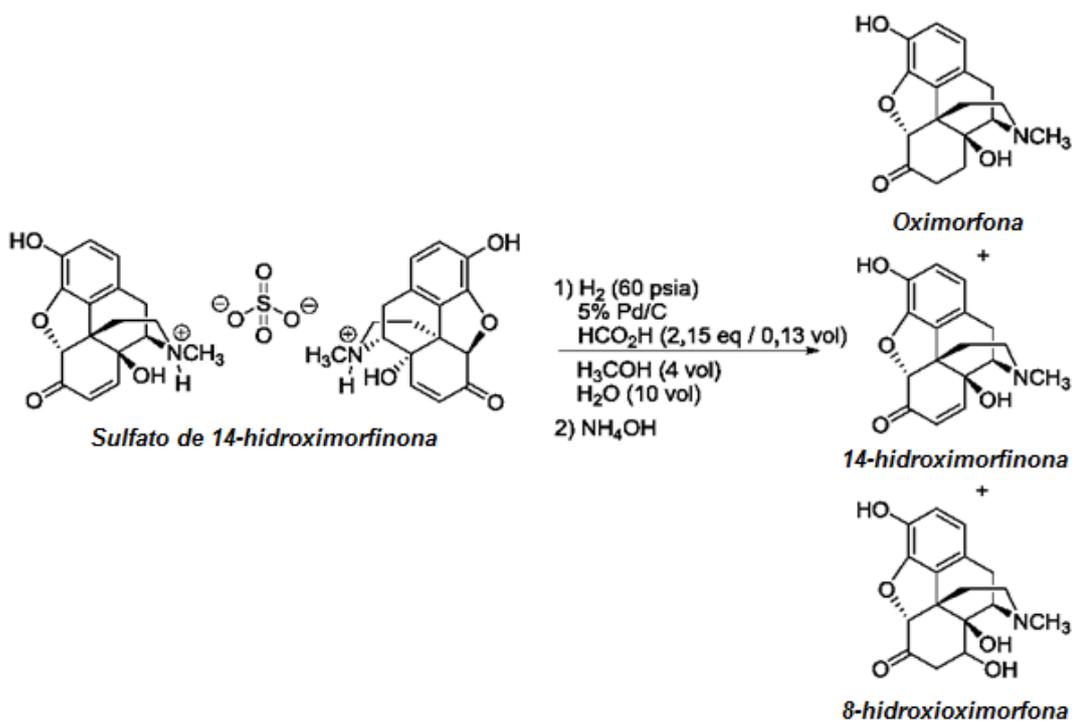
5 10. Los sólidos se secaron al vacío en el embudo de Buchner durante 30 minutos, antes de transferirlos a un horno de secado y secados al vacío a 80 °C durante 16 horas.

11. Se aislaron 8,08 g (11,6 mmol (calculado sin el agua de cristalización), 68,8 % rendimiento) de sulfato de 14-hidroxiomorfinona como cristales amarillos-blancos. El análisis mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A mostró una relación de área de HPLC de 14-hidroxiomorfinona : 8-hidroxiomorfinona de 8.743.438 : 885. En otras palabras, la mezcla contenía 8-hidroxiomorfinona 101 ppm. La cromatografía autoescalada y los resultados pico de este análisis se representan en la Figura 6 del documento PCT/IB2013/001541.

15 Se utilizaron aproximadamente 3 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:5. Se observó precipitación en la etapa 6.

El sulfato de 14-hidroxiomorfinona resultante se utilizó como material de partida en el Ejemplo 10 posterior.

20 **Ejemplo comparativo 10:** Preparación de oximorfona a partir de sulfato de 14-hidroxiomorfinona



25 1. En un recipiente de hidrogenación de 300 ml equipado con una barra de agitación magnética, se cargaron sulfato de 14-hidroxiomorfinona obtenida en el Ejemplo 9 anteriormente (7,03 g, 10,1 mmol (calculado sin el agua de cristalización)), agua desionizada (70 ml) y metanol (28 ml). La mayoría de los sólidos se disolvieron en solución.

2. Se añadieron ácido fórmico (0,935 ml, 21,8 mmol) y paladio de carbón al 5 % (0,053 g) en la mezcla de reacción.

30 3. El recipiente se selló, se agitó a 750 rpm y se calentó a 40 °C.

4. La mezcla se hidrogenó luego a 60 psia (413,69 kPa) durante 5 horas.

5. La reacción se ventiló, se purgó con nitrógeno, se ventiló y se hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa) durante 1 hora adicional.

35 6. La reacción se ventiló, se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta 22 °C durante 8 horas.

7. La mezcla de reacción se filtró a través del papel de filtró para eliminar el paladio sobre carbono y el filtrado se muestreó para realizar el análisis de HPLC del Ejemplo 11A. Los resultados mostraron que hubo menos del 1 % de

14-hidroximorfinona (base libre) restante (por % de área de HPLC).

8. El filtrado se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y una sonda de pH. El pH de la solución fue de 2,66.

9. Mientras se agitó a 200 rpm, la solución se basificó mediante la adición 5 ml de hidróxido de amonio a 28 %; los sólidos se precipitaron de la solución durante la adición de hidróxido de amonio y el pH final de la mezcla de 9,13.

10. La mezcla se dejó agitar (200 rpm) a 22 °C durante 45 minutos adicionales.

11. Los sólidos se filtraron al vacío utilizando un embudo Buchner, con papel de filtro Whatman n.º 2, y los sólidos se lavaron con agua (2 x 10 ml).

12. Los sólidos se secaron al vacío en el embudo de Buchner durante 2 horas, antes de transferirlo a un horno de secado y secado al vacío hasta obtener un peso constante.

13. Aislado: 4,58 g (15,2 mmol, 75 % rendimiento) de oximorfona (base) como un polvo cristalino blanco como se analizó mediante el método de HPLC del Ejemplo 11A. La relación de área de HPLC 14-hidroximorfinona : 8-hidroxioximorfona fue 39.612.808 : 231 (6 ppm) : 9.518 (240 ppm). En otras palabras, la composición contuvo una base de oximorfona al 98,54 %, 14-hidroximorfinona 6 ppm y 8-hidroxioximorfona 240 ppm, en función del porcentaje de área de HPLC. La cromatografía autoescalada y los resultados pico de este análisis se representan en la Figura 3.

En general, se utilizaron aproximadamente 3,64 equivalentes molares de totalidad de ácido por equivalente molar de oripavina en los Ejemplos 9 y 10. Un exceso molar de ácido fórmico se presentó durante la hidrogenación.

Ejemplo 11: Método HPLC

Ejemplo 11A:

Las condiciones de HPLC para los Ejemplos 1 a 10 y 12 a 15 fueron las siguientes:

Instrumento: Sistema HPLC Waters 2695 con un detector de matriz de fotodiodeo Waters 966

Columna: Waters XBridge C18 (150 x 3,0 mm; 3,5 µm)

Fase móvil:

Solución A: bicarbonato de amonio 10 mMol (pH=10,2) en agua

Solución B: metanol

Velocidad de flujo: 0,30 ml/min

Detección UV: 292 nm

Volumen de inyección: 10 µl de 1 mg/ml de solución de muestra Las muestras se prepararon pesando 10 ± 0,5 mg de muestra y se transfirieron, de forma cuantitativa, a un matraz volumétrico de 10 ml. Los sólidos se disolvieron en una mezcla de 80:20 de ácido fosfórico al 0,085 % en agua : metanol.

Temperatura de columna: 30 °C

Tiempo de ejecución: 42 minutos

Condiciones de gradiente (cambios en la concentración lineal):

Tabla 1

Tiempo	Flujo	% de A	% de B
Inicial	0,30	90,0	10,0
1,00	0,30	90,0	10,0
5,00	0,30	78,0	22,0
16,00	0,30	60,0	40,0
22,00	0,30	53,0	47,0
26,00	0,30	48,0	52,0
31,90	0,30	25,0	75,0
32,20	0,30	90,0	10,0
42,00	0,30	90,0	10,0

Un cromatograma de HPLC representativo que muestra todos los picos relevantes se proporciona en la Figura 4. Los componentes correspondientes a los picos se proporcionan en la Tabla 2.

Tabla 2

Componentes	Abreviaturas pico	Tiempo de retención	RRT
N-óxido de 14-hidroximorfina	FHM-N-óxido	3,227	0,15
10-hidroxioximorfona	10OH-OMN	10,767	0,50
8-hidroxioximorfona	8OH-OMN	14,641	0,68
14-hidroximorfina	FHM	17,544	0,82
Hidromorfona	Hidromorfona	19,120	0,89
Oximorfona	OMN	21,461	1,00
6β-oximorfol	6bOH-OMN	22,485	1,04
6α-oximorfol	6aOH-OMN	23,451	1,09
Oripavina	ORP	23,794	1,11
8,14-dihidrooripavina	8,14-DHO	26,385	1,23
Oxicodona	OXY	31,228	1,46

El tiempo de retención relativo (RRT) se calculó con respecto a la oximorfona.

5

El LOD fue de 1 ppm, el LOQ estimado fue de 3 a 5 ppm.

Ejemplo 11B:

10 Las condiciones de HPLC para los Ejemplos 16 a 17 fueron las siguientes:

Unidades HPLC: Agilent serie 1100 HPLC
 Detectores: detector UV DAD Agilent series 1100
 Detector de masa HP 1100 MSD

15

Columna: Waters XSelect C18 (150 x 3,0 mm; 3,5 μm)

Fase móvil:

20 Solución A: bicarbonato de amonio 10 mMol (pH=10,2) en agua
 Solución B: metanol

Velocidad de flujo: 0,30 ml/min

25 Detección UV: 292 nm

Volumen de inyección: 5 μl de 1 mg/ml o 10 mg/ml de solución de muestra. Las muestras se prepararon pesando 100 ± 5 mg o 10 ± 0,5 mg de muestra y se transfirieron, de forma cuantitativa, a un matraz volumétrico de 10 ml. Los sólidos se disolvieron en una mezcla de 80:20 de ácido fosfórico al 0,085 % en agua : metanol.

30

Temperatura de columna: 30 °C

Tiempo de ejecución: 37 minutos

35 Condiciones de gradiente (cambios en la concentración lineal):

Tabla 3

Tiempo	Flujo	% de A	% de B
Inicial	0,30	90,0	10,0
1,00	0,30	90,0	10,0
5,00	0,30	78,0	22,0
16,00	0,30	60,0	40,0
22,00	0,30	53,0	47,0
26,00	0,30	48,0	52,0
31,90	0,30	25,0	75,0
37,00	0,30	25,0	75,0

Un cromatograma de HPLC representativo que muestra todos los picos relevantes se proporciona en la Figura 5. Los componentes correspondientes a los picos se proporcionan en la Tabla 4.

40

Tabla 4

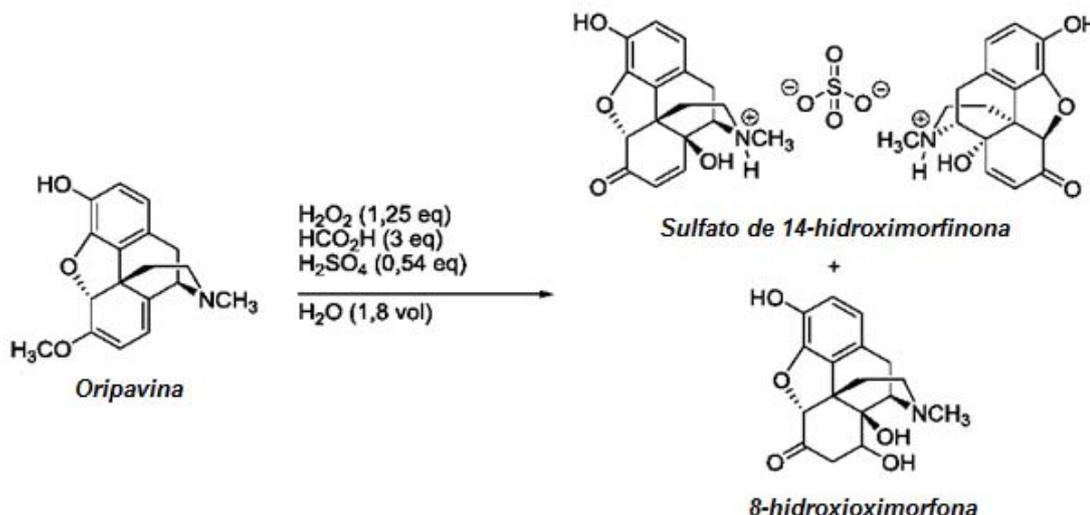
Componentes	Abreviaturas pico	Masa	Retención Tiempo	RRT
8-hidroxioximorфона	8OH-OMN	317+1	15,36	0,69
14-hidroximorfinona	FHM	299+1	18,31	0,82
14-hidroximorfina	6aOH-FHM	301+1	19,95	0,90
Oximorфона	OMN	301+1	22,25	1,00
6α-oximorfol	6aOH-OMN	303+1	24,41	1,10
Oripavina	ORP	297+1	26,59	1,20

El tiempo de retención relativo (RRT) se calculó con respecto a la oximorфона.

5

El LOD fue de 1 ppm, el LOQ estimado fue de 3 a 5 ppm.

Ejemplo de síntesis 12: Preparación de sulfato de 14-hidroximorfinona



10

El sulfato de 14-hidroximorfinona se preparó de la siguiente manera:

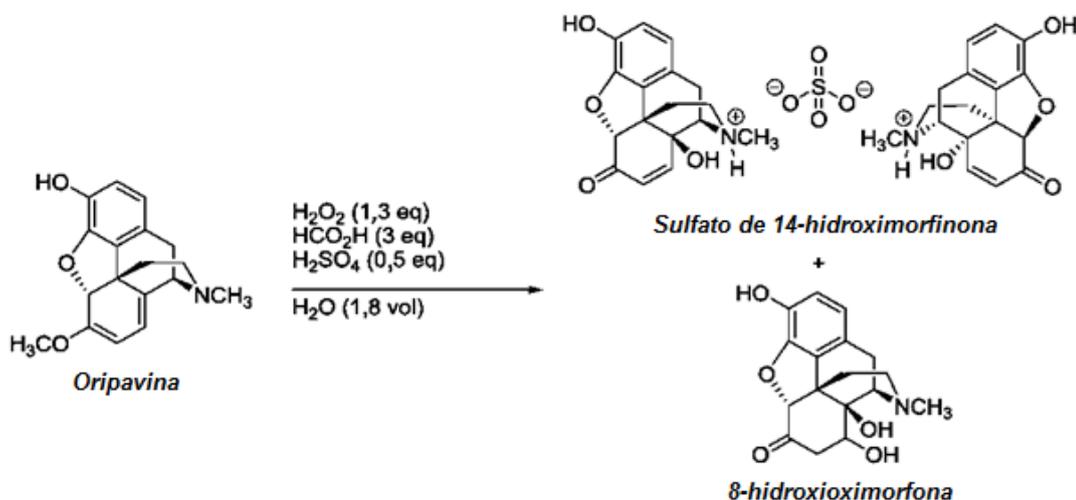
1. En un matraz de 3 bocas de 250 ml equipado con una sonda de temperatura y barra de agitación magnética, se disolvió oripavina (10,0 g, 33,6 mmol) en agua desionizada (18 ml) y ácido fórmico al 98 % (3,88 ml, 101 mmol). La solución se calentó hasta 25 °C. La solución se agitó (500 rpm) a 21 °C durante 5 minutos.
2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96 %, 1,01 ml, 18,2 mmol). La temperatura aumentó hasta 35 °C. La mezcla se agitó (500 rpm) a 21 °C durante 20 minutos.
3. El peróxido de hidrógeno (35 % en peso en H_2O , 3,61 ml, 42,16 mmol) y la solución se agitó (500 rpm) durante 30 minutos a temperatura ambiente.
4. La mezcla se calentó luego hasta 35 °C durante 5 minutos y se mantuvo a 35 °C, y se agitó (500 rpm) durante 48 horas. Los sólidos comenzaron a precipitarse durante la agitación después de 10 horas.
5. A la suspensión resultante se añadió 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos. La temperatura disminuyó de 35 °C a 26 °C durante este tiempo. La suspensión resultante se enfrió hasta 4 °C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.
6. La filtración, el lavado con agua : 2-butanol (1 : 2, 12 ml) y el secado exhaustivo al vacío proporcionó sulfato de 14-hidroximorfinona (10,5 g, 15,1 mmol (calculados sin agua de cristalización) 90 % de rendimiento). No se detectó oripavina ni 8-hidroxioximorфона mediante HPLC.

30

Se utilizaron aproximadamente 3,54 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:5,5. Se observó precipitación en la etapa 4.

En comparación con los ejemplos anteriores (Ejemplos 7 y 8), se utilizó menos de la totalidad del ácido (ácido fórmico más ácido sulfúrico) (3,54 equivalentes con respecto 14,5 equivalentes y 4,66 equivalentes), se utilizó más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1:5,5 con respecto 1:17,1 y 1:6,4) y las condiciones de la presente reacción dieron como resultado en un mejor rendimiento (sulfato de 14-hidroxi morfina al 90 % con respecto a 67 % y 73,2 %).

Ejemplo de síntesis 13: Preparación de sulfato de 14-hidroxi morfina



15 El sulfato de 14-hidroxi morfina se preparó de la siguiente manera:

1. En un matraz de múltiples bocas equipado con una barra de agitación magnética y una sonda de temperatura, se disolvió oripavina (9,96 g, 33,5 mmol) en agua desionizada (18 ml) y ácido fórmico al 98 % (3,88 ml, 101 mmol). Se agitó la solución resultante a temperatura ambiente.

2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96 %, 0,92 ml, 16,8 mmol) y la mezcla se agitó a 450 rpm durante 10 minutos. Después de la adición del ácido sulfúrico, la mezcla se calentó hasta más de 30 °C y luego se enfrió nuevamente.

3. Cuando la temperatura de la solución disminuyó por debajo de 25 °C, se añadió peróxido de hidrógeno (35 % en peso, en H₂O, 3,8 ml, 44 mmol) y la solución se agitó a 450 rpm durante 20 minutos a temperatura ambiente.

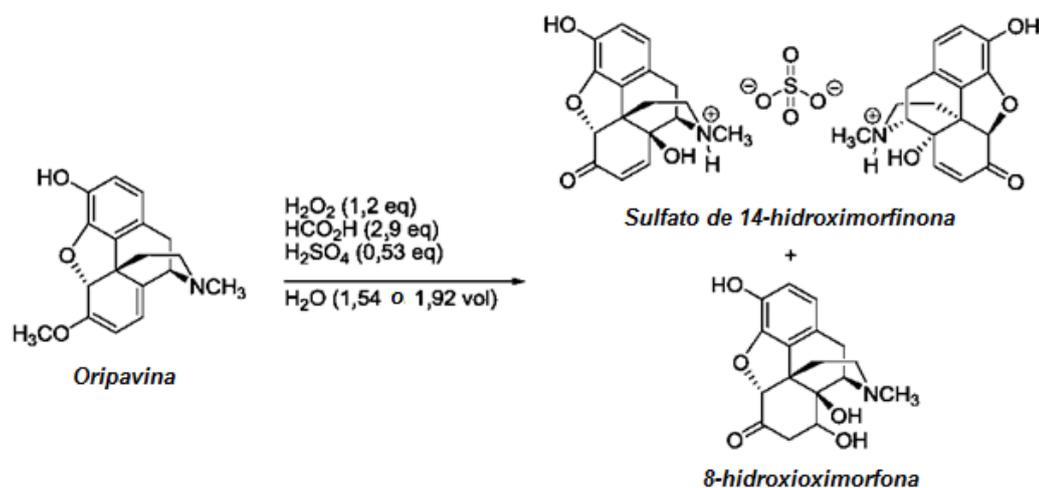
4. La mezcla se agitó entonces a 35 °C de temperatura interna durante 48 horas.

5. A la mezcla tibia se le agregó 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfrió hasta 4 °C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.

6. La filtración, el lavado con agua : 2-butanol (1 : 2, 12 ml) y el secado exhaustivo al vacío proporcionó sulfato de 14-hidroxi morfina (9,94 g, 14,3 mmol (calculados sin agua de cristalización) 85,4 % de rendimiento). No se detectó oripavina ni 8-hidroxi morfina mediante HPLC.

Se utilizaron aproximadamente 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de oripavina en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico con respecto al ácido fórmico fue aproximadamente 1:6.

En este ejemplo, se utilizaron 0,5 equivalentes de H₂SO₄. Como en el Ejemplo 12 (donde se utilizaron 0,55 equivalentes de H₂SO₄), en comparación con los ejemplos anteriores (Ejemplos 7 y 8), se utilizó menos de la totalidad del ácido (ácido fórmico más ácido sulfúrico) (3,5 equivalentes con respecto 14,5 equivalentes y 4,66 equivalentes), se utilizó más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1:6 con respecto 1:17,1 y 1:6,4) y las condiciones de la presente reacción dieron como resultado en un mejor rendimiento (sulfato de 14-hidroxi morfina al 85,4 % con respecto a 67 % y 73,2 %).

Ejemplo de síntesis 14: Preparación de sulfato de 14-hidroxi morfina

5 El sulfato de 14-hidroxi morfina se preparó mediante el uso de dos cantidades diferentes de agua como sigue:

1. En un matraz de múltiples bocas equipado con una barra de agitación magnética y una sonda de temperatura, se disolvió oripavina (10,4 g, 35,0 mmol) en agua desionizada (16 o 20 ml) y ácido fórmico al 98 % (3,88 ml, 101 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente (500 rpm).

10 2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96 %, 1,02 ml, 18,5 mmol) y la mezcla se agitó a 500 rpm durante 20 minutos. Después de la adición del ácido sulfúrico, la mezcla se calentó hasta más de 30 °C y luego se enfrió nuevamente.

15 3. Cuando la temperatura de la solución disminuyó por debajo de 25 °C, se añadió peróxido de hidrógeno (35 % en peso, en H_2O , 3,62 ml, 42 mmol) y la solución se agitó a 500 rpm durante 30 minutos a temperatura ambiente.

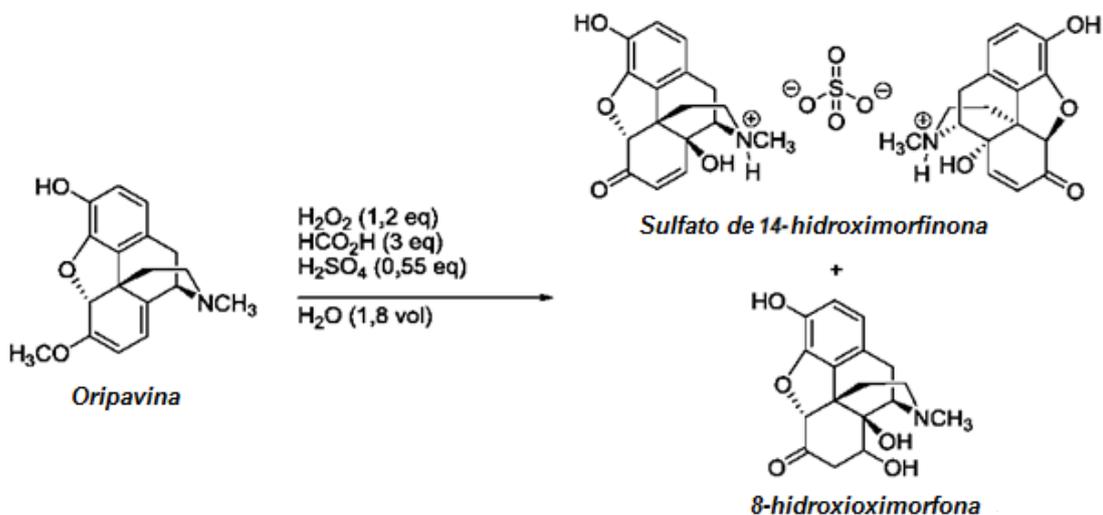
4. La mezcla se agitó entonces (750 rpm) a 35 °C de temperatura interna durante 48 horas.

20 5. A la mezcla tibia se le agregó 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfrió hasta 4 °C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.

25 6. La filtración, el lavado con agua : 2-butanol (1 : 2, 12 ml) y el secado exhaustivo al vacío proporcionaron sulfato de 14-hidroxi morfina (9,90 g, 14,21 mmol (calculados sin el agua de cristalización) 81,2 % de rendimiento para 16 ml de agua; 10,14 g, 14,56 mmol (calculadas sin el agua de cristalización) 83,2 % de rendimiento para 20 ml de agua). No se detectó oripavina ni 8-hidroxi morfina mediante HPLC.

30 Este Ejemplo muestra las mismas ventajas que se destacaron en el Ejemplo 12. Además, muestra que además de 1,8 ml de agua por g oripavina como se utilizó en el Ejemplo 12, también pueden usarse de forma ventajosa 1,5 y 1,9 ml de agua por g de oripavina.

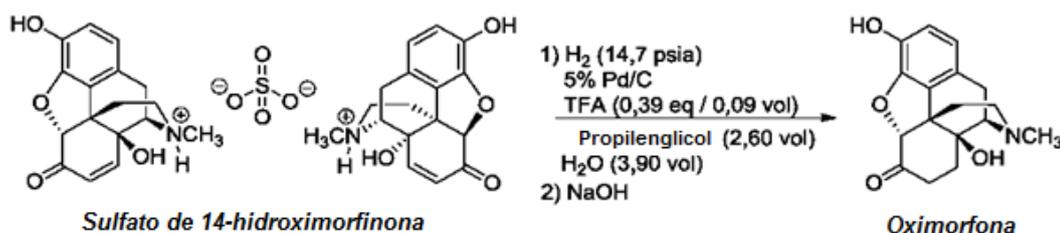
Ejemplo de síntesis 15: Preparación de sulfato de 14-hidroxi morfina



El sulfato de 14-hidroxiomorfinona se preparó de la siguiente manera:

- 5 1. En un matraz de múltiples bocas equipado con una barra de agitación magnética y una sonda de temperatura, se disolvió oripavina (10,04 g, 33,8 mmol) en agua desionizada (18 ml) y ácido fórmico al 98 % (3,88 ml, 101 mmol). La solución resultante se agitó durante (500 rpm) a temperatura ambiente.
 - 10 2. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (96 %, 1,02 ml, 18,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después de la adición del ácido sulfúrico, la mezcla se calentó hasta más de 30 °C y luego se enfrió nuevamente.
 - 15 3. Cuando la temperatura de la solución disminuyó por debajo de 25 °C, se añadió peróxido de hidrógeno (35 % en peso, en H₂O, 3,46 ml, 40,1 mmol, correspondiente a 1,2 eq.) y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.
 - 20 4. La mezcla se agitó entonces a 35 °C de temperatura interna durante 48 horas.
 - 25 5. A la mezcla tibia se le agregó 2-butanol (36 ml) y la agitación continuó durante 30 minutos. La suspensión resultante se enfrió hasta 4 °C y reposó a esta temperatura durante 2 horas.
 - 30 6. La filtración, el lavado con agua : 2-butanol (1 : 2, 12 ml) y el secado exhaustivo al vacío proporcionó sulfato de 14-hidroxiomorfinona (10,07 g, 14,5 mmol (calculados sin agua de cristalización) 85,8% de rendimiento). No se detectó oripavina ni 8-hidroxiomorfinona mediante HPLC.
- Como en el Ejemplo 12 (donde se utilizaron 1,25 equivalentes de peróxido de hidrógeno), en comparación con los ejemplos anteriores (Ejemplos 7 y 8), se utilizó menos de la totalidad del ácido (ácido fórmico más ácido sulfúrico) (3,55 equivalentes con respecto 14,5 equivalentes y 4,66 equivalentes), se utilizó más ácido sulfúrico por ácido fórmico (1:5,5 con respecto 1:17,1 y 1:6,4) y las condiciones de la presente reacción dieron como resultado en un rendimiento mejor (sulfato de 14-hidroxiomorfinona al 85,8 % con respecto a 67 % y 73,2 %).

Ejemplo 16: Hidrogenación del sulfato de 14-hidroxiomorfinona en presencia de ácido trifluoroacético y propilenglicol



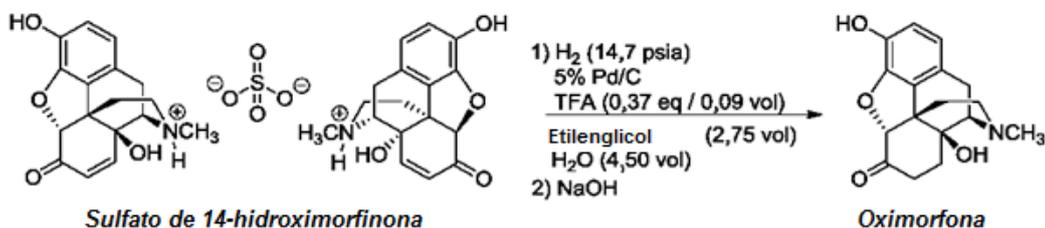
- 35 Se suspendieron sulfato de 14-hidroxiomorfinona (23,05 g, 66,19 mmol libre de 14-hidroxiomorfinona, que contiene 8-hidroxiomorfinona al 0,17 %) y Pd/C (70 mg, Pd al 5 %, 50 % húmedo, kit de evaluación Escat 1471, Strem) en una mezcla de agua (90 ml) y propilenglicol (60 ml) en un matraz de 3L. A esto se le agregó ácido trifluoroacético (2,0 ml,

26,12 mmol) y las mezclas se hidrogenaron con un globo de hidrógeno montado de forma suspendida (presión ambiente, 14,7 psia) durante 20 horas a 34 °C y agitación de 1100 rpm con una barra de agitación. El análisis HPLC de acuerdo con el Ejemplo 11B mostró una conversión completa. A la mezcla se le agregó más Pd/C (70 mg, mismo lote que anteriormente) y la hidrogenación se continuó durante 6 horas a 34 °C hasta que el resultado del análisis HPLC mencionado anteriormente se conoció.

La mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con agua (30 ml) y el filtrado se basificó con hidróxido de sodio acuoso concentrado (30 % p/p, ca. 8,5 ml) a pH 9. Después de enfriar hasta 5 °C durante 16 horas, la mezcla se filtró y los sólidos con 2-butanol al 65 % / agua (2x30 ml), luego 2-butanol (30 ml).

El secado al vacío proporcionó oximorfona (13,3 g, 67 %) en 96,6 % de pureza (promedio de 3 análisis, 0,26 % de desviación estándar. No se detectaron glicol acetal, 14-hidroximorfina u 8-hidroxioximorfona en muestras de 1 mg/ml. El análisis adicional de muestras altamente concentradas (10 mg/ml, fuera del intervalo de linealidad) no detectó 8-hidroxioximorfona ni 14-hidroximorfina.

Ejemplo 17: Hidrogenación del sulfato de 14-hidroximorfina en presencia de ácido trifluoroacético y etilenglicol.



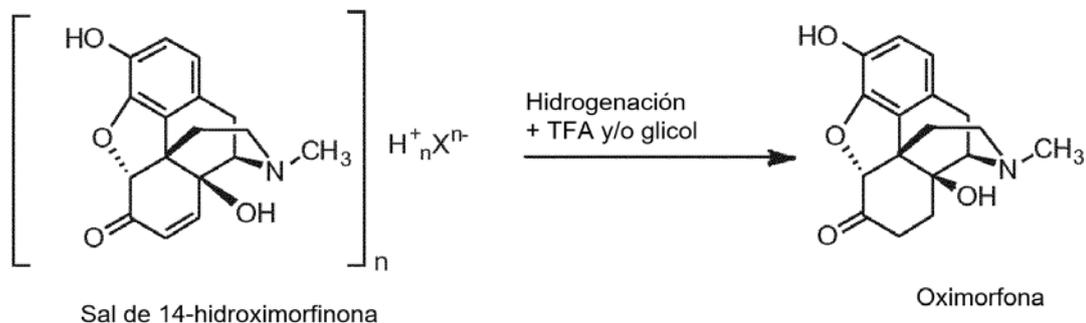
Se suspendieron sulfato de 14-hidroximorfina (4,72 g, que contiene agua al 15 %, 11,51 mmol libre de 14-hidroximorfina) Pd/C (17 mg, Pd al 5 %, 50 % húmedo, kit de evaluación Escat 1471, Strem) en una mezcla de agua (17,3 ml) y etilenglicol (11 ml) en un matraz de 250 ml. A esto se le agregó ácido trifluoroacético (0,37 ml, 4,74 mmol) y las mezclas se hidrogenaron con un globo de hidrógeno colocado de forma suspendida (presión ambiente, 14,7 psia) durante 20 horas a 30 °C y agitación de 750 rpm con una barra de agitación. El análisis de HPLC de acuerdo con el Ejemplo 11B mostró conversión completa con 0,23 % de etilenglicol acetal formado. La mezcla se filtró sobre Celite, se lavó con agua (5 ml) y el filtrado se basificó con hidróxido de sodio acuoso concentrado (30 % p/p, ca. 1,5 ml) a pH 9-9,5. Después de enfriar hasta 5 °C durante 2 horas, la mezcla se filtró y los sólidos se lavaron con 2-butanol al 20% / agua (10 ml).

El secado al vacío proporcionó oximorfona (2,70 g, 8,97 mmol, 78 %) en 99 % de pureza. No se detectaron etilenglicol acetal, 14-hidroximorfina u 8-hidroxioximorfona.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar oximorfona o una sal o solvato de la misma a partir de una sal de 14-hidroximorfina o un solvato de la misma

5



comprendiendo o consistiendo el proceso en las etapas de

- 10 (a) proporcionar una solución o suspensión de la sal de 14-hidroximorfina o un solvato de la misma;
 (b) añadir el ácido trifluoroacético y/o un glicol; y
 (c) hidrogenar la mezcla resultante, lo que reduce, de esta manera, la 14-hidroximorfina a oximorfona,

en el que:

- 15 X^{n-} es un anión seleccionado del grupo que consiste en Cl^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato, $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , oxalato, perclorato y cualquier mezcla de los mismos; y

20 n es 1, 2 o 3.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el ácido trifluoroacético y un glicol se añaden en la etapa (b).
 3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, en el que n es 2 y X^{n-} es SO_4^{2-} .
 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de ácido trifluoroacético es un 99 % en moles o menos en comparación con la cantidad molar de 14-hidroximorfina contenida en la sal de 14-hidroximorfina.

5. El proceso de la reivindicación 4, en el que la cantidad de ácido trifluoroacético es del 30 % en moles al 50 % en moles en comparación con la cantidad molar de 14-hidroximorfina contenida en la sal de 14-hidroximorfina.

6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el glicol se selecciona del grupo que consiste en etilenglicol, propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, neopentilglicol y mezclas de los mismos.

7. El proceso de la reivindicación 6, en el que el glicol es etilenglicol, propilenglicol o una mezcla de los mismos.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el glicol añadido en la etapa (b) se encuentra en el intervalo de 1 a 8 volúmenes en ml con respecto al peso en g de la sal de 14-hidroximorfina.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la hidrogenación en la etapa (c) se lleva a cabo con H_2 y un catalizador de hidrogenación.

10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que se utiliza una mezcla de agua y glicol como disolvente, en el que la mezcla se encuentra en el intervalo de 20:80 a 45:55 glicol:agua.

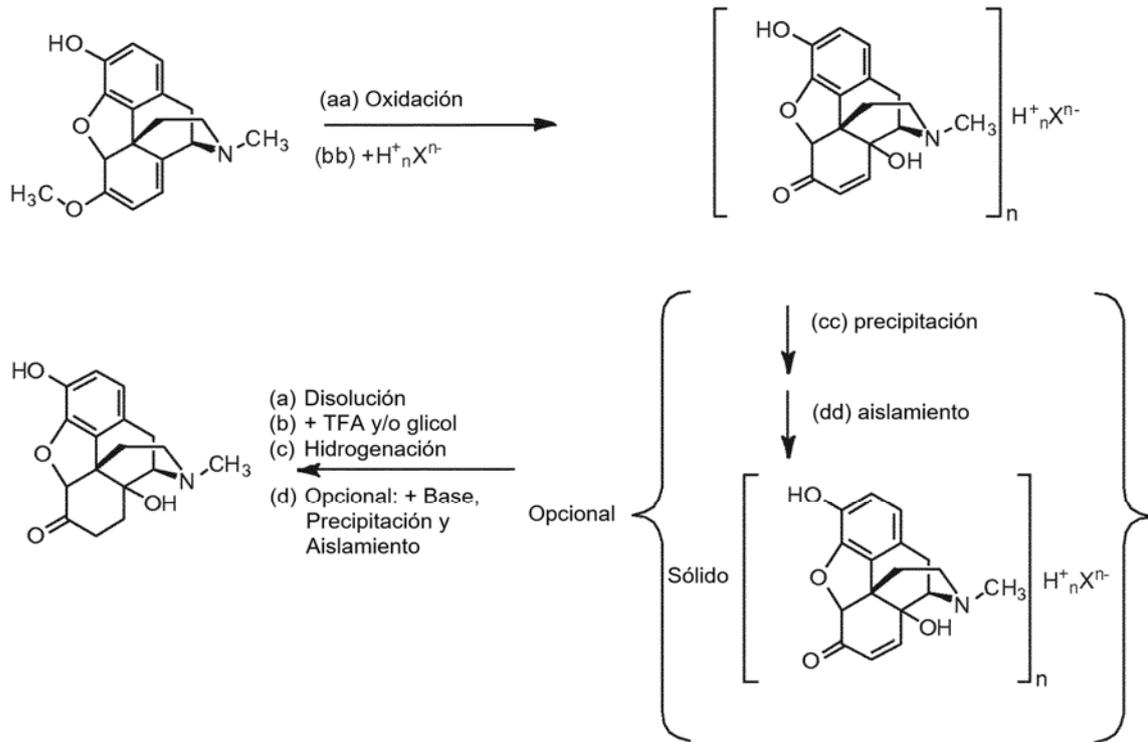
11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende adicionalmente la etapa de:

- (d) añadir una base, lo que aumenta, de esta manera, el pH a un pH donde la oximorfona se precipita como su base libre y aislando la oximorfona como su base libre o un solvato de la misma.

12. El proceso de la reivindicación 11, en el que la base que se añade en la etapa (d) es NaOH.

13. Un proceso para la preparación de oximorfona o una sal o solvato de la misma a partir de oripavina,

comprendiendo o consistiendo el proceso en las etapas



(aa) oxidar la oripavina para obtener 14-hidroximorfinona;

- 5 (bb) añadir un ácido H⁺_nXⁿ⁻ a la mezcla de reacción antes, durante y/o después de la reacción de oxidación;
 (cc) precipitar, opcionalmente, la 14-hidroximorfinona resultante como una sal de 14-hidroximorfinona o un solvato de la misma;
 (dd) aislar opcionalmente la sal de 14-hidroximorfinona precipitada o un solvato de la misma; y
 (ee) llevar a cabo el proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,

10

en el que

Xⁿ⁻ es un anión seleccionado del grupo que consiste en Cl⁻, HSO₄⁻, SO₄²⁻, metansulfonato, tosilato, trifluoroacetato, H₂PO₄⁻, HPO₄²⁻, PO₄³⁻, oxalato, perclorato, y cualquier mezcla de los mismos; y

15

n es 1, 2 o 3.

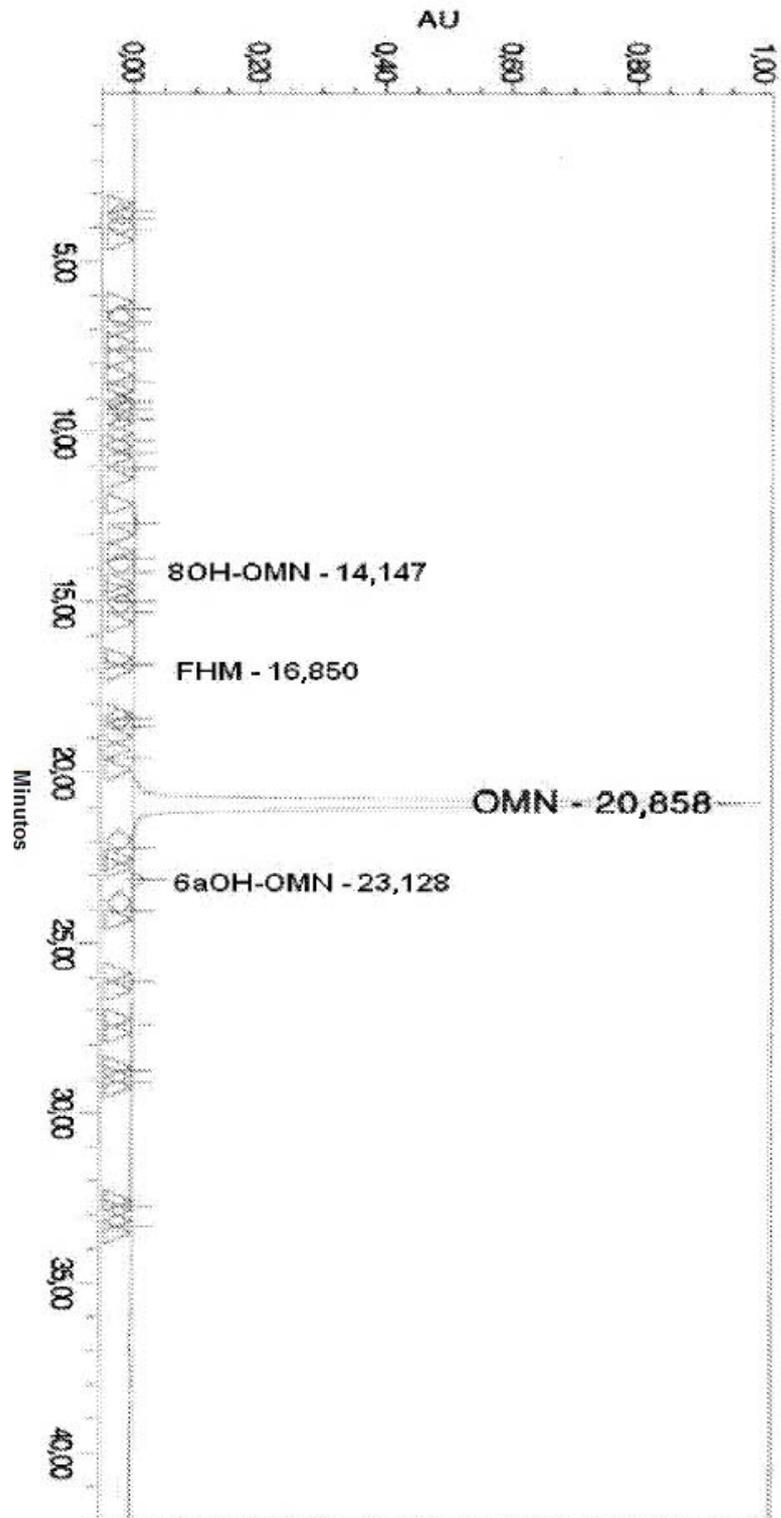


Fig. 1

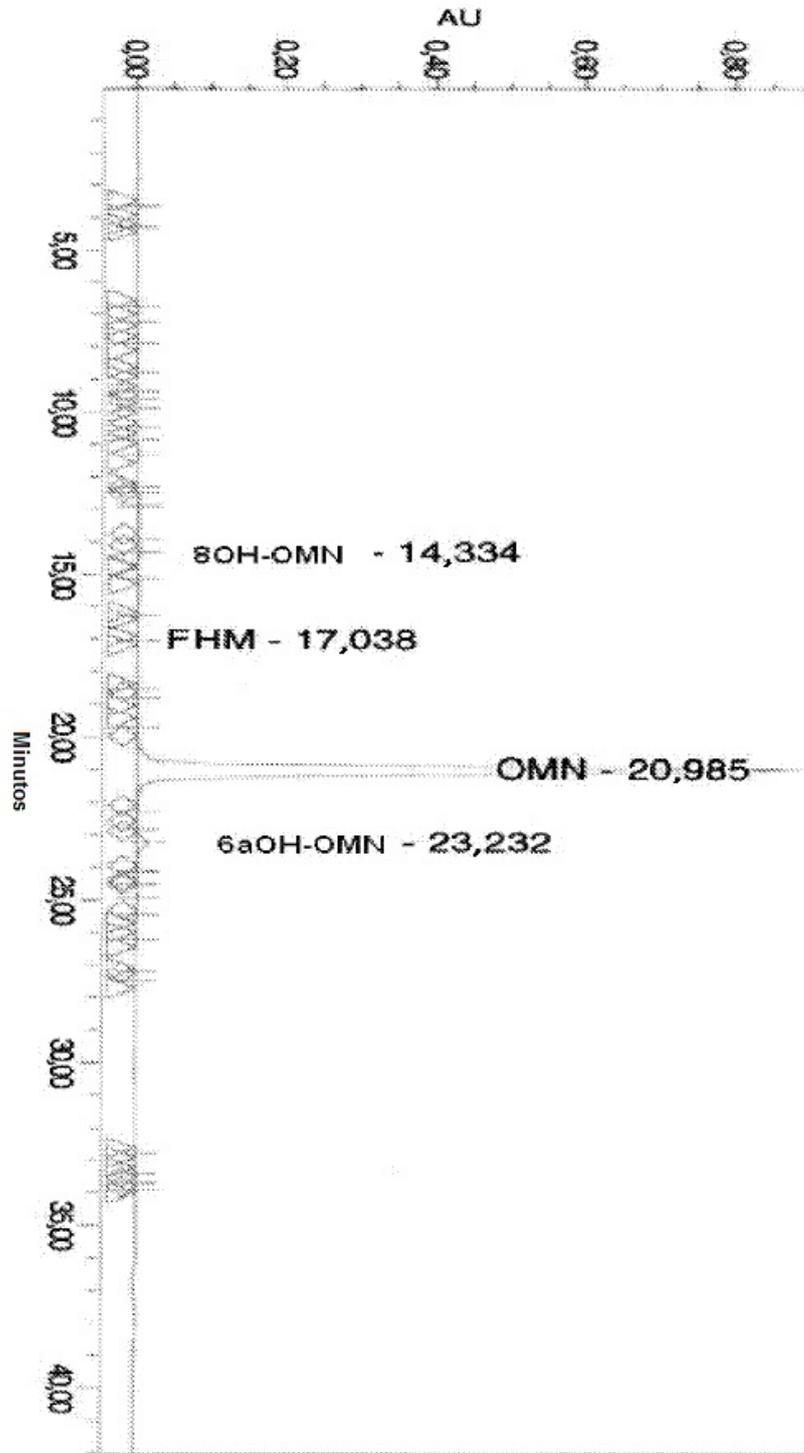


Fig. 2

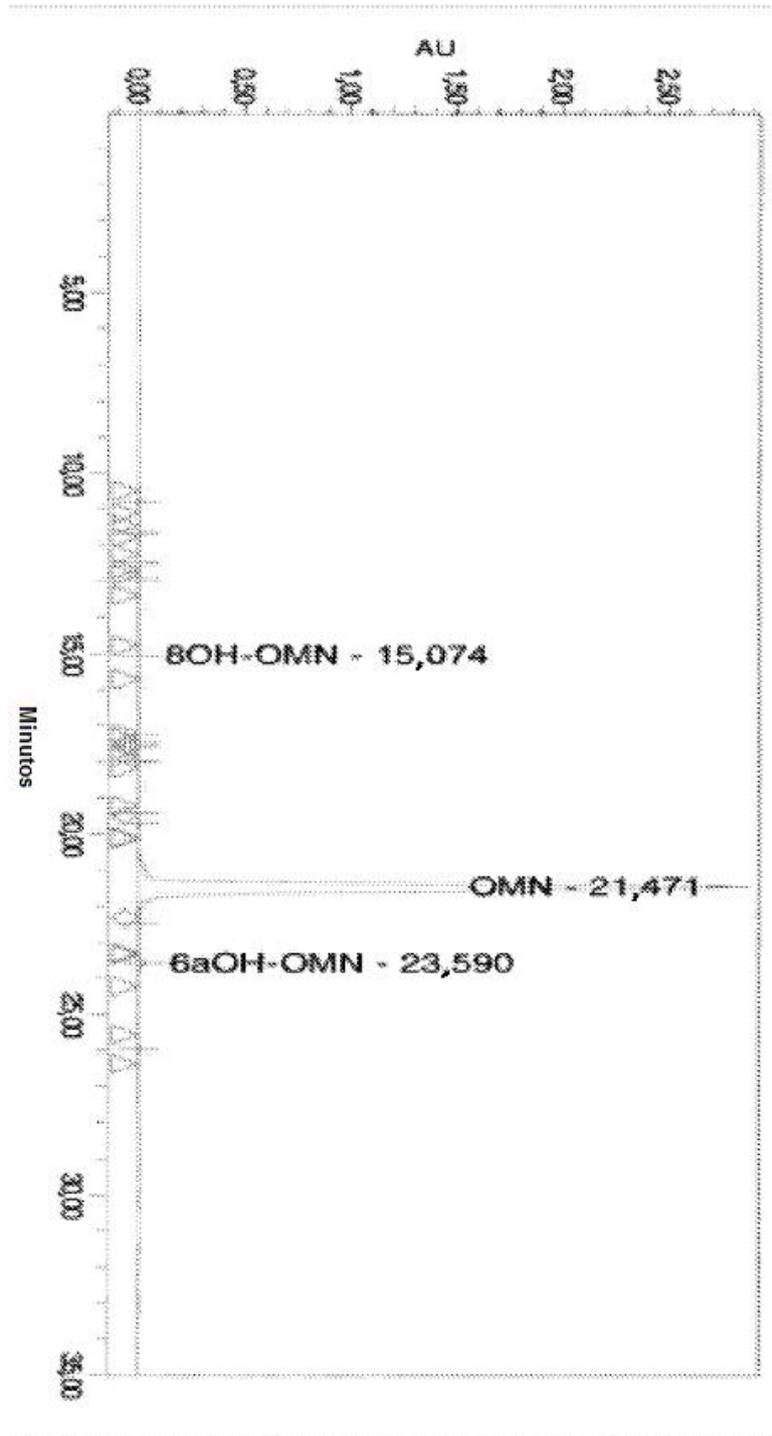


Fig. 3

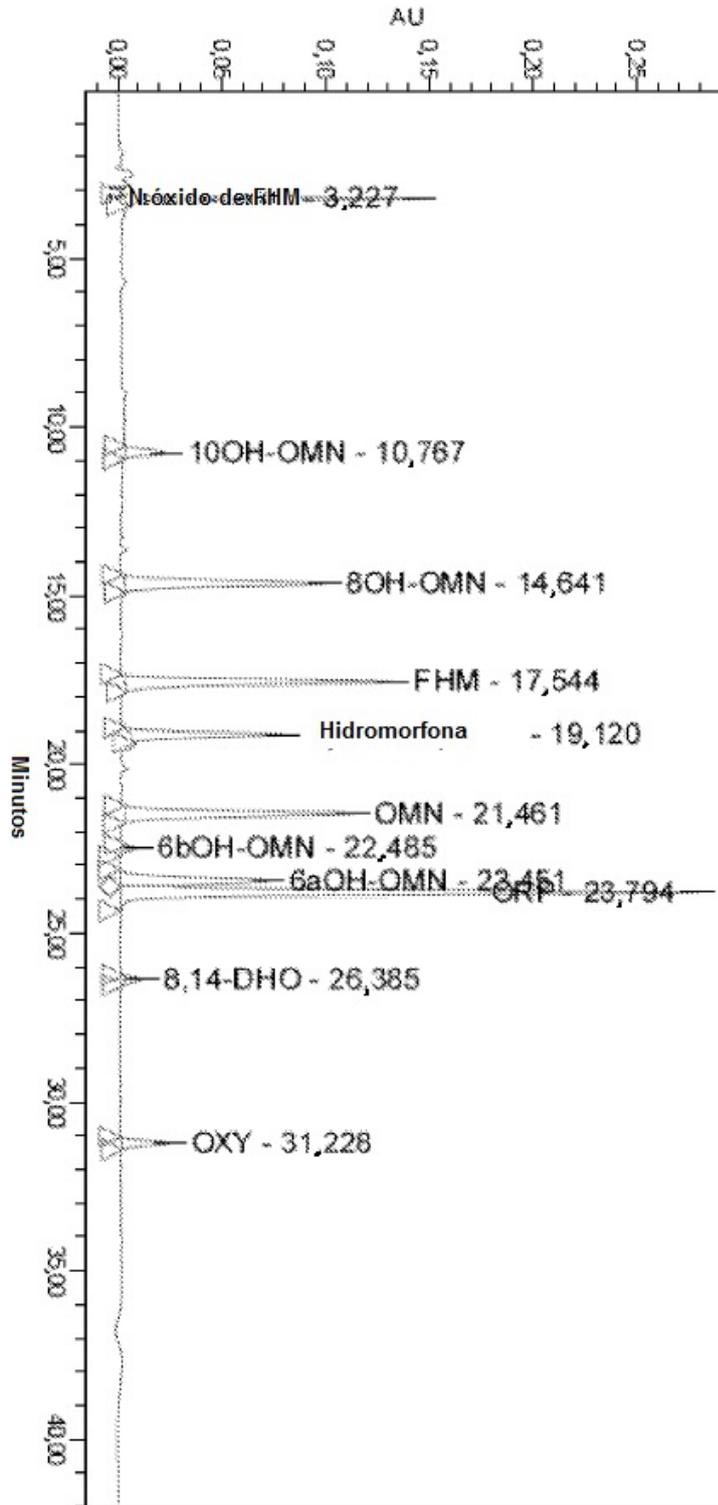


Fig. 4

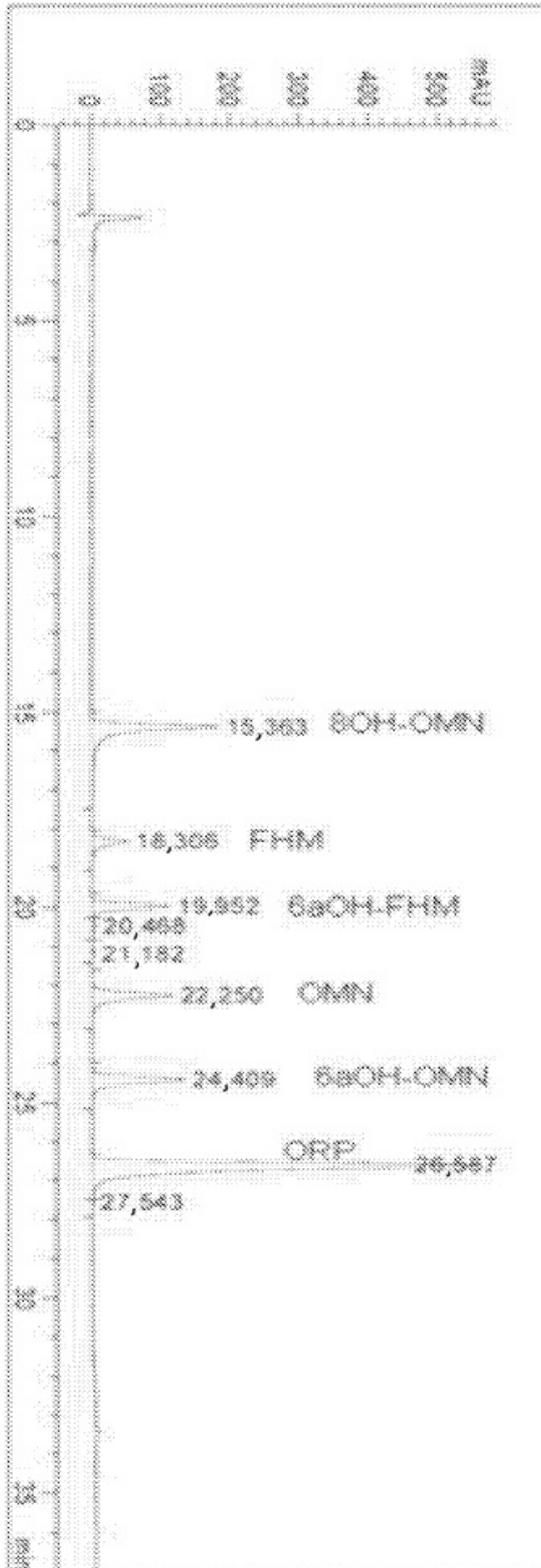


Fig. 5

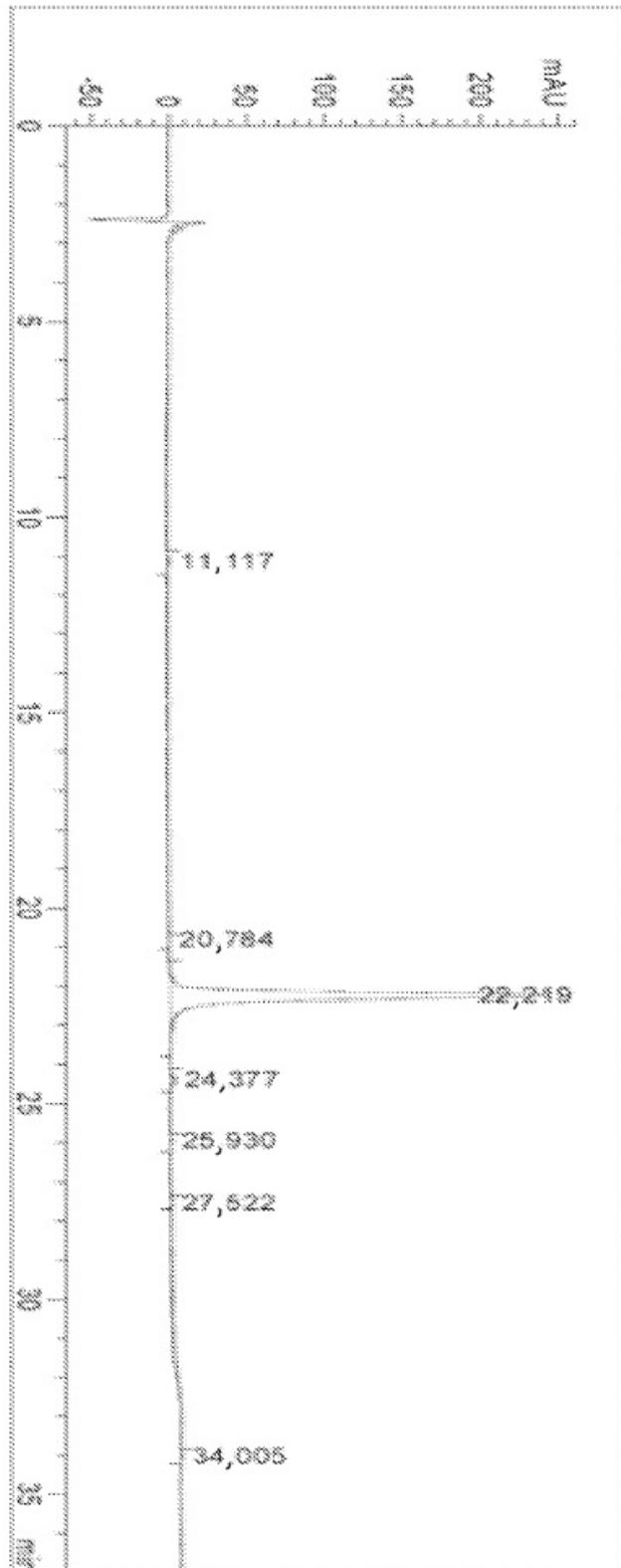


Fig. 6

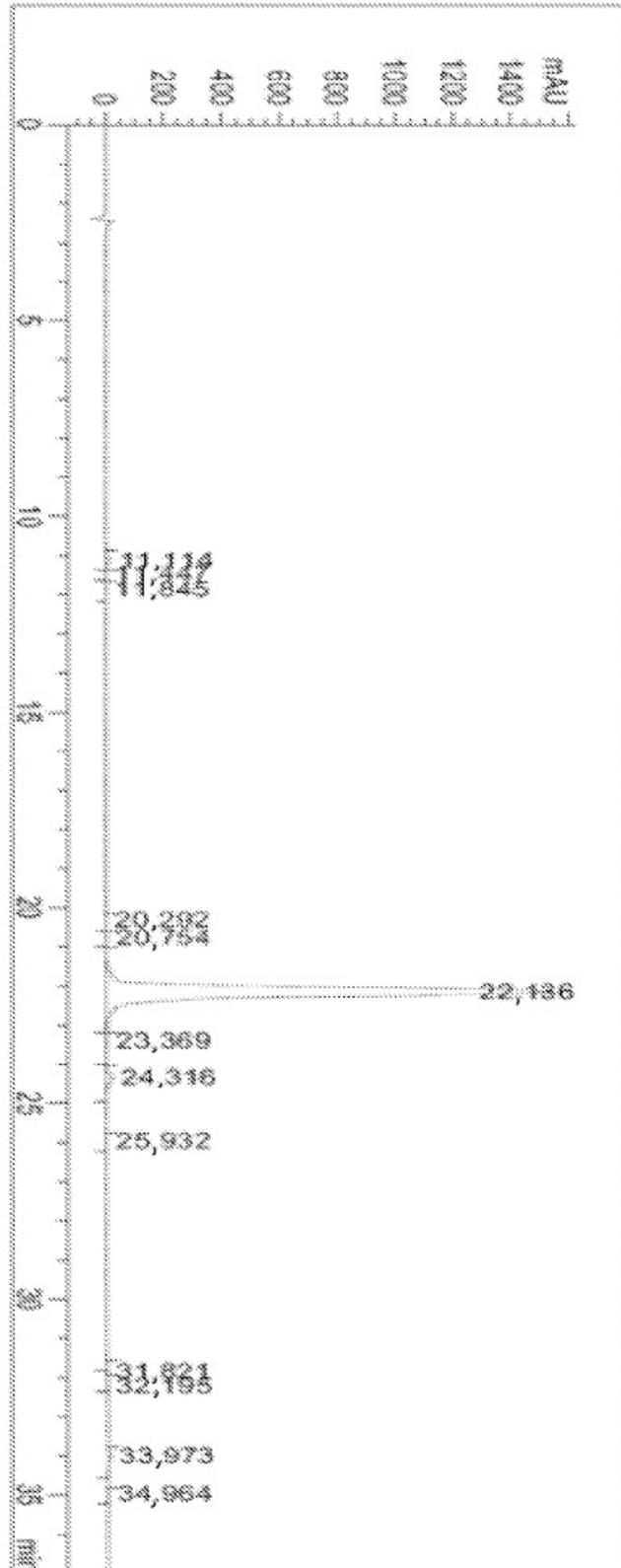


Fig. 7

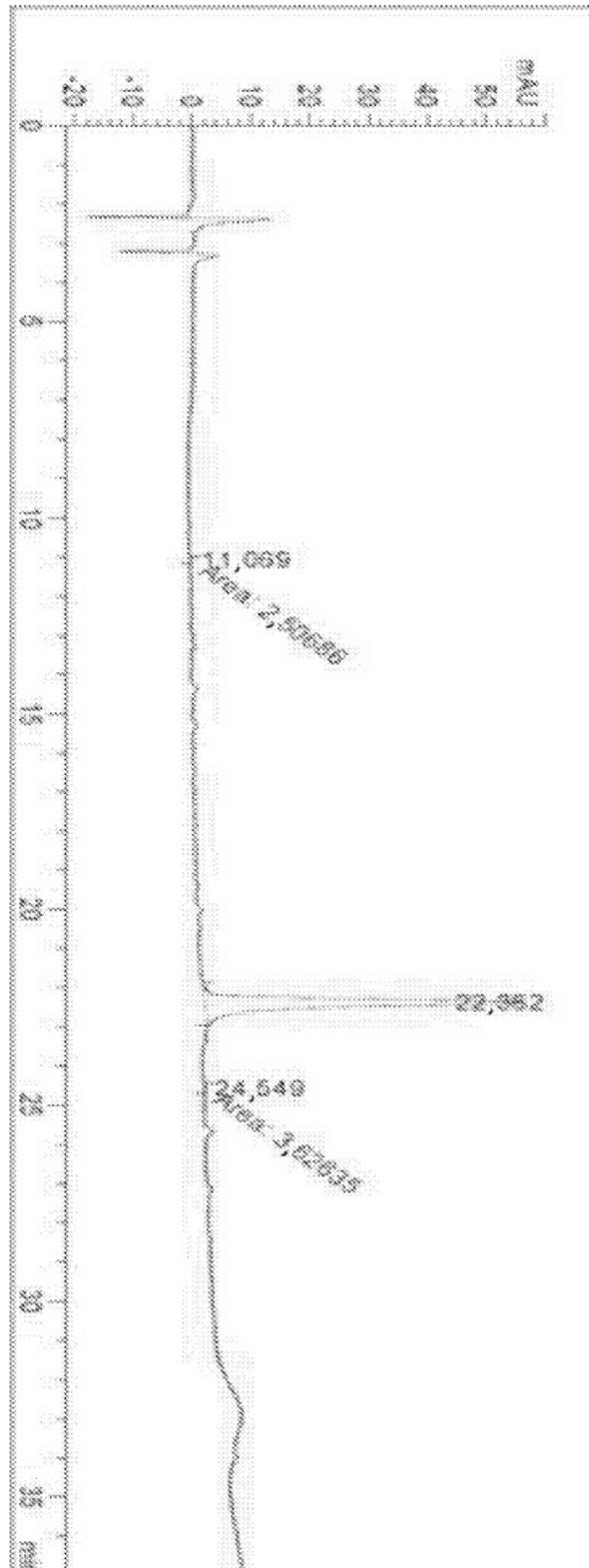


Fig. 8

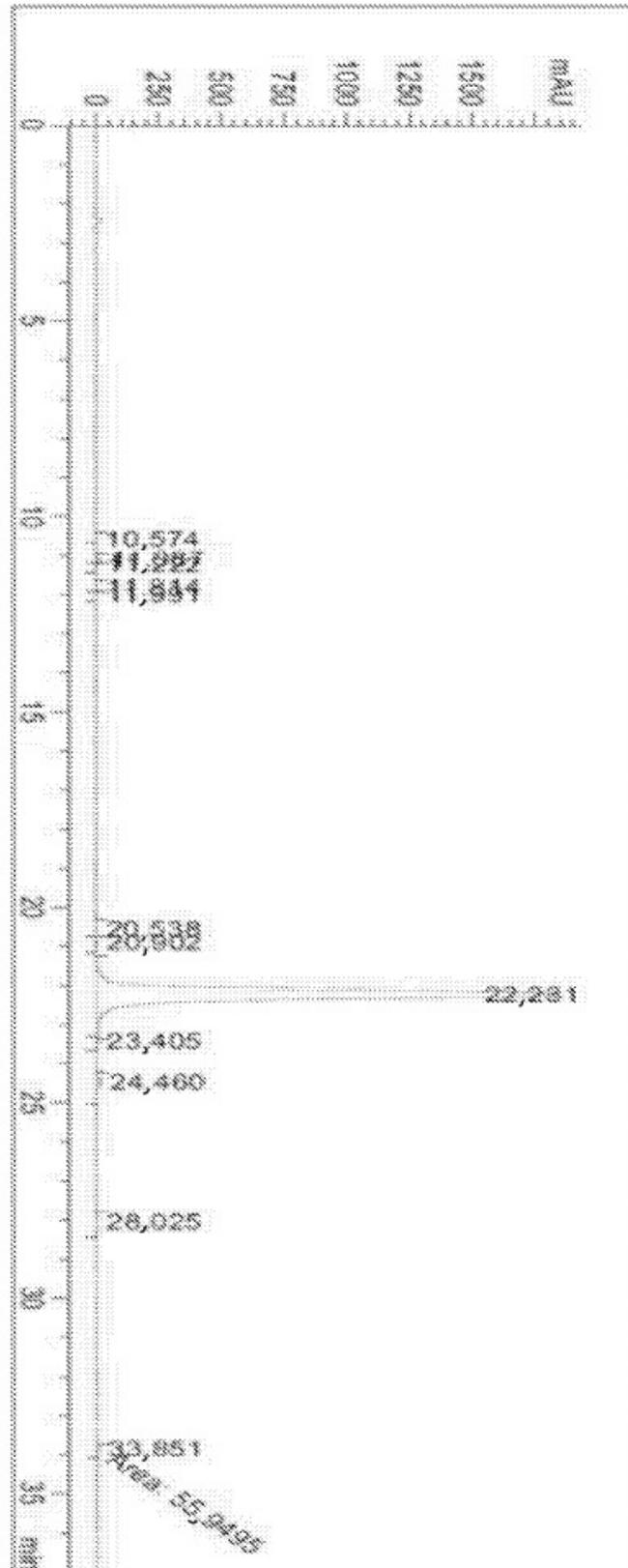


Fig. 9