

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 716 574**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.08.2013 PCT/US2013/053338**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14022733**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.08.2013 E 13747622 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.12.2018 EP 2880037**

54 Título: **Un método de preparación de oxycodona**

30 Prioridad:

**03.08.2012 GB 201213874**  
**10.06.2013 GB 201310275**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.06.2019**

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED**  
**COMPANY (100.0%)**  
**5th Floor 25 Farringdon Street**  
**London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**ARCHER, NICOLAS;**  
**YOUNG, MAUREEN;**  
**DAVIES, TIMOTHY;**  
**PRICE, AMY;**  
**BEASE, MICHAEL;**  
**JAMIESON, BARBARA;**  
**GRANT, EWART;**  
**HEINRICH, BRIAN y**  
**MATHARU, SAROOP**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 716 574 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

Un método de preparación de oxicodona

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la síntesis de alcaloides de oxicodona y sales de oxicodona, tales como el clorhidrato, que tienen perfiles de impurezas mejorados.

5 El documento WO2005/097801 (para Euro-Celtique S.A.) describe procedimientos para la preparación de clorhidrato de oxicodona que tiene menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Los procedimientos implican ya sea:

(a) oxidación de la tebaína para formar 14-hidroxicodeinona a un "pH apropiado para minimizar o eliminar" la producción de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidroxiquinina en la 14-hidroxicodeinona. Este procedimiento no se ejemplifica.

o

10 (b) tratamiento de un alcaloide de oxicodona o sal clorhidrato preparados previamente y aislados, de modo que se obtenga clorhidrato de oxicodona que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona. Un método ejemplificado implica volver a hidrogenar el alcaloide de oxicodona o la sal clorhidrato preparados previamente y aislados.

15 El documento WO2005/097801, sin embargo, no describe un método de preparación de clorhidrato de oxicodona que tenga menos de 25 ppm de 14-hidroxicodeinona a partir de 14-hidroxicodeinona preparada de manera convencional en una sola etapa. Adicionalmente, el documento WO2005/097801 no dice nada sobre las cantidades de 6 $\alpha$ -oxicodol producido según los procedimientos reivindicados.

El ejemplo 1b del documento WO2006/019364 describe que se disuelven 72.50 kg de 14-hidroxicodeinona en solución acuosa al 10% de ácido acético, se añade catalizador al 5% de Pd/C y la mezcla se hidrogena bajo presión excesiva de hidrógeno electrolítico 104 a 106. kPa a temperaturas de 30 a 35 °C.

20 Se ha desarrollado un procedimiento mejorado que supera las desventajas asociadas con los métodos de la técnica anterior. El presente procedimiento es apropiado para la fabricación a gran escala o industrial de alcaloides de oxicodona y sales de oxicodona.

25 En un aspecto, por lo tanto, la invención proporciona un procedimiento de preparación de una solución acuosa de aducto ácido de la oxicodona, comprendiendo dicho procedimiento hidrogenar una solución acuosa de 14-hidroxicodeinona y un ácido para formar una solución acuosa del aducto ácido de la oxicodona, en el que:

- la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq 55$  °C a  $\leq 100$  °C en presencia de un catalizador de hidrogenación y gas de hidrógeno,

- la solución acuosa de 14-hidroxicodeinona y ácido se calienta a dichas una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq 55$  °C a  $\leq 100$  °C antes de que se exponga al gas de hidrógeno, y

30 en el que la solución acuosa formada del aducto ácido de la oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.800% de área, según se determina por HPLC.

35 El procedimiento comprende hidrogenar una solución acuosa de 14-hidroxicodeinona y un ácido. El pH de la mezcla de reacción inicial puede ser cualquier pH apropiado que no afecte adversamente el perfil de impurezas de la reacción. En una realización, el pH de la mezcla de reacción inicial puede estar en el intervalo de aproximadamente  $\geq 1.0$  a aproximadamente  $< 7.0$ . En algunas realizaciones, el pH puede ser  $\geq$  a aproximadamente 1.5. En algunas realizaciones, el pH puede ser  $\geq$  a aproximadamente 2.0. En algunas realizaciones, el pH puede ser  $\leq$  a aproximadamente 6.5. En algunas realizaciones, el pH puede ser  $\leq$  a aproximadamente 6.0. En algunas realizaciones, el pH puede ser  $\leq$  a aproximadamente 5.5. En una realización, el pH de la mezcla de reacción inicial puede estar en el intervalo de aproximadamente  $\geq 2.0$  a aproximadamente  $\leq$  a aproximadamente 5.5, tal como

40 aproximadamente 5.0. El pH de la mezcla de reacción puede aumentar durante el curso de la reacción y, si se desea, el pH se puede disminuir mediante la adición de más ácido o una solución de ácido/agua.

El ácido se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico. En una realización, el ácido es ácido acético. En otra realización, el ácido es ácido fosfórico. En otra realización más, el ácido es ácido clorhídrico.

45 La solución del aducto ácido de la oxicodona formado se corresponde con el ácido usado en la reacción. De este modo, el acetato de oxicodona se corresponde con el ácido acético, el fosfato de oxicodona con ácido fosfórico, el citrato de oxicodona con ácido cítrico, el tartrato de oxicodona con ácido tartárico, el oxalato de oxicodona con ácido oxálico, el clorhidrato de oxicodona con ácido clorhídrico y el bromhidrato de oxicodona con ácido bromhídrico.

50 Se puede usar cualquier proporción v/v apropiada de agua: ácido. Por ejemplo, la proporción v/v de agua: ácido puede ser desde aproximadamente 10:0.01 a aproximadamente 0.01:10, tal como aproximadamente 5.0:1 a aproximadamente 5.5:1.

La proporción de ácido:14-hidroxicodeinona puede estar en el intervalo de aproximadamente 1:2.0 g/g a aproximadamente 1: 2.5 g/g, tal como aproximadamente 1: 2.15 g/g. La proporción de 14-hidroxicodeinona: agua puede estar en el intervalo de aproximadamente 1: 0.005 a aproximadamente 1: 10, tal como aproximadamente 1: 0.01 a aproximadamente 1: 3.13 g/g. Las cantidades de agua y/o ácido no son particularmente limitantes siempre que haya suficiente agua y/o ácido para disolver sustancialmente la 14-hidroxicodeinona. En este sentido, los inventores han encontrado que se puede añadir un mínimo de agua a la mezcla de reacción y la hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona se ha realizado con éxito para producir un aducto ácido de la oxidodona que tiene un bajo nivel de 6 $\alpha$ -oxicodol cuando la cantidad de agua añadida correspondía solo a la cantidad que hubiera estado presente en el catalizador humedecido con agua. La cantidad de agua presente en el catalizador y/o la 14-hidroxicodeinona (que también se puede usar húmeda) se puede tener en cuenta al calcular la cantidad total de agua que se usará.

La 14-hidroxicodeinona se disuelve sustancialmente en el agua y el ácido. La disolución de la 14-hidroxicodeinona puede fomentarse mediante el uso de una ayuda tal como la agitación y/o la sonicación.

Convencionalmente, la hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona se lleva a cabo a una temperatura ambiente. Por "temperatura ambiente", nos referimos a una temperatura de 30 °C o menos. En el procedimiento descrito en este documento, la hidrogenación se puede llevar a cabo a una o más temperaturas mayores que la temperatura ambiente, esto es, superiores a 30 °C y por debajo del punto de ebullición de la mezcla de reacción. El punto de ebullición de la mezcla de reacción puede variar dependiendo de la presión bajo la cual se lleva a cabo la reacción de hidrogenación.

En una realización de la presente invención, la hidrogenación se puede llevar a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq$  a aproximadamente 75 °C a aproximadamente  $\leq$  a aproximadamente 100 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\geq$  a aproximadamente 76 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\geq$  a aproximadamente 77 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\leq$  a aproximadamente 95 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\leq$  a aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\leq$  a aproximadamente 85 °C. En una realización preferida, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq$  a aproximadamente 77 °C a aproximadamente  $\leq$  85 °C, tal como aproximadamente 80 °C.

La hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq$  55 °C a  $\leq$  a aproximadamente 100 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\geq$  a aproximadamente 56 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\geq$  a aproximadamente 57 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\geq$  a aproximadamente 58 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\geq$  a aproximadamente 59 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\geq$  a aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\leq$  a aproximadamente 95 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\leq$  a aproximadamente 90 °C. En algunas realizaciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas  $\leq$  a aproximadamente 85 °C. En una realización preferida, la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq$  a aproximadamente 55 °C a aproximadamente  $\leq$  85 °C, tal como aproximadamente  $\geq$  a aproximadamente 60 °C a aproximadamente  $\leq$  a 80 °C.

El catalizador de hidrogenación puede ser un catalizador heterogéneo u homogéneo, preferiblemente un catalizador heterogéneo. El catalizador (ya sea heterogéneo u homogéneo) se debe seleccionar de manera tal que el catalizador reduzca preferentemente el doble enlace entre C-7 y C-8 en lugar de reducir el enlace C = O en C-6 (véase la figura 1). En una realización, el catalizador heterogéneo es un catalizador heterogéneo de metal del grupo del platino (PGM), por ejemplo, un catalizador heterogéneo de paladio o platino. En una realización, el catalizador heterogéneo es un catalizador de paladio heterogéneo. Los ejemplos de catalizadores de paladio incluyen, pero no se limitan a, paladio coloidal, esponja de paladio, placa de paladio o alambre de paladio. Los ejemplos de catalizadores de platino incluyen, pero no se limitan a, platino coloidal, esponja de platino, placa de platino o alambre de platino.

El catalizador de metal de PGM heterogéneo puede ser un PGM sobre un soporte sólido. El soporte se puede seleccionar del grupo que consiste en carbono, alúmina, carbonato de calcio, carbonato de bario, sulfato de bario, titania, sílice, circonia, ceria y una combinación de los mismos. Cuando el soporte es alúmina, la alúmina puede estar en forma de  $\alpha$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\beta$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\delta$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>,  $\theta$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> o una combinación de los mismos. Cuando el soporte es carbono, el carbono puede estar en forma de carbón activado (por ejemplo, carbón activado neutro, básico o ácido), negro de humo o grafito (por ejemplo, grafito natural o sintético). Un ejemplo de un catalizador de PGM heterogéneo es el paladio sobre carbono. Un ejemplo de otro catalizador de PGM heterogéneo es el platino sobre carbono.

La carga de catalizador puede ser de hasta aproximadamente 20% en moles. En una realización, la carga de catalizador puede ser de hasta 10% en moles y, en otra realización, puede estar en el intervalo de aproximadamente 0.1-10.0% en moles.

Aunque por lo general es suficiente que se añada una carga única de catalizador de hidrogenación a la mezcla de reacción, se puede añadir una segunda carga o más y la hidrogenación continuará si se ha determinado (por ejemplo, mediante un análisis en procedimiento) que la reacción no se ha completado y el material de partida permanece.

- 5 No existe una limitación particular sobre la presión a la que se lleva a cabo la hidrogenación. A este respecto, la hidrogenación se puede llevar a cabo convenientemente con una presión de hidrógeno inicial en el intervalo de hasta aproximadamente 100 psi, por ejemplo, aproximadamente  $40 \pm 5$  psi.

Al llevar al cabo el procedimiento de la invención a una temperatura mayor que la temperatura ambiente, es posible obtener un aducto ácido de la oxicodona con un perfil de impurezas mejorado. En una realización, es posible reducir significativamente los niveles de  $6\alpha$ -oxicodol, una impureza que debe controlarse a niveles particulares especificados en monografías oficiales tales como the US Pharmacopeia. Por ejemplo, la nueva publicación USP 33 para clorhidrato de oxicodona especifica que el criterio de aceptación para el  $6\alpha$ -oxicodol no puede ser más del 0.25%. Sin embargo, es importante reconocer que la monografía oficial se relaciona con el clorhidrato de oxicodona, que es apropiado para la formulación y posterior administración a una persona. A este respecto, el clorhidrato de oxicodona preparado en última instancia en una campaña de producción puede haber sufrido varios (o, de hecho, muchos) tratamientos de procesamiento para reducir el nivel de  $6\alpha$ -oxicodol, así como otras impurezas, hasta niveles suficientemente aceptables con el fin de cumplir con el estándar requerido. Por lo tanto, los tratamientos de procesamiento generalmente pueden resultar en tiempos de procesamiento extendidos en la planta y pérdida en el rendimiento del producto. Sin embargo, al llevar a cabo el procedimiento de la presente invención, la formación de  $6\alpha$ -oxicodol se puede minimizar en la reacción que lo produce como una impureza, reduciendo de este modo el requisito de procesamiento adicional. Los niveles de  $6\alpha$ -oxicodol no parecen verse afectados significativamente por las condiciones de hidrogenación de la presente invención. A este respecto, los niveles de  $6\alpha$ -oxicodol generalmente permanecen bajos de un experimento a otro.

Sin desear estar limitados por la teoría, el  $6$ -oxicodol no parece generarse a partir de la oxicodona (véase la figura 1). En su lugar, parece que se produce a partir de 14-hidroxicodeinona que se reduce a 14-hidroxicodeína y es este último compuesto que da como resultado la formación de  $6$ -oxicodol. El procedimiento de hidrogenación de la presente invención, por lo tanto, parece influir en la vía  $14\text{-hidroxicodeinona} \rightarrow 14\text{-hidroxicodeína} \rightarrow 6\text{-oxicodol}$ , de manera que la cantidad de  $6\alpha$ -oxicodol formado se encuentra en un nivel reducido. De acuerdo con lo anterior, el procedimiento de hidrogenación de la presente invención puede cumplir inmediatamente el criterio de aceptación especificado para el  $6\alpha$ -oxicodol en una sola etapa, mejorando de este modo la ruta de síntesis general del aducto ácido de la oxicodona (por ejemplo, clorhidrato de oxicodona) al aumentar el rendimiento del producto deseado de la reacción de hidrogenación (al disminuir la cantidad de 14-hidroxicodeinona perdida en la formación de impurezas), así como a la reducción o eliminación del requisito de tratamientos posteriores.

La presente invención proporciona un procedimiento en el que la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.800% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad de  $\leq$  a aproximadamente 0.700% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad de  $\leq$  a aproximadamente 0.600% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.500% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad de  $\leq$  a aproximadamente 0.400% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.300% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.250% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.225% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 200% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.175% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.150% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, la solución de aducto ácido de la oxicodona comprende  $6\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.100% de área, según se determina por HPLC. Un método de HPLC apropiado para determinar la cantidad de  $6\alpha$ -oxicodol es, por ejemplo, el método de clorhidrato de oxicodona PhEur 6.0 que se detalla a continuación. Un método de HPLC apropiado alternativo es el Método 2 de HPLC que también se describe a continuación.

Se ha encontrado que para minimizar la producción de  $6\alpha$ -oxicodol, la mezcla de reacción generalmente se calienta a temperatura antes de que comience la reacción de hidrogenación. En este sentido, los inventores han encontrado que cuando la reacción de hidrogenación comienza a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calienta después de que cesa la absorción de hidrógeno, la cantidad de  $6\alpha$ -oxicodol es relativamente alta en el alcaloide de

oxicodona aislado. El ejemplo 7 describe dicha reacción y se puede ver que la cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol al finalizar la reacción fue del 4.61% y fue del 2.40% en el alcaloide de oxicodona aislado. En contraste, el ejemplo 2.1 describe una reacción según la invención en la que el 6 $\alpha$ -oxicodol se produce en el licor después de la hidrogenación en 0.170% y en la base aislada 0.088%.

5 El calentamiento de la mezcla de reacción a temperatura se puede realizar purgando el recipiente de reacción con uno o más ciclos de nitrógeno/vacío (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro ciclos), opcionalmente seguido de uno o más ciclos de hidrógeno/vacío (por ejemplo, uno, dos o tres ciclos). A pequeña escala, los inventores no creen que la exposición de la mezcla de reacción al hidrógeno en los ciclos de purga sea perjudicial para producir niveles más bajos de 6 $\alpha$ -oxicodol. En una escala mayor, o incluso industrial, los ciclos de hidrógeno/vacío generalmente no se realizan. Durante la purga, la mezcla de reacción se puede agitar para estimular la eliminación del oxígeno disuelto. Después del ciclo de purga final, el recipiente puede dejarse al vacío y agitarse (ya sea por agitación o sacudida) mientras se calienta el recipiente. Una vez que la mezcla de reacción alcanza la temperatura deseada, la reacción de hidrogenación puede comenzar exponiendo la mezcla de reacción a gas de hidrógeno.

10 Alternativamente, la mezcla de reacción se puede calentar a la temperatura deseada y mantenerse a esa temperatura antes de exponer la mezcla de reacción al gas de hidrógeno. Por lo tanto, en una realización, la mezcla de reacción se puede mantener a una o más temperaturas por encima de la temperatura ambiente hasta aproximadamente 1 minuto o más antes de que se añada el gas de hidrógeno. En otra realización, la mezcla de reacción se puede mantener a una o más temperaturas por encima de la temperatura ambiente hasta aproximadamente 15 minutos o más antes de que se añada el gas de hidrógeno. En otra realización más, la mezcla de reacción se puede mantener a una o más temperaturas por encima de la temperatura ambiente hasta aproximadamente 6 horas o más antes de que se añada el gas de hidrógeno.

15 La reacción de hidrogenación se lleva a cabo durante un período de tiempo hasta que se determina que la reacción se ha completado. La finalización de la reacción se puede determinar mediante un análisis en procedimiento o identificando que ya no hay una captación de gas de hidrógeno. Por lo general, la hidrogenación se completa en aproximadamente 1 o 2 horas, y en algunas realizaciones, en aproximadamente 30 minutos. Sin embargo, la mezcla de reacción se puede mantener a temperatura y presión hasta aproximadamente 24 horas.

20 Una vez completada la reacción, el recipiente de reacción se puede enfriar a temperatura ambiente y purgar para eliminar el exceso de gas de hidrógeno (o viceversa). El catalizador de hidrogenación se puede eliminar mediante cualquier método apropiado, tal como la filtración, y el filtrado (que contiene el aducto ácido de la oxicodona) se puede tratar adicionalmente según se desee.

25 En otra realización, el procedimiento comprende además tratar la solución de aducto ácido de la oxicodona para formar un aducto ácido de la oxicodona sólido. Los ejemplos de aductos de oxicodona sólidos incluyen, pero no se limitan a, acetato de oxicodona o clorhidrato de oxicodona. Si la hidrogenación se lleva a cabo en ácido clorhídrico, se puede aislar clorhidrato de oxicodona sólido de la mezcla de reacción. También se prevé que la solución de aducto ácido de la oxicodona pueda sufrir un intercambio de sal para formar una solución de aducto ácido de la oxicodona que comprende un ácido diferente. Por ejemplo, una solución de acetato de oxicodona puede sufrir un intercambio de sal para formar una solución de clorhidrato de oxicodona.

30 En otra realización más, el procedimiento comprende además tratar la solución de aducto ácido de la oxicodona con una base para formar el alcaloide de oxicodona. Un ejemplo de una base apropiada es el hidróxido de amonio. Por lo general, se añade una base suficiente para que el alcaloide de oxicodona precipite fuera de la solución. Generalmente, el precipitado de alcaloide de oxicodona comienza a hacerse visible a aproximadamente pH 7 y por lo general se añade una base suficiente para aumentar el pH a aproximadamente 9. Esto asegura que el alcaloide de oxicodona esté en forma de base libre, así como permitiendo una recuperación máxima del alcaloide de oxicodona.

35 En otra realización, el procedimiento comprende además tratar el aducto ácido de la oxicodona sólido para formar un alcaloide de oxicodona. Esto se puede llevar a cabo redisolviendo el aducto ácido de la oxicodona sólido para formar una solución de aducto ácido de la oxicodona y tratando la solución con una base como se describe anteriormente. El alcaloide de oxicodona se puede recoger (por ejemplo, por filtración), opcionalmente lavarse una o más veces y secarse.

40 En algunas realizaciones, el alcaloide de oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.250% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, el alcaloide de oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.225% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, el alcaloide de oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.200% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, el alcaloide de oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.175% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, el alcaloide de oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.150% de área, según se determina por HPLC. En algunas realizaciones, el alcaloide de oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad de  $\leq$  a aproximadamente 0.100% de área, según se determina por HPLC. Un método de HPLC apropiado para

determinar la cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol es, por ejemplo, ya sea el método de clorhidrato de oxicodona PhEur 6.0 o el método de HPLC 2 que se detalla en los siguientes ejemplos.

5 En otra realización más, el alcaloide de oxicodona se puede suspender con un alcohol líquido y calentar con agitación opcional. Al enfriarse (con más agitación si se desea), el alcaloide de oxicodona se puede recolectar (por ejemplo, por filtración), opcionalmente se lava una o más veces con un alcohol y se seca. El alcohol puede ser un alcohol C<sub>1-10</sub> de cadena lineal, ramificada o cíclica y se puede seleccionar del grupo que consiste en metanol, etanol, propanoles (n- o i-), butanoles (n-, i- o t-), pentanoles, hexanoles y heptanoles. En una realización, el alcohol se puede seleccionar del grupo que consiste en etanol y metanol. En una realización, el alcohol es etanol. En otra realización, el alcohol es alcohol M, que está desnaturalizado en etanol al 96% con metanol al 4%. Los inventores han encontrado que el tratamiento con el alcohol elimina más 6 $\alpha$ -oxicodol (si está presente).

10 Opcionalmente o además, el alcaloide de oxicodona se puede cristalizar o recristalizar a partir de una mezcla de solventes apropiada, tal como diclorometano/etanol.

15 Otras impurezas que también se especifican en las monografías oficiales incluyen cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturadas (ABUK), tal como la 14-hidroxicodeinona y la codeinona. Ha habido mucha preocupación reciente sobre las ABUK debido a sus actividades biológicas propuestas como genotoxinas. Como tal, existe una necesidad continua de desarrollar procedimientos que produzcan bajo contenido de alcaloides de oxicodona de ABUK y bajas sales de oxicodona de ABUK, tales como bajo clorhidrato de oxicodona de ABUK. Sin pretender imponer ninguna teoría, parece que la 14-hidroxicodeinona que puede estar presente como una impureza en el alcaloide de oxicodona o su aducto ácido se origina a partir de dos fuentes: en primer lugar, el material de partida residual de 14-hidroxicodeinona sin reaccionar y, en segundo lugar, indirectamente de 8, 14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona que, según se ha argumentado, se convierte en 14-hidroxicodeinona en condiciones ácidas (véase la figura 1). De este modo, incluso si las condiciones de reacción son capaces de impulsar una reacción para formar oxicodona que tiene <10 ppm de 14-hidroxicodeinona, la ABUK, 14-hidroxicodeinona, se puede generar durante la formación de sal a través de la deshidratación de 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona. A este respecto, la 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona puede estar presente en la hidrogenación de la 14-hidroxicodeinona a oxicodona, ya que puede estar presente como una impureza en el material de partida de la 14-hidroxicodeinona. Por lo tanto, se puede llevar adelante en la transformación de 14-hidroxicodeinona en oxicodona, así como en la posterior formación de sal para formar una sal de oxicodona. Del mismo modo, la codeinona ABUK se puede generar durante la formación de sal a través de la deshidratación del precursor 8-hidroxi-7,8-dihidrocodeinona (no se muestra en la figura 1).

20 En una realización, por lo tanto, el aducto ácido de la oxicodona o el alcaloide de oxicodona preparado según la presente invención comprende  $\leq$  a aproximadamente 50 ppm de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada, tal como  $\leq$  a aproximadamente 25 ppm de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada, por ejemplo,  $\leq$  a aproximadamente 15 ppm de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada. En una realización preferida, el aducto ácido de la oxicodona o alcaloide comprende  $\leq$  a aproximadamente 10 ppm de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada. En otra realización, el aducto ácido de la oxicodona o alcaloide está sustancialmente libre de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada. La cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada se puede seleccionar del grupo que consiste en 14-hidroxicodeinona, codeinona y una mezcla de los mismos. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la temperatura a la cual se lleva a cabo la presente invención (esto es, mayor que la temperatura ambiente) es capaz de deshidratar simultáneamente 8,14-dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona (para producir 14- hidroxicodeinona), hidrogenando 14-hidroxicodeinona (para formar oxicodona), deshidratando 8-hidroxi-7,8-dihidrocodeinona, si está presente (para formar codeinona) e hidrogenando codeinona, si está presente (para formar hidrocodona).

25 La presente memoria descriptiva describe un procedimiento de preparación de un aducto ácido de la oxicodona, comprendiendo dicho procedimiento hidrogenar una mezcla de reacción que comprende 14-hidroxicodeinona y un ácido en un solvente que comprende un alcohol y opcionalmente agua para formar el aducto ácido de la oxicodona, en el que:

- la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas superiores a 30 °C y por debajo del punto de ebullición de la mezcla de reacción en presencia de un catalizador de hidrogenación y gas de hidrógeno,
- la mezcla de reacción de 14-hidroxicodeinona y ácido se calienta a dicha una o más temperaturas superiores a 30 °C y por debajo del punto de ebullición de la mezcla de reacción antes de exponerse al gas de hidrógeno, y

30 en el que el aducto ácido de la oxicodona comprende menos 6  $\alpha$ -oxicodol que el producido al llevar a cabo la hidrogenación a una temperatura de 30 °C o menos.

Todas las realizaciones descritas anteriormente, tales como las condiciones de hidrogenación, el catalizador de hidrogenación o la minimización en el nivel de 6  $\alpha$ -oxicodol producido, generalmente también se aplican a este procedimiento.

35 El solvente comprende un alcohol y opcionalmente agua. El alcohol puede ser un alcohol C<sub>1-10</sub> de cadena lineal, ramificada o cíclica y se puede seleccionar del grupo que consiste en metanol, etanol, propanoles (n- o i-), butanoles (n-, i- o t-), pentanoles, hexanoles y heptanoles. El alcohol puede ser etanol.

Como se mencionó anteriormente, la hidrogenación se puede llevar a cabo a una o más temperaturas superiores a la temperatura ambiente, esto es, a más de 30 °C y por debajo del punto de ebullición de la mezcla de reacción. El experto entenderá y tendrá en cuenta la presión de la reacción y el efecto que puede tener en el punto de ebullición de la mezcla de reacción.

- 5 La presente memoria descriptiva describe una solución acuosa de aducto ácido de la oxicodeona que comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.800% de área, según se determina por HPLC. El aducto ácido de la oxicodeona puede ser acetato de oxicodeona o clorhidrato de oxicodeona. La solución acuosa de aducto ácido de la oxicodeona puede comprender además  $\leq$  a aproximadamente 25 ppm de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada, preferiblemente  $\leq$  a aproximadamente 10 ppm.
- 10 La presente memoria descriptiva describe un aducto ácido de la oxicodeona sólido que comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.800% de área, según se determina por HPLC, preferiblemente  $\leq$  a aproximadamente 0.250% de área. El aducto ácido de la oxicodeona puede ser acetato de oxicodeona o clorhidrato de oxicodeona. El aducto ácido de la oxicodeona sólido puede comprender además  $\leq$  a aproximadamente 25 ppm una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada, preferiblemente  $\leq$  a aproximadamente 10 ppm.
- 15 La presente memoria descriptiva describe un alcaloide de oxicodeona sólido que comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq$  a aproximadamente 0.800% de área, según se determina por HPLC, preferiblemente  $\leq$  a aproximadamente 0.250% de área. El alcaloide oxicodeona puede comprender además  $\leq$  a aproximadamente 25 ppm de una cetona  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturada, preferiblemente  $\leq$  a aproximadamente 10 ppm.

La invención se describirá ahora por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

## 20 Ejemplos

General

Métodos analíticos

### 1. Clorhidrato de oxicodeona método HPLC PhEur 6.0

Columna	: Symmetry C18 5 micras 15.0cm x 4.6 mm
Fase móvil	: Se prepara una solución de la siguiente manera: se disuelven 1.1 g de heptanosulfonato de sodio monohidrato en 1000 mL de agua, se ajusta a pH 2.0 con una solución de ácido fosfórico al 50% v/v. : A 70 mL de acetonitrilo, 100 mL de MeOH y 830 mL de la solución anterior. : B 150 mL de acetonitrilo, 250 mL de MeOH y 600 mL de la solución anterior.
Velocidad de flujo	: 1.5 mL/minuto
Temperatura	: 40 °C
Detector	: UV @ 230nm
Volumen de inyección	: 10 microlitros.
Tiempo de ejecución	: 65 minutos.

Gradiente lineal:

Tiempo (min)	A % v/v	B % v/v
0	100	0
60	50	50
62	100	0
70	100	0

25

Se prepararon un blanco de HCl 0.1 M, 0.25 mg/mL de estándares de 14-hidroxicodeinona y codeinona, 0.58 mg/mL y 0.58  $\mu$ g/mL de un oxicodol en un estándar de HCl 0.1 M y luego se analizaron usando el método anterior. También

## ES 2 716 574 T3

se prepararon muestras de ~1 mg/mL de los licores después de la hidrogenación y alcaloide de oxycodona aislado en HCl 0.1 M.

### 2. Método de HPLC 2

2.1 Reactivos y materiales: (los reactivos y materiales equivalentes pueden ser sustituidos)

Ácido acético (HOAc)	J.T.Baker, Grado HPLC,
Acetonitrilo (ACN)	Fisher Scientific, Grado HPLC
1-Decanosulfonato, sal de sodio	Fluka, Grado HPLC
Filtros de fase móvil de HPLC	EM Science 0.2 µ PTFE
Ácido clorhídrico (HCl)	JT Baker, A.C.S. Reactivo
14-hidroxicodeinona	Estándar de referencia calificado
Metanol (MeOH)	Fisher Scientific, Grado HPLC
Clorhidrato de oxycodona	Estándar de referencia calificado
Hidróxido de sodio (NaOH)	J.T.Baker, A.C.S. Reactivo
Bitartrato de tebaína	Estándar de referencia calificado
Trietilamina (TEA)	Fisher Scientific, Grado HPLC
Agua (H <sub>2</sub> O)	Sistema de agua ultra pura MilliQ, Model A10

5

2.2 Instrumentación: (Se puede usar instrumentación equivalente)

Detector	Waters, 2487 Detector UV/VIS
Cromatógrafo	Waters 2690 Separations Module
Sistema de datos	Millennium 32 C/S, current JM version

2.3 Condiciones de operación: (Se puede usar instrumentación equivalente)

Columna	Phenomenex, Luna, C <sub>18</sub> (2), 3 µm, 100 x 4.6 mm		
Volumen de inyección	10 µL		
Temperatura	35°C		
Detección	UV a 280 nm		
Velocidad de flujo	1.5 mL/min		
Condiciones (mezcla) de gradiente lineal:	<u>Tiempo (min)</u>	<u>% MP A</u>	<u>% MP B</u>
	inicial	100	0
	20	90	10

## ES 2 716 574 T3

	40	0	100
	45	0	100
	46	100	0
	55	100	0

### 2.4 Preparación de la fase móvil:

Fase Móvil (MP) A: Se pesan 2.22 g de ácido decanosulfónico, sal de sodio y se transfieren a un matraz apropiado de 1 L. Se transfieren 750 mL de agua purificada, 100 mL de MeOH y 150 mL de ACN al matraz. Se mezclan bien para disolver completamente la sal de par iónico. Se añaden 20.0 mL de HOAc y 1.0 mL de TEA. Se ajusta el pH aparente a 3.5 con HOAc (o NaOH ~ 1 N). Se filtra y desgasifica la solución.

Fase Móvil (MP) B: Se pesan 2.22 g de ácido decanosulfónico, sal de sodio y se transfieren a un matraz apropiado de 1 L. Se transfieren 450 mL de H<sub>2</sub>O, 400 mL de MeOH y 150 mL de ACN en el matraz. Se mezclan bien para disolver completamente la sal de par iónico. Se añaden 20.0 mL de HOAc y 1.0 mL de TEA. Se ajusta el pH aparente a 3.5 con HOAc (o NaOH ~ 1 N). Se filtra y desgasifica la solución.

Nota: Esto producirá aproximadamente 1 L de cada fase móvil. Si se requiere más/menos, se ajustan los pesos y volúmenes de acuerdo con lo anterior para cada uno.

2.5 Preparación del diluyente: Usando HCl concentrado y agua de grado HPLC purificada, se prepara una solución de ácido clorhídrico 0.1 N.

### 5 2.6 Tiempos de retención aproximados de los analitos conocidos:

Analito	Tiempo de retención aproximado (min)	RRT
6 $\alpha$ -Oxicodol	11.4	0.58
Oxicodona	19.5	1.00
14-Hidroxicodeinona	22.0	1.12
Tebaína	33.0	1.69

10 2.7 Preparación de la solución de muestra: Se filtran aproximadamente 10 mL de la mezcla de reacción, para eliminar el catalizador, usando un filtro sin jeringa de 0.45  $\mu$ m. Se transfieren aproximadamente 0.10 mL (aproximadamente 100 mg) del filtrado a un vial de HPLC. Se transfiere 1.0 mL de metanol al vial y se mezclan. Se diluyen a 2.0 mL con diluyente y se mezclan bien.

### 2.8 Marcadores de tiempo de retención:

15 Se pesan aproximadamente 10 mg de 14-hidroxicodeinona y 6 $\alpha$ -oxicodol, 20 mg de estándar de referencia de oxicodona en un matraz volumétrico de 50 mL. Se añaden 5.0 mL de metanol y se someten a sonicación hasta que se disuelvan todos los sólidos. No someter a ultrasonidos durante más de un minuto. Se diluyen al volumen con diluyente y se mezclan bien.

### 2.9 Equilibrio del sistema:

Después de purgar la fase móvil a través de ambos depósitos, se bombea la fase móvil B, durante al menos 20 minutos. Se cambia a las condiciones del ensayo inicial y se bombea durante al menos 20 minutos.

20 2.10 Procedimiento: inyectar por separado: el diluyente como el blanco, el marcador de tiempo de retención y la solución de muestra.

2.11 Adecuación del sistema: realice los ajustes cromatográficos necesarios para lograr el requisito de adecuación del sistema necesario.

2.11.1 Resolución: La resolución entre 14-hidroxicodeinona y oxicodona, en la solución del marcador de tiempo de retención, debe ser NLT 2.0.

2.11.2 Factor de cola USP: el factor de cola USP del pico de oxicodona, en el marcador de tiempo de retención, debe estar entre 0.5 y 2.0.

5 2.12 Cálculos: Se resta cualquier pico de artefacto encontrado en la inyección de blanco.

2.12.1 % de 14-hidroxicodeinona remanente: % de área pico normalizada

$$\% \text{ de área (14-hidroxicodeinona)} = \frac{\text{Área del pico}_{14\text{-hidroxicodeinona}} \times 100}{(\text{Área}_{\text{oxicodona}} + \text{Área}_{14\text{-hidroxicodeinona}})}$$

2.12.2 % 6 $\alpha$ -oxicodol: % de área de pico

$$\% \text{ de área (6}\alpha\text{-oxicodol)} = \frac{\text{Área del pico}_{6\alpha\text{-oxicodol}} \times 100}{\text{Área total en el cromatograma}}$$

10 2.12.3 Resolución:

$$\text{Resolución} = \frac{2(RT_{14\text{-hidroxicodeinona}} - RT_{\text{oxicodona}})}{(W_{14\text{-hidroxicodeinona}} + W_{\text{oxicodona}})}$$

Donde: RT = Tiempo de retención en minutos.

W = Ancho del pico (en 5% por encima de la altura) en minutos.

2.12.4 Factor de cola USP: (al 5% por encima de la altura desde la línea base)

15 
$$T = W_{0.05} / 2f$$

Donde: T = factor de cola USP

W<sub>0.05</sub> = ancho del pico al 5% de su altura

f = distancia desde el pico máximo hasta el borde delantero del pico, la distancia se mide en un punto 5% de la altura del pico desde la línea de base.

20 Se reporta el porcentaje normalizado, por área, de 14-hidroxicodeinona desde la inyección de la muestra a 0.01%. Se reporta el porcentaje, por área de 6 $\alpha$ -oxicodol de la inyección de la muestra al 0.01%.

2.13 Cromatogramas típicos

La figura 2 muestra un cromatograma típico que usa solución ácida de HCl 0.1 N/agua como blanco.

La figura 3 muestra un cromatograma típico de los marcadores de tiempo de retención.

25 La figura 4 muestra un cromatograma típico de una solución de muestra.

3. Método de UPLC/MS-SIM para el nivel de PPM de 14-hidroxicodeinona y codeinona

3.1 Reactivos y materiales: (los reactivos y materiales equivalentes pueden ser sustituidos)

Acetato de amonio (NH <sub>4</sub> OAc)	Fluka, Grado HPLC
Ácido fosfórico	EMD, Reactivo HPLC
Metanol (MeOH)	Fisher Scientific, Grado HPLC

## ES 2 716 574 T3

Acetonitrilo (CAN)	Fisher Scientific, Grado HPLC
Agua purificada (H <sub>2</sub> O)	Sistema de agua gradiente MilliQ, Model A10
14-Hidroxicodeinona	Estándar de referencia calificado JM
Codeinona	Estándar de referencia calificado JM

### 3.2 Instrumentación: (Se puede usar instrumentación equivalente)

UPLC	Sistema UPLC Waters Acquity
Detector MS	Detector Waters Acquity SQ
Detector UV	Detector Waters Acquity TUV
Sistema de datos	Sistema de datos de cromatografía, Current JM Version
Balanza	Mettler-Toledo, Model AT261 o PG503-S, Gama Delta

- 5 3.3 Preparación de la fase móvil: (para 1 L cada uno, todos los recipientes deben enjuagarse completamente para evitar picos inesperados en la detección de MS)

Fase móvil A: se transfieren 400 mL de agua desionizada a un recipiente apropiado de fase móvil de 1 L, se pesan 0.77 g ( $\pm 0.03$  g) de acetato de amonio y se transfiere al recipiente de la fase móvil, se agita y se somete a sonicación para disolver completamente. Se transfieren 25 mL de acetonitrilo, 25 mL de MeOH y 550 mL adicionales de agua desionizada en el recipiente, se mezclan bien y se desgasifican al vacío durante 10 minutos.

- 10 Fase móvil B: se transfieren 100 mL de agua desionizada a un recipiente apropiado de fase móvil de 1 L, se pesan 0.77 g ( $\pm 0.03$  g) de acetato de amonio y se transfiere al recipiente de fase móvil, se agita y se somete a sonicación para disolver completamente. Se transfieren 450 mL de acetonitrilo y 450 mL de MeOH al recipiente, se mezclan bien y se desgasifican al vacío durante 10 minutos.

Diluyente (1 L): se transfiere 1 mL de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> a 1 L de agua desionizada y se mezcla bien.

- 15 3.4 Condiciones de funcionamiento:

Condiciones LC	
Columna	Waters, Acquity BEH Phenyl, 1.7 $\mu$ m, 2.1 x 100 mm
Temperatura de columna	60 °C
Temp. de muestra	15 °C
Volumen de inyección	5 $\mu$ L
Detección	UV a 210 nm
Velocidad de flujo	0.5 mL/min
Tiempo de ejecución	10 min

## ES 2 716 574 T3

Condiciones de gradiente			
<u>Tiempo (min)</u>	<u>% MP A</u>	<u>% MP B</u>	<u>Curva</u>
inicial	80	20	-
4.5	80	20	6
4.6	0	100	6
8.0	0	100	6
8.1	80	20	6
10.0	80	20	6

Condiciones MS (ESI, modo positivo)	
Voltaje capilar ESI	2.5 kV
Voltaje de cono	30 V (Especificar en la tabla de canales)
Extractor	3 V
Lentes RF	0.1 V
Temperatura de fuente	150 °C
Temperatura de desolvatación	450 °C
Gas de desolvatación	850 L/h
Gas de cono	30 L/h
Resolución LM	16.8 (basada en el archivo de calibración anual)
Resolución HM	15.0 (basada en el archivo de calibración anual)
Energía ion	0.4 V (basada en el archivo de calibración anual)
Ganancia	1.0
Intervalo de masas (M+H <sup>+</sup> en modo SIR)	298.25 (Codeinona) 314.24 (14-OH Codeinona) (Dalton, puede variar levemente cuando el instrumento se recalibre, configurar dos masas por separado en dos líneas en funciones MS)
Lapso de masas	0.4 (Dalton)
Dwell	0.05 Segundos
Suavizado SIR	Tamaño de ventana: 2 Recuento: 1
Tiempo de inicio de escaneo	1.0 min

Tiempo de parada de escaneo	6.0 min
Configuraciones fluidicas iniciales en eventos	Trayectoria de flujo de desecho

3.5 Tiempos de retención aproximados de analitos conocidos:

Analito	Tiempo de retención aproximado (min)	RRT
Oxicodona	~1.9	1.00
14-hidroxicodeinona	~2.6	1.37
Codeinona	~4.0	2.11

3.6 Preparación de la solución estándar de trabajo ABUK

- 5 • Se pesan 20 mg ( $\pm 2$  mg) cada uno (con precisión hasta que el segundo dígito superó el punto decimal) de los estándares de referencia de 14-hidroxicodeinona y codeinona en un matraz volumétrico de 100 mL. Se añaden ~20 mL del diluyente, se agita en vórtex, se somete a sonicación con un golpecito para disolverlo completamente, se diluye al volumen con el diluyente y se mezcla bien. Esta es la solución concentrada de ABUK-1.
- 10 • Se transfieren 5.0 mL de la solución concentrada de ABUK-1 a un matraz aforado de 50 mL, se diluye al volumen con el diluyente y se mezcla bien. Esta es la solución concentrada de ABUK-2.
- Se transfieren 5.0 mL de la solución concentrada de ABUK-2 a un matraz aforado de 100 mL, se diluye al volumen con el diluyente y se mezcla bien. Esta es la solución concentrada de ABUK-3.
- 15 • Se transfiere 1.0 mL de la solución concentrada de ABUK-3 a un matraz aforado de 100 mL, se diluye al volumen con el diluyente y se mezcla bien. Esta es la solución estándar de trabajo ABUK (~10 PPM). Se mantienen todas las soluciones a 15 °C o menos si no se usan de inmediato. La estabilidad de la solución se determinará en la validación.

3.7 Solución de comprobación de sensibilidad:

Se transfiere 1 mL de la solución estándar de trabajo ABUK a un matraz aforado de 10 mL, se diluye al volumen con el diluyente y se mezcla bien (~1 PPM). Se mantiene la solución a 15 °C o menos si no se usa inmediatamente.

20 3.8 Preparación de la solución de muestra:

Por duplicado, pese con precisión 55 mg ( $\pm 5$  mg) de la muestra de oxicodona HCl en un matraz volumétrico de 50 mL. Se disuelve la muestra y diluir al volumen con el diluyente. Se mezcla bien (la sonicación puede ser necesaria). Se mantiene todas las soluciones a 15 °C o menos si no se usan de inmediato.

3.9 Equilibrio y acondicionamiento del sistema:

- 25 Se bombea la fase móvil B durante al menos 10 minutos a una velocidad de flujo de 0.5 mL/min. Se cambia a las condiciones del ensayo inicial y se bombea durante al menos 10 minutos.

3.10 Procedimiento:

- 30 • Se inyecta una solución de muestra una vez (cualquier solución de muestra que se va a analizar).
- Se determina el tiempo de retención UV en el que el pico de oxicodona regresa a la línea de base en la inyección de la muestra.
- Se inyecta el diluyente dos veces.
- Se inyecta la solución de comprobación de sensibilidad una vez.
- Se inyecta seis veces la solución estándar de trabajo ABUK.
- Asegúrese de que se cumplen los criterios de idoneidad del sistema.

## ES 2 716 574 T3

- Se inyecta cada solución de muestra por duplicado en el perfil de gradiente completo.
- Se inyectan dos inyecciones de la solución estándar de trabajo ABUK como verificación estándar al final de todas las inyecciones de muestra.
- Se inyecta el diluyente al final.

- 5 • Asegúrese de que los resultados de la verificación estándar están satisfechos.
- Se cuantifican la 14-hidroxicodona y la codeinona en la (s) muestra (s) comparándolas con la respuesta promediada de ABUK

Solución estándar de trabajo.

- Se informa el nivel de 14-OH Codeinona y Codeinona en la muestra a 1 ppm más cercano.

10 3.11 Adecuación del sistema:

3.11.1 Sensibilidad: Las alturas máximas de 14-hidroxicodona y codeinona en la solución de control de sensibilidad deben ser NLT tres veces (3) veces las alturas de ruido correspondientes al mismo tiempo de retención en la inyección del diluyente (determinación del nivel de ruido: la línea de base de la inyección del diluyente está integrada en tres segmentos al mismo tiempo de retención que la ABUK para una ventana de tiempo de retención similar al ancho de pico del ABUK en la solución de comprobación de sensibilidad. El nivel de ruido es la altura de pico promediada de los tres segmentos).

- 15

3.11.2 Precisión: El % de RSD de las respuestas de área pico, para ambas ABUK, a partir de seis inyecciones de la solución estándar de trabajo ABUK, debe ser NMT 15.0%.

- 20 3.11.3 Verificación estándar: El % de diferencia entre el área pico promediada de ABUK (usada como denominador en el cálculo) de las seis inyecciones de solución estándar de trabajo y el área de pico ABUK correspondiente promediada de las dos inyecciones de control estándar debe ser NMT 15.0%.

3.12 Cálculos:

ABUK (PPM en forma de base libre):

$$PPM = \frac{(ABUK \text{ en muestra } PA_{\text{promedio}})(1000000)(Std \text{ ABUK } Conc. \text{ mg/mL})(\text{pureza Std ABUK}\{\text{en decimales}\})}{(Std \text{ ABUK } PA_{\text{promedio}})(\text{muestra } Conc. \text{ mg/mL}) \times CF_{\text{muestra}}}$$

25 Dónde:

ABUK =	14-hidroxicodona o codeinona
PA =	área del pico
Std =	Estándar
Avg =	Promedio
Conc =	Concentración (mg/mL)
CF =	Factor de conversión

\* Debido al hecho de que los estándares de referencia de 14-OH codeinona y codeinona están en forma de base libre, mientras que la muestra de oxycodona está en forma de sal HCl, se debe aplicar un factor de conversión (CF) a la muestra en el cálculo de ppm para las especies forman uniformidad.

$$\text{Factor de conversión (CF)} = \frac{MW \text{ de la forma base}}{MW \text{ de la forma sal}}$$

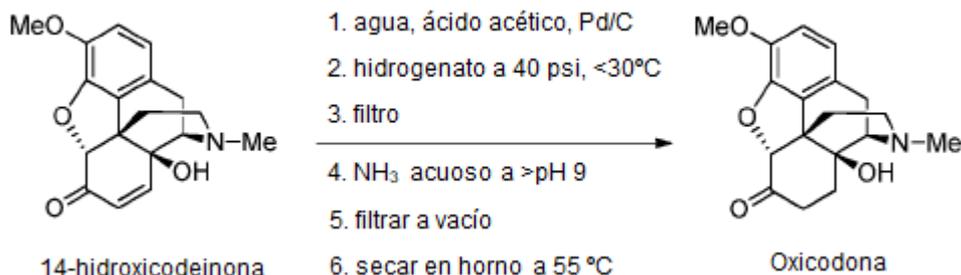
Analito	Peso Molecular
Oxycodona	315.36
Oxycodona HCl	351.82

## 3.13 Cromatogramas típicos

La figura 5 muestra cromatogramas típicos del diluyente como blanco.

La figura 6 muestra los cromatogramas típicos de la solución estándar de trabajo de ABUK (equivalente a 10 ppm).

5 La figura 7 muestra los cromatogramas típicos de una muestra de oxicodona HCl (enriquecida con ~10 ppm de las ABUK).

**Ejemplo 1 (comparativo)**

Se preparó una solución de ácido acético a partir de ácido acético glacial al 80% (18.3 mL) y agua (96 mL).

10 Se disolvió 14-hidroxicodeinona húmeda (51.0 g) con ayuda de sonicación en el ácido acético diluido preparado previamente. La solución de 14-hidroxicodeinona de color marrón tenía un volumen de 156 mL y un pH de 3.93. Esto se dividió en dos lotes (Ejemplo 1.1 y Ejemplo 1.2) de 78 mL que luego se cargaron para separar los recipientes de hidrogenación de Parr con paladio al 10% sobre carbón (0.14 g x 2 peso seco, LOD = 58.25, 0.34 g x 2 peso húmedo). Los recipientes de hidrogenación se purgaron primero con un ciclo de nitrógeno/vacío (tres veces) y luego con un ciclo de hidrógeno/vacío (tres veces). El ejemplo 1.1 y el ejemplo 1.2 luego se hidrogenaron cada una a 40 psi durante dos horas con los matraces de reacción abiertos a los depósitos de hidrógeno durante toda la hidrogenación. Se observó que el ejemplo 1.2 se agitó a una velocidad mayor que la del ejemplo 1.1.

15 Después de dos horas, las reacciones de hidrogenación se detuvieron y el exceso de hidrógeno se ventiló de los matraces. Cada mezcla de reacción se trató luego filtrando el catalizador bajo succión en Harbolite (capa de 5 mm), que luego se lavó con agua (10 mL). Ambos filtrados se analizaron por HPLC para determinar el contenido de oxicodol y ABUK (véase la tabla 1). Los filtrados del ejemplo 1.1 y del ejemplo 1.2 se ajustaron a pH 9.44 y pH 9.54 respectivamente durante 30 minutos usando una solución de amoníaco 50:50 (0.88) y agua. De la solución precipitaron precipitados de color crema fino.

20 Las mezclas se agitaron durante 2 horas dentro del intervalo de temperatura de 5-10 °C en un baño de hielo y agua. Los precipitados se separaron por filtración con succión y se lavaron con agua (10 mL) y alcohol M (10 mL). El alcohol M es etanol al 96% desnaturalizado con metanol al 4%. Los precipitados se secaron en horno a 55 °C, durante 2 días antes de ser pulverizados, se pesaron y analizaron por HPLC (véase la tabla 2) usando el método PhEur 6.0. Los rendimientos del alcaloide de oxicodona seco formado para los Ejemplos 1.1 y 1.2 fueron 13.9 g y 13.6 g respectivamente.

## Análisis de HPLC

30 Los líquidos después de la hidrogenación y los alcaloides de oxicodona aislados se analizaron usando el método de HPLC PhEur 6.0.

Tabla 1: Una tabla de los datos de HPLC para las muestras de licor después de la hidrogenación. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

Sustancia	Licor del ejemplo 1.1 (Agitación más lenta)			Licor del ejemplo 1.2 (Agitación más rápida)		
	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo	% de área	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo	% de área
Desconocida	11.283	0.54	0.319	11.297	0.54	0.259

ES 2 716 574 T3

Desconocida	12.978	0.62	0.076	12.967	0.62	0.054
$\alpha$ -oxicodol	13.268	0.64	1,815	13.287	0.64	1.178
Desconocida	15.217	0.73	0.187	15.237	0.73	0.175
DHDHC	15.903	0.76	0.087	16.023	0.77	0.054
$\beta$ -oxicodol	16.297	0.78	0.156	16.307	0.78	0.164
Desconocida	18.160	0.87	0.282	18.19	0.87	0.188
Oxicodona	20.793	1.00	96.688	20.817	1.00	97.411
Desconocida	24.015	1.15	0.389	24.053	1.16	0.516
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona						

La tabla 1 resume los resultados para las muestras de los licores de reacción tomados después de la hidrogenación. El contenido de  $6\alpha$ -oxicodol en ambas muestras fue relativamente alto: 1.815% de área (Ejemplo 1.1) y 1.178% de área (Ejemplo 1.2).

5           Tabla 2: Una tabla de los datos para las muestras aisladas de alcaloides de oxicodona. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

	Ejemplo 1.1 Producto seco (Agitación más lenta)			Ejemplo 1.2 Producto seco (Agitación más rápida)		
Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo	% de área	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo	% de área
Desconocida	11.297	0.54	0.303	11.302	0.54	0.286
$\alpha$ -oxicodol	13.287	0.64	1.217	13.293	0.64	0.833
Desconocida	13.910	0.67	0.34	13.923	0.67	0.030
Desconocida	15.238	0.73	0.093	15.248	0.73	0.089
$\beta$ -oxicodol	16.313	0.79	0.247	16.325	0.79	0.227
Desconocida	18.190	0.33	0.185	18.207	0.88	0.152
Oxicodona	20.760	1.00	97.401	20.763	1.00	97.767
Desconocida	24.057	1.16	0.467	24.082	1.16	0.559
Desconocida	39.907	1.92	0.037	39.867	1.92	0.045
Desconocida	46.880	2.26	0.016	46.897	2.26	0.012

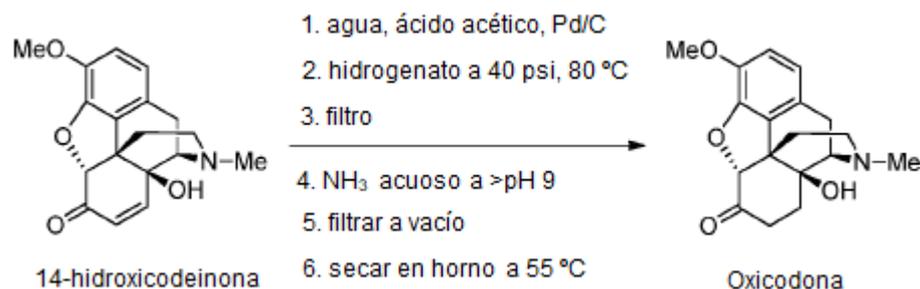
10           La tabla 2 muestra una diferencia en el contenido de  $6\alpha$ -oxicodol en el producto alcaloide de oxicodona cuando la reacción se agita a una velocidad mayor durante la hidrogenación. Sin embargo, el contenido del contenido de  $6\beta$ -oxicodol es mayor en 0.247% de área (Ejemplo 1.1) y 0.227% de área (Ejemplo 1.2) en contraste con los licores de hidrogenación.

**Ejemplo 2**

Se preparó una solución de ácido acético a partir de ácido acético glacial al 80% (18.3 mL) y agua (96 mL).

Se disolvió 14-hidroxicodeinona húmeda (51.0 g) con la ayuda de sonicación en el ácido acético diluido preparado previamente. La solución de 14-hidroxicodeinona de color marrón tenía un volumen de 153 mL. Esto se dividió en dos lotes de 76.5 mL y se hizo reaccionar más como se describe a continuación en el ejemplo 2.1 y el ejemplo 2.2.

### Ejemplo 2.1 (según la invención)



5

La solución de 14-hidroxicodeinona en ácido acético diluido se cargó en un recipiente de hidrogenación Parr con paladio al 10% sobre carbón vegetal (0.14 g de peso seco, LOD = 58.25, 0.34 g de peso húmedo). El recipiente de hidrogenación se colocó luego en una camisa de calentamiento en un hidrogenador Parr. El recipiente se purgó luego con un ciclo de nitrógeno/vacío (tres veces) y se siguió con un ciclo de hidrógeno/vacío (tres veces). Después del último ciclo de purga, el recipiente se dejó al vacío y se agitó mientras el recipiente se calentaba a 80°C. El hidrógeno se reintrodujo en el recipiente a una presión de 40 psi una vez que se alcanzaron los 80 °C. La hidrogenación se llevó a cabo durante 2 horas manteniendo la temperatura a 80 °C con el matraz de reacción abierto al tanque de reserva.

10

Después de 2 horas, la presión en el recipiente de hidrógeno se había reducido a 37 psi. El hidrógeno fue ventilado. El catalizador de Pd/C se separó por filtración en Harbolite (capa de 5 mm sobre papel de filtro) y se lavó con agua (10 mL). El filtrado se analizó mediante HPLC para determinar el contenido de oxicodol (véase la tabla 3). La mayor parte del filtrado se dejó durante la noche, después de lo cual se ajustó el pH a 9.41 a lo largo de 30 minutos usando una solución de amoníaco 50:50 (0.88) y agua. Un precipitado de color crema fino precipitó de la solución.

15

La mezcla se agitó durante 2 horas dentro del intervalo de temperatura de 5-10 °C en un baño de hielo y agua. El precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con agua (10 mL) y alcohol M (10 mL). El precipitado se secó en horno a 55 °C, durante la noche antes de ser pulverizado, se pesó y se analizó por HPLC (véase la tabla 4). Se obtuvieron 12.3 g de alcaloide de oxicodona seco.

20

#### Análisis de HPLC

El licor después de la hidrogenación y el alcaloide de oxicodona aislado del ejemplo 2.1 se analizaron usando el método de HPLC PhEur 6.0.

25

Tabla 3: Una tabla de los datos de HPLC para el licor después de la hidrogenación. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	11.365	0.54	0.367
Desconocida	12.225	0.58	0.019
Desconocida	12.995	0.62	0.164
$\alpha$ -oxicodol	13.403	0.64	0.170
Desconocida	14.093	0.67	0.056
Desconocida	15.383	0.73	0.244
$\beta$ -oxicodol + DHDHC	16.472	0.79	0.292
Desconocida	18.337	0.88	0.394

Oxicodona	20.952	1.00	97.672
Desconocida	22.245	1.06	0.114
Desconocida	23.897	1.14	0.322
Codeinona	25.060	1.20	0.069
Desconocida	39.890	1.90	0.070
Desconocida	46.853	2.24	0.029
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona			

5 La tabla 3 muestra que el contenido de 6 $\alpha$ -oxicodol es considerablemente inferior al 0.170% que el observado en el licor de reacción del ejemplo 1.1, que tenía un nivel de 1.82%. Como ambas muestras se hidrogenaron en el mismo hidrogenador Parr, el análisis de la muestra obtenida del presente ejemplo realizado en condiciones de hidrogenación en caliente mostró una gran reducción en la cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol que se estaba formando.

Tabla 4: Una tabla de los datos para el alcaloide de oxicodona aislado. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	7.348	0.37	0.021
Desconocida	9.417	0.48	0.018
Desconocida	10.612	0.54	0.307
Desconocida	12.157	0.62	0.155
$\alpha$ -oxicodol	12.435	0.63	0.088
Desconocida	13.105	0.67	0.038
Desconocida	14.353	0.73	0.103
$\beta$ -oxicodol + DHDHC	15.382	0.78	0.247
Desconocida	17.138	0.87	0.183
Oxicodona	19.643	1.00	98.451
Desconocida	22.612	1.15	0.237
Desconocida	29.510	1.50	0.011
Desconocida	32.707	1.67	0.010
Desconocida	38.470	1.96	0.079
Desconocida	45.472	2.31	0.029
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona			

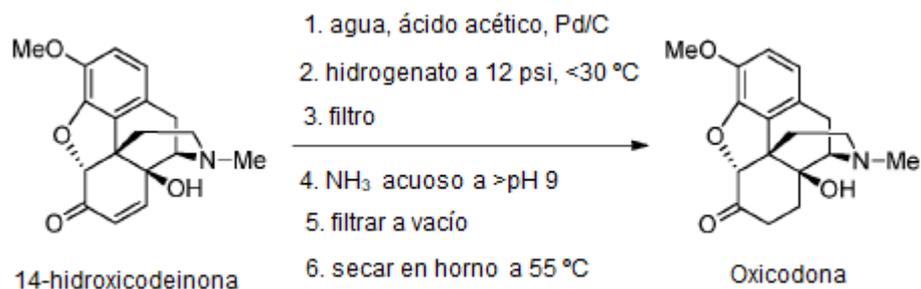
10 El análisis del alcaloide de oxicodona aislado mostró una reducción adicional en la cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol del 0.170% en la tabla 3 al 0.088% en la tabla 4.

El calentamiento del recipiente de hidrogenación a lo largo de la hidrogenación había reducido de forma beneficiosa la cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol formado durante la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona a alcaloide de oxicodona. El

análisis por HPLC mostró que la formación de 6 $\alpha$ -oxicodol se había reducido significativamente en el presente experimento en comparación con el ejemplo 1.1.

### Ejemplo 2.2 (comparativo)

Reducción de la presión de hidrógeno.



5

10

La solución de 14-hidroxicodeinona en ácido acético diluido se cargó en un recipiente de hidrogenación Parr con paladio al 10% sobre carbón vegetal (0.14 g de peso seco, LOD = 58.25, 0.34 g de peso húmedo). El recipiente se colocó luego en el hidrogenador Parr. El recipiente se colocó luego en un ciclo de nitrógeno/vacío (tres veces) y se siguió con un ciclo de hidrógeno/vacío (tres veces). Después del último ciclo de purga, se reintrodujo hidrógeno en el recipiente y la presión se redujo a 12 $\pm$ 5 psi. La hidrogenación se llevó a cabo durante 2 horas a temperatura ambiente con el matraz de reacción abierto al tanque de reserva.

15

El hidrógeno se ventiló. El catalizador de Pd/C se separó por filtración en Harbolite (capa de 5 mm sobre papel de filtro) y se lavó con agua (10 mL). El filtrado se analizó mediante HPLC para determinar el contenido de oxicodol (véase la tabla 5). La mayor parte del filtrado se dejó durante la noche, después de lo cual se ajustó el pH a pH 9.33 durante 30 minutos usando una solución de amoníaco 50:50 (0.88) y agua. Un precipitado de color crema fino precipitó de la solución.

20

La mezcla se agitó durante 2 horas dentro del intervalo de temperatura de 5-10 °C en un baño de hielo y agua. El precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con agua (10 mL) y alcohol M (10 mL). El precipitado se secó en horno a 55 °C, durante la noche antes de pulverizarse, se pesó y se analizó por HPLC (véase la tabla 6). Se obtuvieron 13.7 g de alcaloide de oxicodona seco.

Análisis de HPLC

El licor después de la hidrogenación y el alcaloide de oxicodona aislado del ejemplo 2.2 se analizaron usando el método de HPLC PhEur 6.0.

25

Tabla 5: Una tabla de los datos de HPLC para el licor después de la hidrogenación. Se han omitido las impurezas con un % de área <math><0.01\%</math>.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	11.310	0.54	0.370
$\alpha$ -oxicodol	13.298	0.64	2.726
Desconocida	14.690	0.71	0.023
Desconocida	15.257	0.73	0.152
DHDHC	15.917	0.76	0.134
$\beta$ -oxicodol	16.337	0.78	0.175
Desconocida	18.197	0.87	0.894
Oxicodona	20.825	1.00	95.210
Desconocida	23.817	1.14	0.215

Codeinona	24.952	1.20	0.026
Desconocida	39.883	1.92	0.045
Desconocida	46.817	2.25	0.030
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona			

El contenido de 6 $\alpha$ -oxicodol del presente experimento es mayor (a 2.726%) que el observado en el licor de reacción del ejemplo 1.2 (1.178%). Ambas muestras se hidrogenaron en el mismo hidrogenador Parr, por lo que el análisis de los licores de hidrogenación a baja presión muestra que se está formando una mayor cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol.

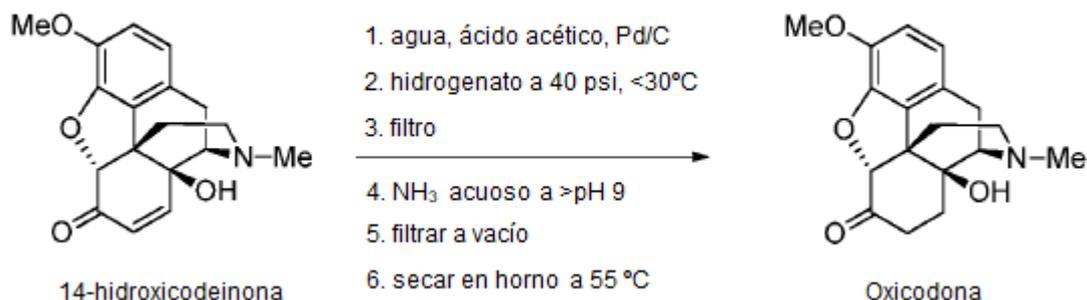
- 5 Tabla 6: Una tabla de los datos para el alcaloide de oxycodona aislado. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	7.350	0.37	0.015
Desconocida	9.408	0.48	0.016
Desconocida	10.617	0.54	0.306
$\alpha$ -oxicodol	12.450	0.63	1.662
Desconocida	13.083	0.67	0.035
Desconocida	14.353	0.73	0.081
DHDHC	14.937	0.76	0.091
$\beta$ -oxicodol	15.382	0.78	0.174
Desconocida	17.137	0.87	0.319
Oxicodona	19.655	1.00	96.750
Desconocida	22.893	1.16	0.448
Desconocida	29.542	1.50	0.010
Desconocida	38.570	1.96	0.062
Desconocida	45.487	2.31	0.018
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona			

- 10 La cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol en el alcaloide de oxycodona aislado del presente experimento es aproximadamente el doble de la observada en el alcaloide de oxycodona aislado del ejemplo 1.2. Las cantidades de 6 $\beta$ -oxicodol en ambos son aproximadamente similares.

### Ejemplo 3 (comparativo)

Mayor carga de catalizador



Se preparó una solución de ácido acético a partir de ácido acético glacial al 80% (9.2 mL) y agua (48 mL).

Se disolvió 14-hidroxicodeinona húmeda (25.5 g) con ayuda de sonicación en el ácido acético diluido preparado previamente. La solución de 14-hidroxicodeinona de color marrón tenía un volumen de 76 mL.

- 5 La solución de 14-hidroxicodeinona en ácido acético diluido se cargó en un recipiente de hidrogenación Parr con paladio al 10% sobre carbón vegetal (0.29 g de peso seco, LOD = 58.25, 0.70 g de peso húmedo). El recipiente se puso luego en un hidrogenador Parr. El recipiente se purgó luego con un ciclo de nitrógeno/vacío (tres veces) y se siguió con un ciclo de hidrógeno/vacío (tres veces). Después del ciclo de purga final, el recipiente de hidrógeno se reintrodujo en el recipiente y la presión de hidrógeno se ajustó a 40±5 psi. La hidrogenación se llevó a cabo durante 10 2.5 horas a temperatura ambiente con el matraz de reacción abierto al tanque de reserva.

- 15 Después de este tiempo, el hidrógeno se descargó. El catalizador de Pd/C se separó por filtración en Harbolite (capa de 5 mm sobre papel de filtro) y se lavó con agua (10 mL). El filtrado se analizó mediante HPLC para determinar el contenido de oxycodol (véase la tabla 7). La mayor parte del filtrado se dejó durante la noche, después de lo cual se ajustó el pH a pH 9.33 durante 30 minutos usando una solución de amoníaco 50:50 (0.88) y agua. Un precipitado de color crema fino precipitó de la solución.

La mezcla se agitó durante 2 horas dentro del intervalo de temperatura de 5-10 °C en un baño de hielo y agua. El precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con agua (10 mL) y alcohol M (10 mL). El precipitado se secó en horno a 55 °C, durante la noche antes de pulverizarse, se pesó y se analizó por HPLC (véase la tabla 8). Se obtuvieron 12.9 g de alcaloide de oxycodona seco.

- 20 Análisis de HPLC

Se analizaron las muestras de licor después de la hidrogenación y alcaloides de oxycodona aislados usando el método de HPLC PhEur 6.0.

Tabla 7: Una tabla de los datos de HPLC para el licor después de la hidrogenación. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	10.630	0.54	0.373
α-oxycodol	12.485	0.63	2.277
Desconocida	14.388	0.73	0.136
DHDHC	14.965	0.76	0.132
β-oxycodol	15.417	0.78	0.151
Desconocida	17.177	0.87	0.769
Oxycodona	19.747	1.00	95,960
Desconocida	22,660	1.15	0.203
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona			

Tabla 8: Una tabla de los datos para el alcaloide de oxycodona aislado. Se han omitido las impurezas con un % de área de &lt;0.01%.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	11.005	0.54	0.295
$\alpha$ -oxicodol	12.940	0.64	1.688
Desconocida	13.553	0.67	0.029
Desconocida	14.480	0.71	0.058
Desconocida	14.885	0.73	0.080
DHDHC	15.510	0.76	0.143
$\beta$ -oxicodol	15.940	0.78	0.145
Desconocida	17.803	0.88	0.129
Oxicodona	20.335	1.00	97.132
Desconocida	23.583	1.16	0.292

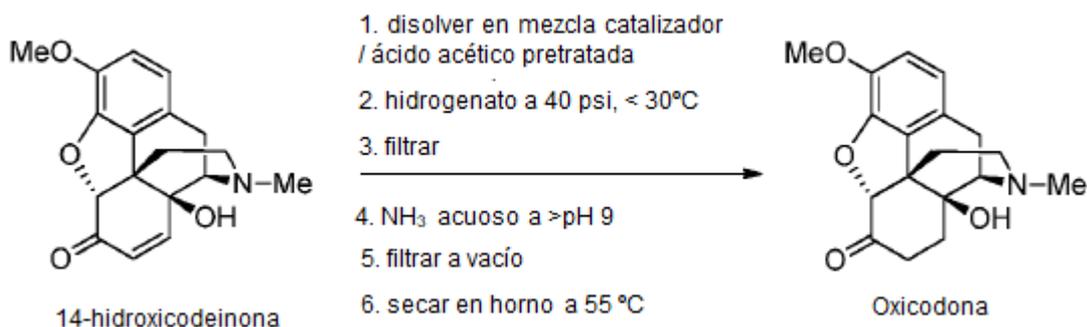
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona

- 5 El contenido de  $6\alpha$ -oxicodol de estas muestras es alto en 2.277% en los licores después de la hidrogenación y 1.688% en el alcaloide de oxycodona aislado. Las muestras producidas también tienen un mayor contenido de  $6\alpha$ -oxicodol que en las muestras correspondientes en el ejemplo 1.1 (donde se usó el mismo hidrogenador). El ejemplo 1.1 tiene un contenido respectivo de  $6\alpha$ -oxicodol de 1.815% y 1.217% y por lo que hay ~ 20% más de  $6\alpha$ -oxicodol en las muestras del presente experimento. Se observó que  $6\beta$ -oxicodol era aproximadamente igual en el ejemplo 1.1 y en el presente experimento.

10 La duplicación de la carga de catalizador aumentó, por lo tanto, la cantidad de  $6\alpha$ -oxicodol observada por análisis de HPLC en ~ 20%.

#### Ejemplo 4 (comparativo)

Pretratamiento de mezcla catalizador/ácido



- 15 Se preparó una solución de ácido acético a partir de ácido acético glacial al 80% (9.2 mL) y agua (48 mL).
- 20 Se cargó Pd al 10%/C (0.14 g de peso seco, LOD = 58.25, 0.34 g de peso húmedo) en un recipiente de hidrogenación Parr con la solución de ácido acético diluida anterior. Este se colocó en el mismo hidrogenador Parr que se usó en el ejemplo 1.2 y se realizaron tres ciclos de purga de nitrógeno/vacío seguidos de tres ciclos de hidrógeno/vacío. Después del ciclo final, el recipiente de hidrogenación se puso a vacío y el matraz se calentó a

5 80±5°C mientras se agitaba. El hidrógeno se reintrodujo en el recipiente una vez que se alcanzaron los 80 °C a una presión de 40±5 psi y el matraz se agitó bajo una presión de hidrógeno a 80±5 °C, durante 2 horas. Luego se dejó enfriar el recipiente a temperatura ambiente sin agitación antes de que se disolviera 14-hidroxicodeinona (25.5 g) húmeda en la mezcla de ácido acético/catalizador de Pd con ayuda de sonicación. El recipiente se colocó de nuevo en el hidrogenador Parr y se realizaron tres ciclos de purga de nitrógeno/vacío seguidos de tres ciclos de hidrógeno/vacío. Después del ciclo final, el recipiente de hidrogenación se llenó con hidrógeno a una presión de 40±5 psi y la hidrogenación se llevó a cabo durante dos horas con agitación a una temperatura ambiente (por debajo de 30 °C). El recipiente de reacción se abrió al depósito de hidrógeno durante la hidrogenación.

10 Después de este tiempo, el hidrógeno se descargó. El catalizador de Pd/C se separó por filtración en Harbolite (capa de 5 mm sobre papel de filtro) y se lavó con agua (10 mL). El filtrado se analizó mediante HPLC para determinar el contenido de oxicodol (véase la tabla 9). La mayor parte del filtrado se dejó durante la noche, después de lo cual se ajustó el pH a 9.42 a lo largo de 30 minutos usando una solución de amoníaco 50:50 (0.88) y agua. Un precipitado de color crema fino precipitó de la solución.

15 La mezcla se agitó durante 2 horas dentro del intervalo de temperatura de 5-10°C en un baño de hielo y agua. El precipitado se separó por filtración con succión y se lavó con agua (10 mL) y alcohol M (10 mL). El precipitado se secó en horno a 55 °C, durante la noche antes de pulverizarse, se pesó y se analizó por HPLC (véase la tabla 10) usando el método PhEur 6.0. Se obtuvieron 13.7 g de alcaloide de oxicodona seco.

Análisis de HPLC

20 Las muestras de licor después de la hidrogenación y alcaloides de oxicodona aislados se analizaron usando la HPLC PhEur 6.0.

Tabla 9: Una tabla de los datos de HPLC para el licor después de la hidrogenación. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	10.640	0.54	0.363
α-oxicodol	12.495	0.63	2.625
Desconocida	14.398	0.73	0.086
DHDHC	14.977	0.76	0.151
β-oxicodol	15.427	0.78	0.148
Desconocida	17.205	0.87	0.275
Oxicodona	19.975	1.00	96.085
Desconocida	20.975	1.06	0.052
Desconocida	22.697	1.15	0.214
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona			

25 Tabla 10: Una tabla de los datos para el alcaloide de oxicodona aislado. Se han omitido las impurezas con un % de área <0.01%.

Sustancia	Tiempo de retención (minutos)	Tiempo de retención relativo (minutos)	% de área
Desconocida	11.010	0.54	0.302
α-oxicodol	12.947	0.64	1.436
Desconocida	13.585	0.67	0.034

Desconocida	14.903	0.73	0.072
DHDHC	15.525	0.76	0.121
$\beta$ -oxicodol	15.957	0.78	0.160
Desconocida	17.805	0.88	0.272
Oxicodona	20.340	1.00	97.361
Desconocida	23.567	1.16	0.242
DHDHC = 8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona			

5 El presente experimento se hidrogenó usando el mismo hidrogenador Parr que en el ejemplo 1.2 y, por lo tanto, los resultados de HPLC del presente ejemplo se compararán con los del ejemplo 1.2. La cantidad de 6 $\alpha$ -oxicodol aumentó en este experimento en proporción con los niveles observados en el ejemplo 1.2 que tenían las mismas condiciones de hidrogenación, excepto por la primera hidrogenación previa del catalizador en el presente experimento. En este sentido, el ejemplo 1.2 tenía niveles de 6 $\alpha$ -oxicodol de 1.178% y 0.833% respectivamente. El presente experimento tuvo niveles de 6 $\alpha$ -oxicodol de 2.625% y 1.436% respectivamente, lo cual es ~ 100% mayor que en el ejemplo 1.2. Los niveles de 6 $\beta$ -oxicodol en el ejemplo 1.2 y el presente experimento fueron aproximadamente iguales a aproximadamente 0.2%.

#### Ejemplo 5 (según la invención)

Evaluación de los efectos de la temperatura sin tiempo de espera antes de la adición de hidrógeno

15 Se añadió 14-hidroxicodeinona (100 g, LOD 50.9%) a un recipiente de hidrogenación hastelloy, junto con agua (145.5 mL) y solución de ácido acético al 80% (24.0 mL). La mezcla se agitó hasta que la mayoría de la 14-hidroxicodeinona estaba en solución. Se añadió Pd al 10%/C (1.02 g) y se observó que ocurrió una leve efervescencia. Como la 14-hidroxicodeinona estaba muy húmeda en el pesaje, se consideró posible que estuviera presente algo de formiato de amonio (generado durante la preparación de la 14-hidroxicodeinona) que, al añadir ácido, formó ácido fórmico. El ácido fórmico puede haber formado entonces gas de hidrógeno en presencia del catalizador.

20 Una vez que la efervescencia hubo disminuido un poco, el matraz se evacuó y se purgó con nitrógeno cuatro veces y luego se liberó a presión ambiente antes de sellar (bajo nitrógeno). Se puso en marcha el agitador y la mezcla de reacción se calentó a 80°C. La presión aumentó con el calentamiento y se añadió hidrógeno tan pronto como la mezcla alcanzó los 80 °C. La presión de hidrógeno se controló hasta que se mantuvo estable. Para controlar la captación, se aisló el matraz y se controló la presión del espacio de cabeza del matraz de reacción. Ninguna disminución en la presión indicó que la hidrogenación había cesado. Una vez que la presión de hidrógeno fue estable, el matraz se aisló del suministro de hidrógeno y se dejó bajo una atmósfera de hidrógeno a 80 °C, durante la noche.

Tiempo	Medidor de matraz/psi	Temp/°C	Notas
0	0	18	Inicio de calentamiento
20 min	19	89	La mezcla de reacción se dejó enfriar a 84 °C antes de presurizar con hidrógeno
29 min	41	84	Hidrogenado inicialmente con matraz aislado de suministro de hidrógeno
31 min	31		Presurizado de nuevo a 41 psi, luego se deja abierto al suministro de hidrógeno
44 min	43		Captación de hidrógeno monitoreada - todavía consume

ES 2 716 574 T3

56 min	43	83	Captación de hidrógeno monitoreada - no consume. Izquierda aislada del suministro de hidrógeno.
76 min	41	75	
16 h 5 min	41	80	
17 h 20 min	41	80	Suprimir el calor

5 La mezcla de reacción se dejó enfriar a menos de 30°C con la ayuda de un baño de hielo. Se liberó hidrógeno al vacío y el matraz se purgó con un ciclo de vacío/nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre Harbolite para eliminar el catalizador y el catalizador se lavó con agua (60 mL). Se tomó una muestra del filtrado para su análisis. El pH del filtrado restante se ajustó a 9.0-9.5 (medido) con una solución de amoníaco 0.88: agua (1: 1 v/v) (56 mL). El pH se volvió a controlar después de 10 min de agitación (pH 9.37) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo (0-5 °C) durante 2 h. El sólido se filtró y se lavó con agua (30 mL), seguido de alcohol M (30 mL). El sólido se sacó para dar una oxiconona base en bruto. Se tomó una muestra del material en bruto para su análisis. El sólido restante se cargó en un matraz y se suspendió con alcohol M (353 mL) a reflujo durante 1 h. La lechada se dejó enfriar a temperatura ambiente y se enfrió más a 0-5 °C con un baño de hielo. La oxiconona base se filtró y se lavó con alcohol M frío (98.1 mL), se sacó, se secó y se secó a 55 °C, durante la noche. Se tomó una muestra de la oxiconona base para el análisis y se usaron 10 g de la base para preparar la sal de clorhidrato. También se analizó una muestra del clorhidrato de oxiconona.

6α-Oxicodol en licor después de la hidrogenación (% de área)‡	6α-Oxicodol en oxiconona base en bruto (% de área)‡	6α-Oxicodol en oxiconona aislada (% de área)‡	6α-Oxicodol en oxiconona HCl (% de área)‡
0.7	0.36	0.12	0.03
ABUK§ en licor después de la hidrogenación (ppm)#	ABUK§ en oxiconona base en bruto (ppm)#	ABUK§ en oxiconona aislada Base (ppm)#	ABUK§ en oxiconona HCl (ppm)#
<1	<1	<1	2
Método ‡HPLC = Clorhidrato de oxiconona método PhEur 6.0.			
§ABUK = 14-hidroxicodeinona, no se detectó codeinona.			
#LCMS (un método no validado) se usó para analizar los niveles de ABUK.			

15 Los resultados indican que aunque se usó 14-hidroxicodeinona de peor calidad como material de partida, las cantidades de 6α-oxicodol en el licor después de la hidrogenación y la base en bruto son aún más bajas que las cantidades de 6α-oxicodol producidas en una hidrogenación a temperatura ambiente (por ejemplo, en comparación con los niveles de 6α-oxicodol en el ejemplo 1). Además, las cantidades de 6α-oxicodol presentes en la oxiconona aislada y la sal de clorhidrato también están muy por debajo del estándar de 0.25% de NMT especificado en la USP 33 para clorhidrato de oxiconona. Adicionalmente, los niveles de ABUK en todas las etapas de la reacción son muy bajos.

**Ejemplo 6 (según la invención)**

Evaluación de los efectos de la temperatura y el tiempo de espera antes de la adición de hidrógeno.

25 Se realizaron tres experimentos de hidrogenación en caliente con condiciones experimentales y rendimientos como se muestra en la tabla (a continuación) usando el mismo lote de 14-hidroxicodeinona y la misma proporción de ácido acético y agua para evaluar los efectos de la temperatura y el tiempo de espera antes de la adición de hidrógeno en

## ES 2 716 574 T3

los niveles de 6 $\alpha$ -oxicodol y ABUK en la oxicodona base producida de este modo. Las sales de HCl se generaron a partir de las bases y se evaluaron los niveles de ABUK.

Exp.	SM* (g)	Agua (g)	Ácido acético (g)	Pd/C (g)	Intervalo de temp (°C)	Tiempo de espera antes de la adición de H <sub>2</sub>	Cambio de aislamiento	Rendimiento LOD (g)	Rendimiento (%)
1	4.15	13.3	1.67	0.04	80±5	15 min	a	3.60	86
2	6	19.23	2.41	0.06	80±5	6 h	b	2.36	78
3	6	19.23	2.41	0.06	60±5	6 h	a	5.44	90

\*SM = material de partida = 14-hidrocodeinona

<sup>a</sup> Según el procedimiento a continuación

<sup>b</sup> La mitad de la mezcla de reacción se tomó después de la hidrogenación

5 El procedimiento general usado para la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona para formar una oxicodona base y la posterior formación de sal de la sal de oxicodona HCl es como se describe a continuación, excepto que se indique lo contrario.

Hidrogenación en caliente de 14-hidroxicodeinona.

10 Se cargó la 14-hidroxicodeinona en un recipiente a presión de vidrio seguido de agua (3.21 g de agua por gramo de 14-hidroxicodeinona) y ácido acético (0.40 g por gramo de 14-hidroxicodeinona) formando una solución. Luego se añadió Pd/C (10%, seco) (0.01 g de Pd/C por gramo de 14-hidroxicodeinona) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se evacuó y el vacío se liberó con nitrógeno tres veces. Luego se evacuó el sistema y se calentó a la temperatura deseada (véase la tabla). Se mantuvo a la temperatura deseada durante 15 min - 6 h como se muestra en la tabla y luego se añadió hidrógeno a 40 psi.

15 La reacción se mantuvo durante 23 h, se purgó con nitrógeno y se tomaron las muestras. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de celite (0.3 g de celite por gramo de 14-hidroxicodeinona). El lecho de celite se lavó con agua dos veces (1.20 g por gramo de 14-hidroxicodeinona). El filtrado combinado se filtró usando un filtro de membrana PVDF Durapore de 0.22 micras. El filtro se enjuagó con agua (1.20 g por gramo de 14-hidroxicodeinona). El filtrado combinado se enfrió a <10 °C y se ajustó a pH 9-10 con hidróxido de amonio-agua (1: 1 peso/peso). La mezcla se agitó durante 1-2 h y se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (1 g de 14-hidroxicodeinona/2.41 g de agua) dos veces, seguido de etanol (1 g de 14-hidroxicodeinona/1.93 g de etanol) dos veces. Se tomó una muestra de la torta y se realizó un LOD y se determinó el rendimiento. Se realizaron tres experimentos. El análisis de HPLC de los productos que usan el método 2 de HPLC se muestra a continuación.

Nota: en el experimento 2, la mitad del filtrado después de la hidrogenación se tomó y se trató como se describió anteriormente.

25 Formación de sal oxicodona HCl

30 La oxicodona base se cargó en agua (0.63 g por gramo de oxicodona base) y etanol (2.1 g por gramo de oxicodona base). La lechada resultante se calentó a 60 °C y se añadió 1: 1 (v/v) de etanol-HCl (0.5-0.6 g por gramo) de oxicodona base para ajustar el pH de la mezcla a 2-5, resultando en una solución. La solución resultante se enfrió luego a temperatura ambiente (el sólido precipitó a 40-46 °C) y luego a 0-5 °C y se filtró. La torta se lavó dos veces con etanol (1 g de oxicodona HCl/1 g de EtOH) y luego se secó a 55 °C al vacío. Los niveles de HPLC y ABUK se muestran a continuación.

Experimento	Condiciones de hidrogenación	6 $\alpha$ -Oxicodol en oxicodona base <sup>†,*</sup> (% AUC)	6 $\alpha$ -Oxicodol en oxicodona HCl* (% AUC)	ABUK <sup>§</sup> en oxicodona base** (ppm)	ABUK <sup>§</sup> en oxicodona HCl** (ppm)
1	Mantener 15 min a 80 °C antes de introducir H <sub>2</sub>	0.16	0.11	1	10

2	Mantener 6 h a 80 °C antes de introducir H <sub>2</sub>	0.15	0.17	1	4
3	Mantener 6 h a 60 °C antes de introducir H <sub>2</sub>	0.13	0.18	44	20
‡LOD de la muestra §ABUK = 14-hidroxicodeinona * Método 2 HPLC ** Método UPLC/MS-SIM					

Los resultados de las tres reacciones de hidrogenación muestran lo siguiente:

- Hay un pequeño cambio en el 6 $\alpha$ -oxicodol producido a 80 °C si la mezcla de reacción se mantiene durante 6 horas antes de la introducción de hidrógeno.

5 • Cuando se introduce un período de retención, el cambio en la temperatura de hidrogenación desde 60 a 80 °C tiene poco efecto.

- El % de AUC de la impureza de 6 $\alpha$ -oxicodol en la oxicodona base no cambia significativamente después de la formación de la sal HCl.

#### Ejemplo 7 (comparativo)

10 Hidrogenación con adición de hidrógeno a 20  $\pm$  5 °C y calentamiento a 80  $\pm$  5 °C

Se cargó una mezcla de 14-hidroxicodeinona seca (9.5 g en seco) y 14-hidroxicodeinona húmeda (8.5 g por LOD) en un reactor y se trituroó con agua (150 g) (para permitir la mezcla) durante 15 min. La lechada resultante se filtró y se secó una muestra de la torta a 50 °C al vacío (0.39 g) para análisis. La torta húmeda restante (supuestamente 17.5 g) se cargó en un recipiente a presión Parr de acero inoxidable seguido de agua (48.37 g para dar un total de agua de 54.84 g que representan el agua en el material de partida) y ácido acético (7.21 g, 2.15 equivalentes) formando una solución. Luego se añadió Pd/C (10%, seco, 0.16 g, ~0.01 g de Pd/C por gramo de 14-hidroxicodeinona) bajo nitrógeno, enjuagando los lados del matraz con agua (1.16 g, 0.07 g/g de 14-hidroxicodeinona). La mezcla resultante se evacuó y el vacío se liberó con nitrógeno tres veces. Se evacuó nuevamente y se añadió hidrógeno con la mezcla a 17 °C (objetivo 20  $\pm$  5 °C) hasta 40 psi (objetivo 40  $\pm$  2 psi). Hubo un cambio de temperatura de un grado después de 2 minutos. La temperatura subió gradualmente hasta 28 °C, durante 50 minutos. Se aplicó calentamiento a la mezcla después de alcanzar 28 °C, llegando a 80  $\pm$  5 °C, durante 2 h. La reacción se mantuvo a 80  $\pm$  5 °C/40 psi durante aproximadamente 18 h (tiempo total de 21 h después de la adición de hidrógeno) y se tomó una muestra (véase la tabla) que muestra un 4.60% de área de 6 $\alpha$ -oxicodol. De este modo, se puede ver que la adición de hidrógeno a baja temperatura da niveles relativamente más altos de 6 $\alpha$ -oxicodol en comparación con la adición de hidrógeno a una temperatura más alta.

25 El lote se enfrió a 9 °C (objetivo 10  $\pm$  2 °C) y se ajustó a pH 9.48 con hidróxido de amonio:agua 1:1 (peso/peso) y se agitó durante 1 hora a 12.6 °C. La mezcla se filtró (embudo Buchner/vacío) y la torta se lavó con agua (2 x 17.5 g). Una muestra de la torta se secó (0.73 g) y el análisis de HPLC dio 6 $\alpha$ -oxicodol a un % de área de 2.40, lo que indica que, mientras que hubo una pérdida de casi el 50% en el % de área del 6 $\alpha$ -oxicodol durante el aislamiento, el nivel del 6 $\alpha$ -oxicodol se mantuvo relativamente alto.

ID de pico	RRT	Finalización de la reacción (% AUC)*	Base aislada (% AUC)*
	0.42	0.15	0.06
	0.44	0.15	ND <sup>1</sup>
	0.51	0.21	ND

6 $\alpha$ -Oxicodol	0.59	4.61	2.40
	0.61	0.41	ND
	0.67	0.89	0.56
	0.80	3.75	0.92
Oxicodona	1.00	89.62	95.87
	1.97	0.23	0.19
<sup>1</sup> ND = no detectado			
* Método 2 HPLC			

Los resultados muestran que se formó una cantidad significativa de 6 $\alpha$ -oxicodol (4.61%) al añadir hidrógeno a baja temperatura (20  $\pm$  5 °C) y, como tal, se requeriría un procesamiento adicional del producto para reducir este nivel hasta un límite de especificación. Cada etapa de procesamiento adicional resultaría en una pérdida de rendimiento, tiempo y reactivos.

#### Ejemplo 8 (según la invención)

Ácido acético con una cantidad mínima de agua en la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona.

Se exploró el uso de ácido acético con la cantidad mínima de agua (equivalente a la cantidad de agua presente en un 10% de catalizador de Pd/C húmedo) en la hidrogenación de 14-hidroxicodeinona. Se encontró que se necesitaban aproximadamente 3 g de ácido acético/g de 14-hidroxicodeinona para efectuar su disolución a temperatura ambiente. La 14-hidroxicodeinona (4.5 g) disuelta en ácido acético (3 g de ácido acético/g de 14-hidroxicodeinona) y agua (aproximadamente el mismo peso que la cantidad de Pd/C seco usado) se cargaron en un reactor de presión de vidrio, seguido por un catalizador de Pd al 10%/C (seco, 0.01 g/g de 14-hidroxicodeinona). La hidrogenación se realizó como en los experimentos anteriores, introduciéndose hidrógeno a 80 °C. Se tomaron muestras de la reacción después de 23 h que mostraban un nivel muy bajo (0.14% de AUC) de 6 $\alpha$ -oxicodol. El producto alcaloide de oxicodona aislado mostró una reducción en la cantidad de la impureza de 6 $\alpha$ -oxicodol (0.14 a 0.09% de AUC), así como las otras impurezas, que dan un producto de muy alta pureza (99.7% de AUC). Basado en LOD, se obtuvo un rendimiento del 91%. El contenido de ABUK (14-hidroxicodeinona) de la muestra de LOD fue de  $\leq$  5 ppm. La recristalización del producto en DCM/EtOH, produjo una oxicodona base con un nivel indetectable de 6 $\alpha$ -oxicodol. Análisis realizado usando el método 2 de HPLC y el método UPLC/MS-SIM.

#### Ejemplo 9 (no según la invención)

Mezcla solvente etanol/agua

La 14-hidroxicodeinona (4.5 g) se calentó con etanol (2.17 g/g de 14-hidroxicodeinona) a 60-65 °C y se añadió ácido acético en porciones hasta que todo el sólido se disolvió. Después de la adición de Pd al 10%/C (seco, 0.01 g/g de 14-hidroxicodeinona) y agua (0.01 g/g de 14-hidroxicodeinona) para compensar el agua en el catalizador de Pd/C seco, la hidrogenación se realizó con hidrógeno siendo introducido a 80 °C. Se tomó una muestra de la reacción después de 22 h y se determinó que estaba completa. Esta reacción dio lugar a niveles bajos de 6 $\alpha$ -oxicodol. Después del aislamiento (84% de rendimiento por LOD), también se determinó que el nivel de 6 $\alpha$ -oxicodol era bajo por análisis.

14-Hidroxicodeinona de partida	Parámetros de hidrogenación				Producto	6 $\alpha$ -Oxicodol <sup>‡</sup>
	Solvente	Ácido	Temp ( $\pm$ 5°C)	Tiem po (h)		
4.5 g	EtOH (2.00)* H <sub>2</sub> O (0.01)*	HOAc (1.29)*	80	22	Mezcla de reacción 22 h	0.37
					Alcaloide de oxicodona (muestra LOD)	0.18
* por gramo de 14-hidroxicodeinona						
<sup>‡</sup> Método 2 HPLC						

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una solución acuosa de aducto ácido de la oxicodona, comprendiendo dicho procedimiento la hidrogenación de una solución acuosa de 14-hidroxicodeinona y un ácido para formar una solución acuosa del aducto ácido de la oxicodona, en el que:
- 5 • la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq 55$  °C a  $\leq 100$  °C en presencia de un catalizador de hidrogenación y gas de hidrógeno,
- la solución acuosa de 14-hidroxicodeinona y ácido se calienta a dicha una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq 55$  °C a  $\leq 100$  °C antes de que se exponga al gas de hidrógeno, y
- 10 en el que la solución acuosa formada de aducto ácido de la oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq 0.800\%$  de área, según se determina por HPLC.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y una mezcla de los mismos.
- 15 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq 75$  °C a  $\leq 100$  °C.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, en el que la hidrogenación se lleva a cabo a una o más temperaturas en el intervalo de  $\geq 77$  °C a  $\leq 85$  °C.
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo u homogéneo.
- 20 6. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo.
7. Un procedimiento según la reivindicación 5, en el que el catalizador heterogéneo es un catalizador heterogéneo de metal del grupo del platino (PGM).
- 25 8. Un procedimiento según la reivindicación 7, en el que el catalizador de PGM heterogéneo es un catalizador de paladio heterogéneo.
9. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la solución acuosa de aducto ácido de la oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq 0.250\%$  de área, según se determina por HPLC.
- 30 10. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el procedimiento comprende además tratar la solución de aducto ácido de la oxicodona para formar un aducto ácido de la oxicodona sólido.
11. Un procedimiento según la reivindicación 10, en el que el procedimiento comprende además tratar el aducto ácido de la oxicodona sólido para formar un alcaloide de oxicodona.
- 35 12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el procedimiento comprende además tratar la solución de aducto ácido de la oxicodona con una base para formar el alcaloide de oxicodona.
13. Un procedimiento según la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que el alcaloide de oxicodona comprende 6 $\alpha$ -oxicodol en una cantidad  $\leq 0.250\%$  de área, según se determina por HPLC.
14. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el alcaloide de oxicodona comprende  $\leq 25$  ppm de una cetona  $\alpha,\beta$  insaturada.
- 40 15. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el aducto ácido de la oxicodona comprende  $\leq 25$  ppm de una cetona  $\alpha,\beta$  insaturada.
16. Un procedimiento según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que la cetona  $\alpha,\beta$  insaturada se selecciona del grupo que consiste en 14-hidroxicodeinona, codeinona y una mezcla de las mismas.

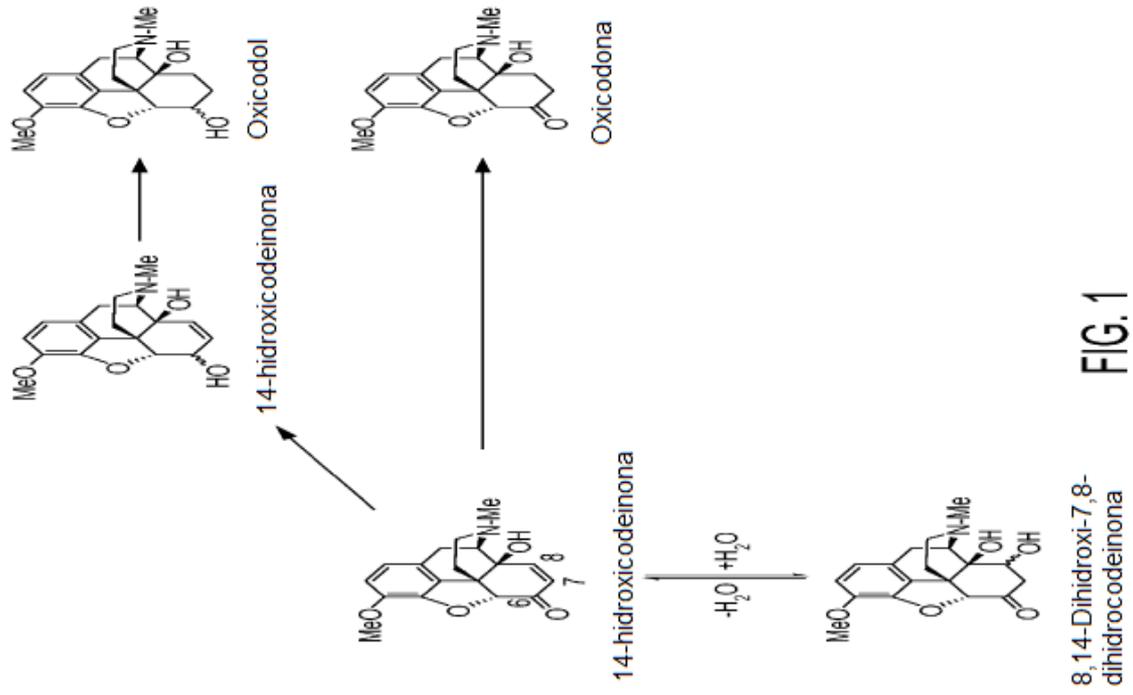


FIG. 1  
8,14-Dihidroxi-7,8-dihidrocodeinona

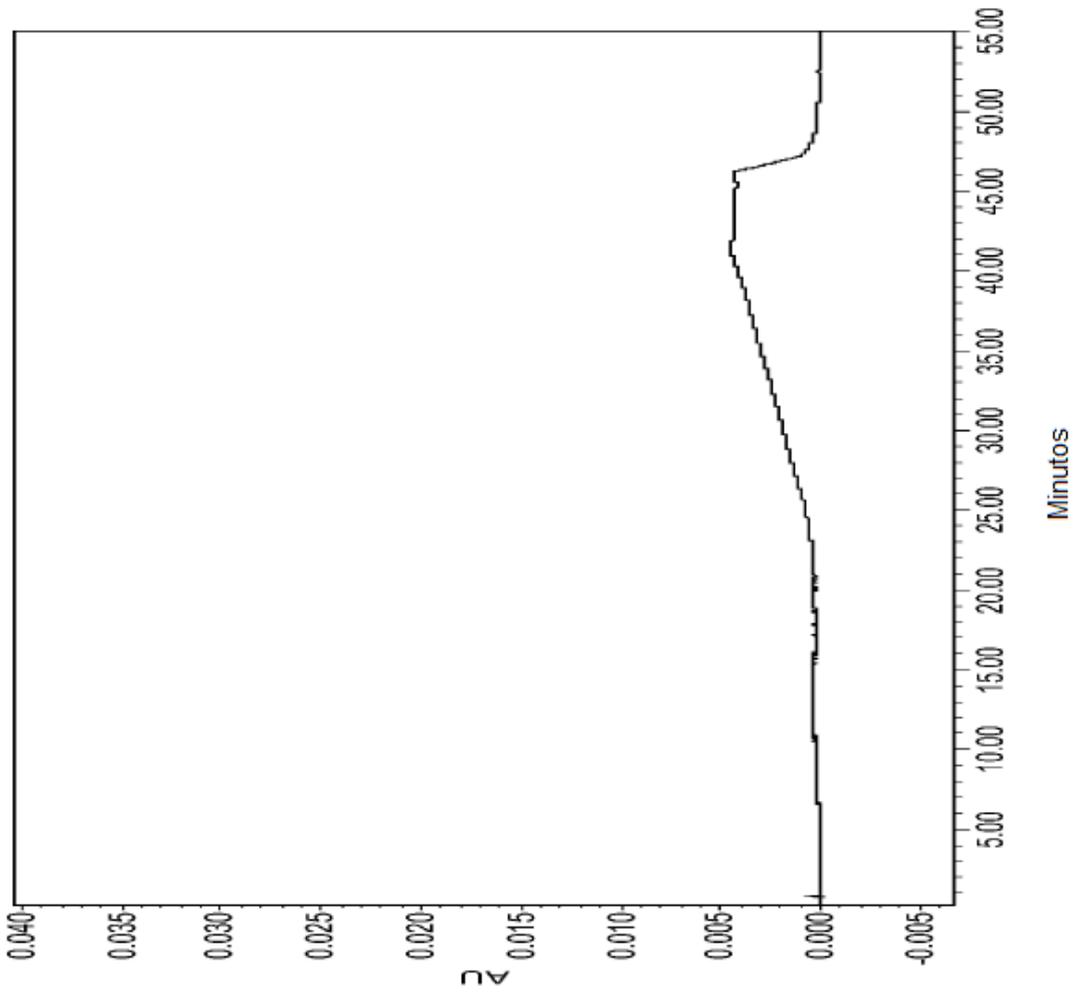


FIG.2

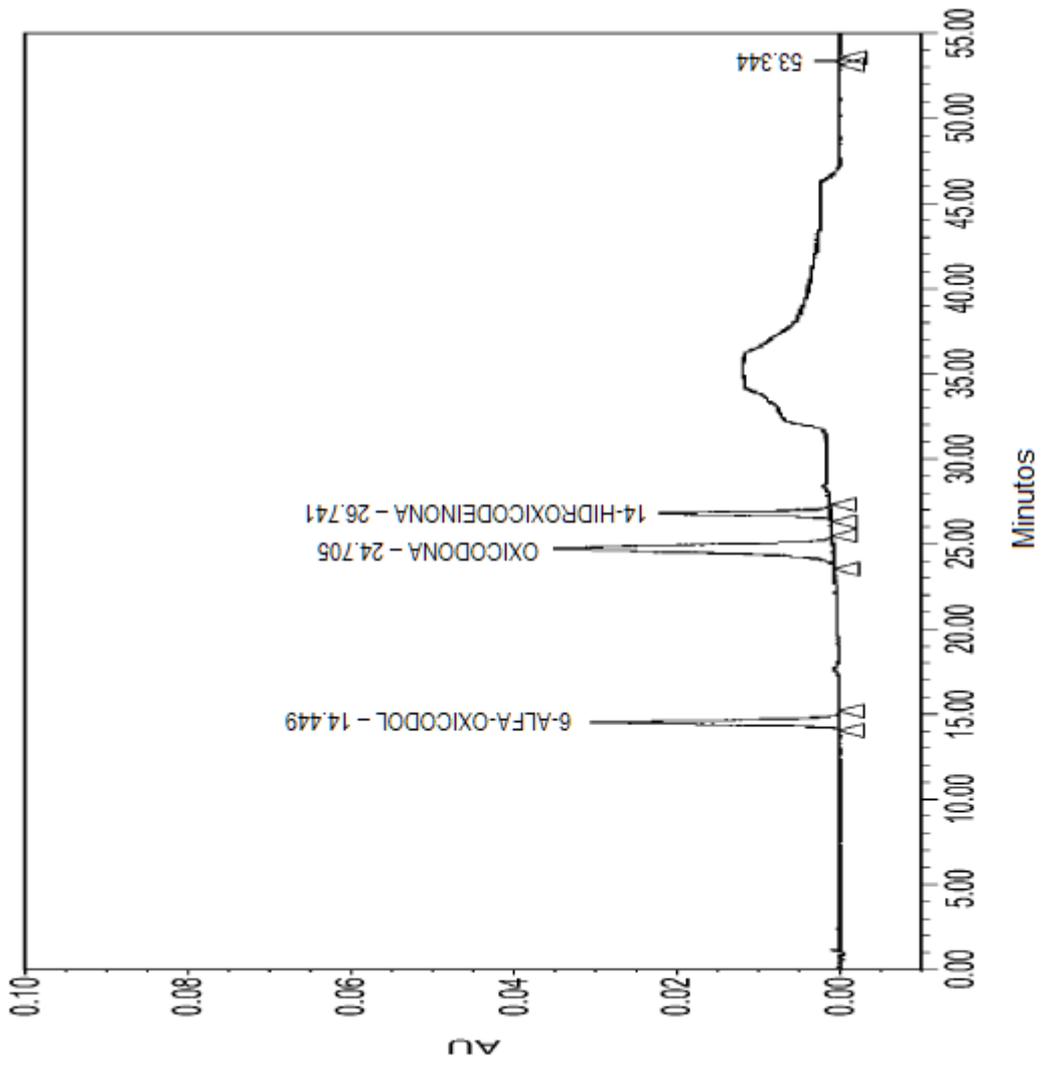


FIG.3

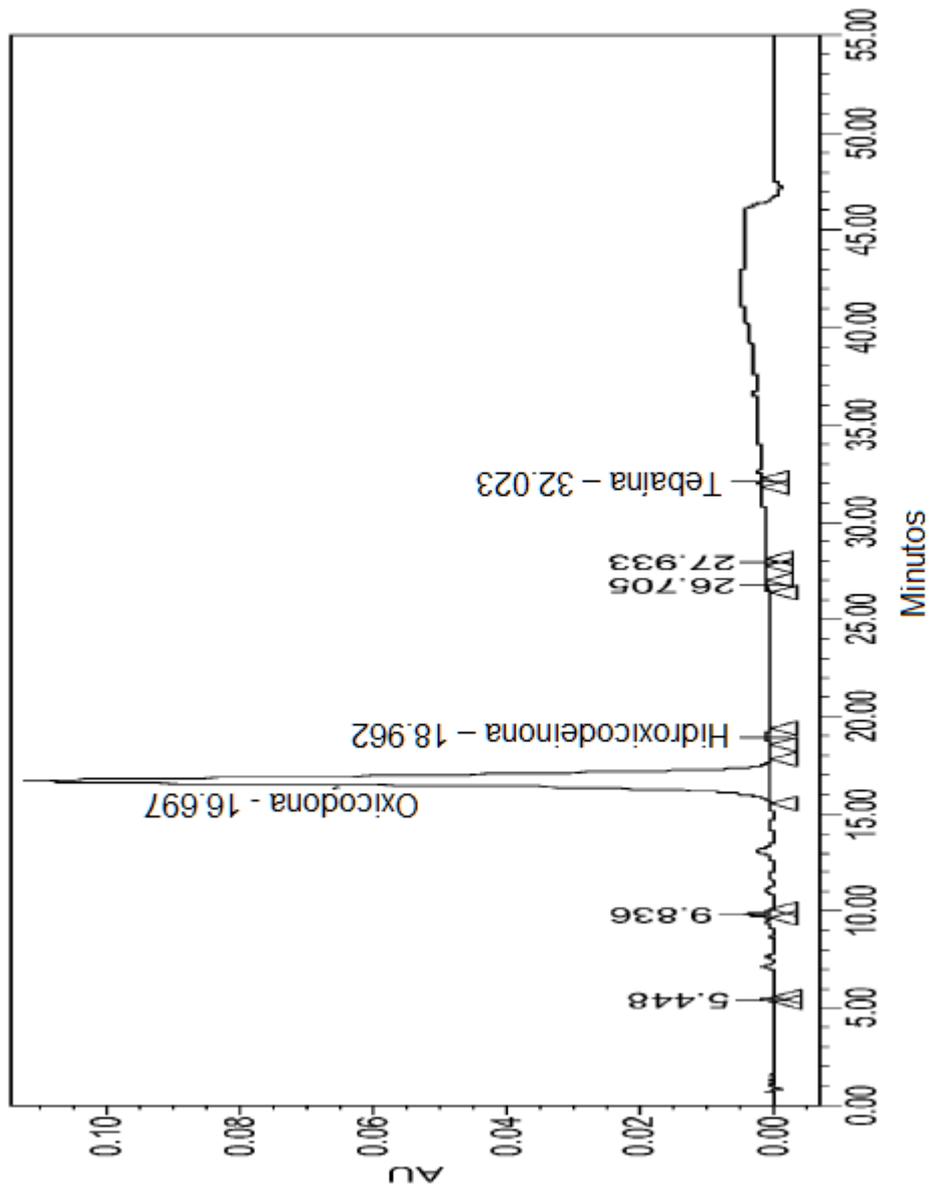


FIG. 4

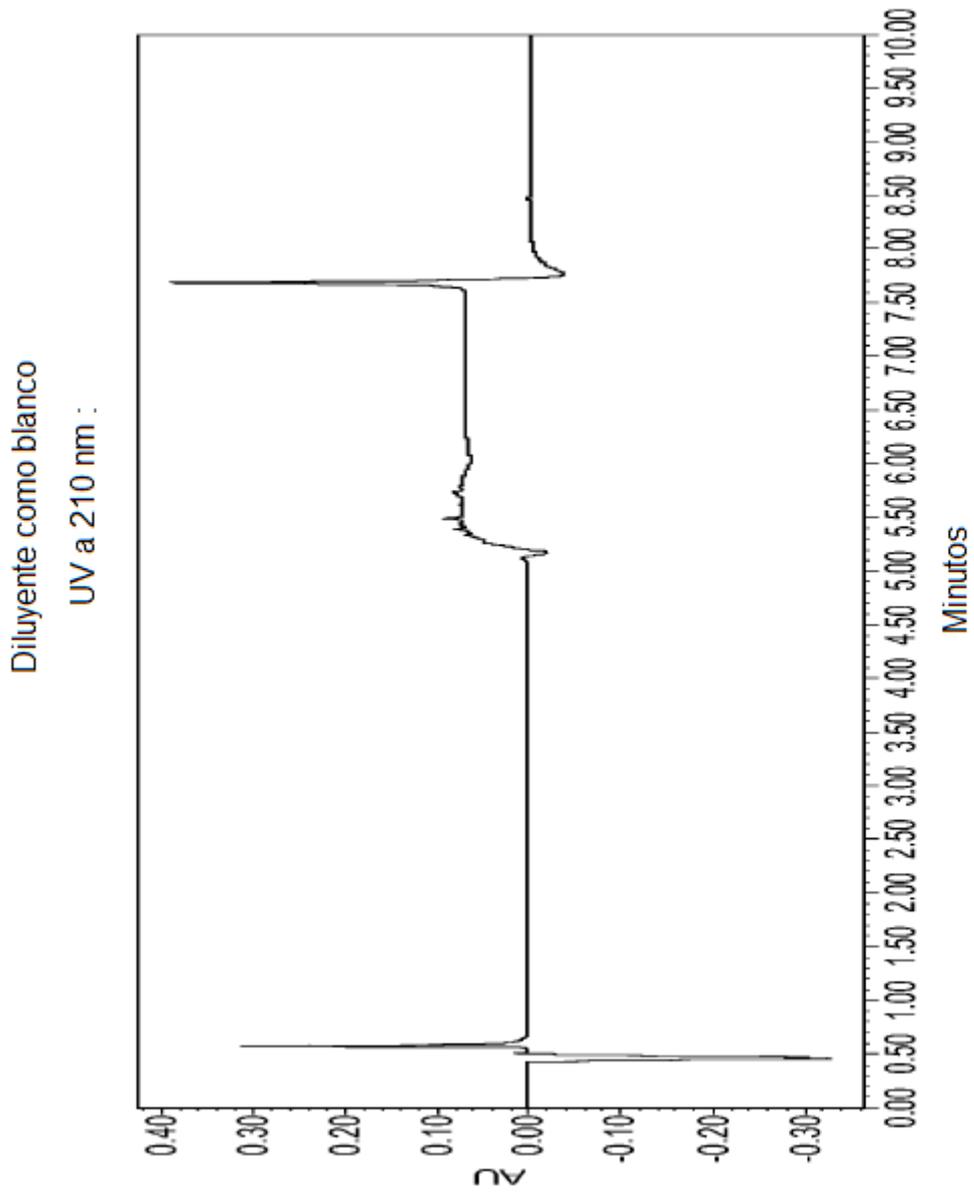


FIG. 5

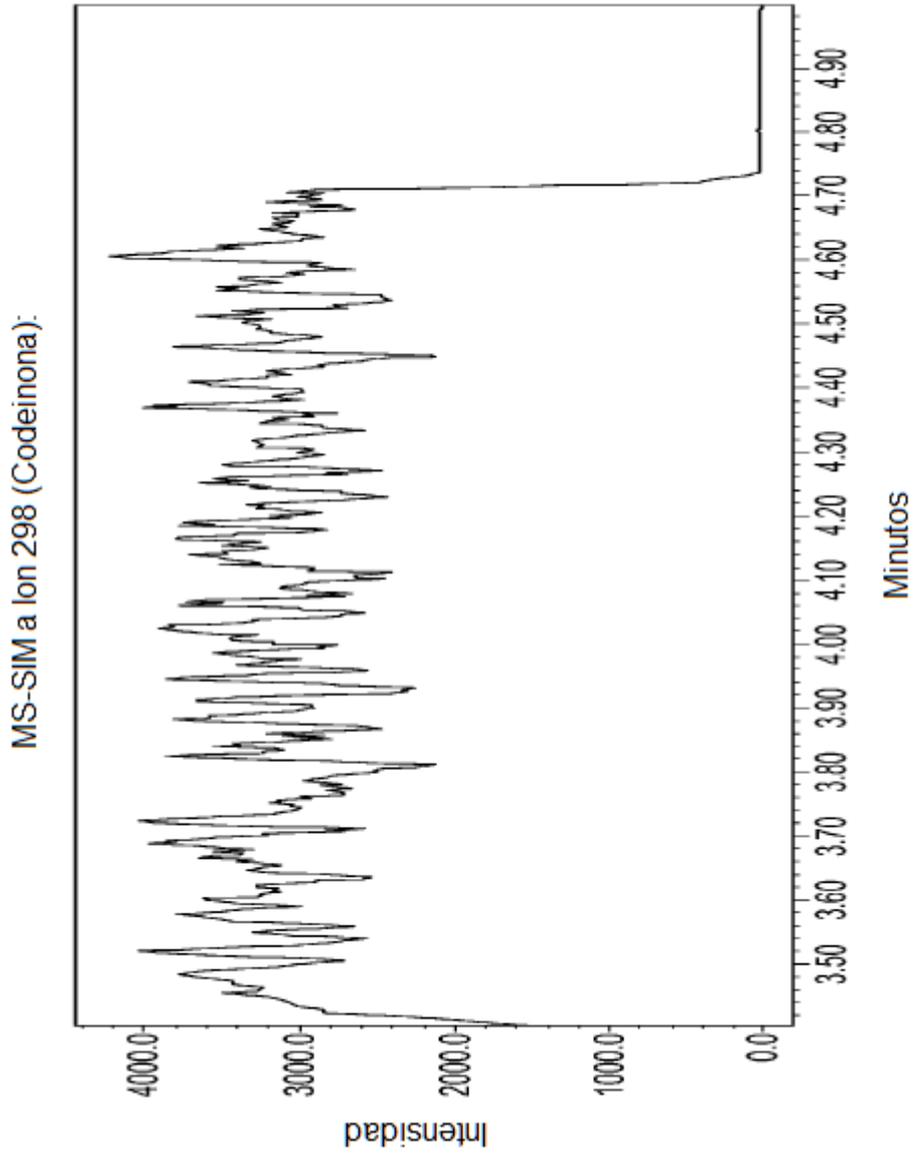


FIG. 5 Continuación

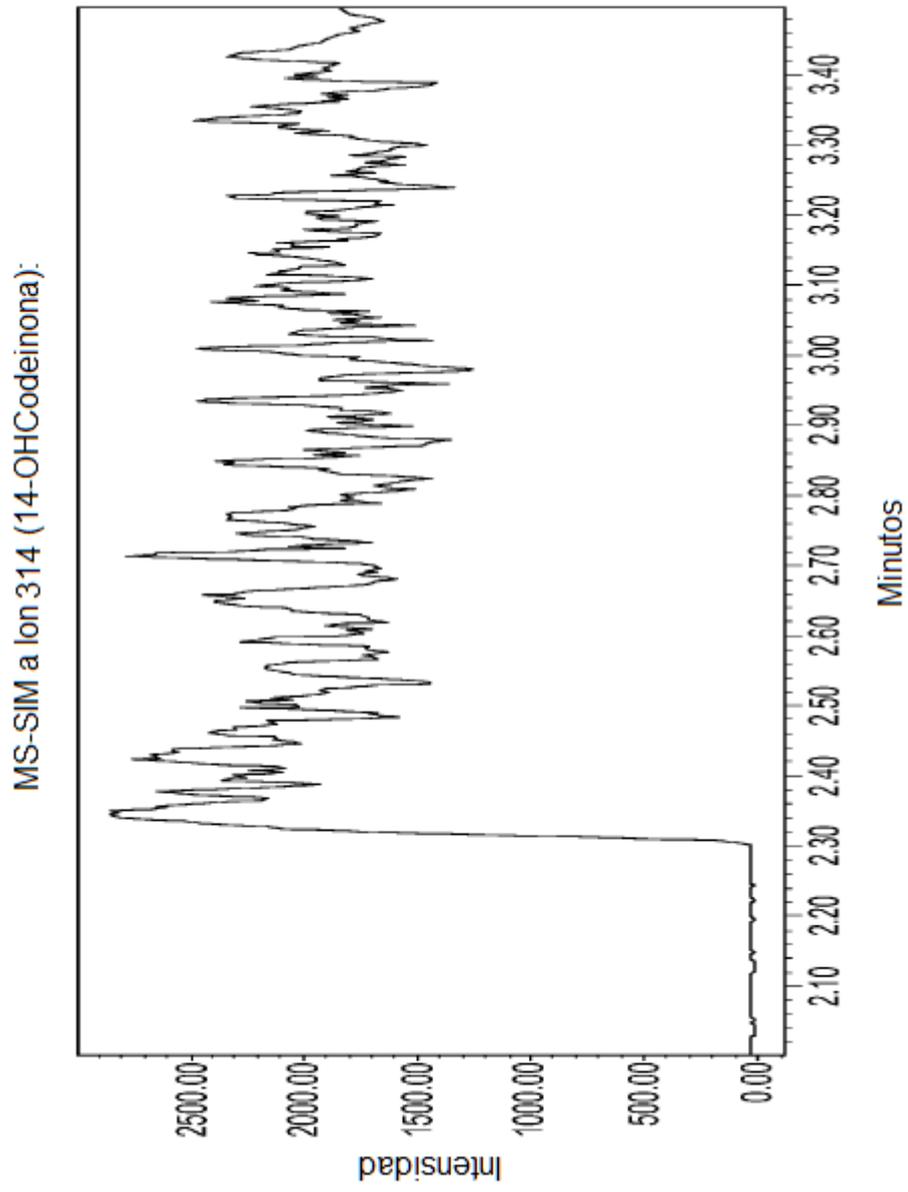


FIG. 5 Continuación

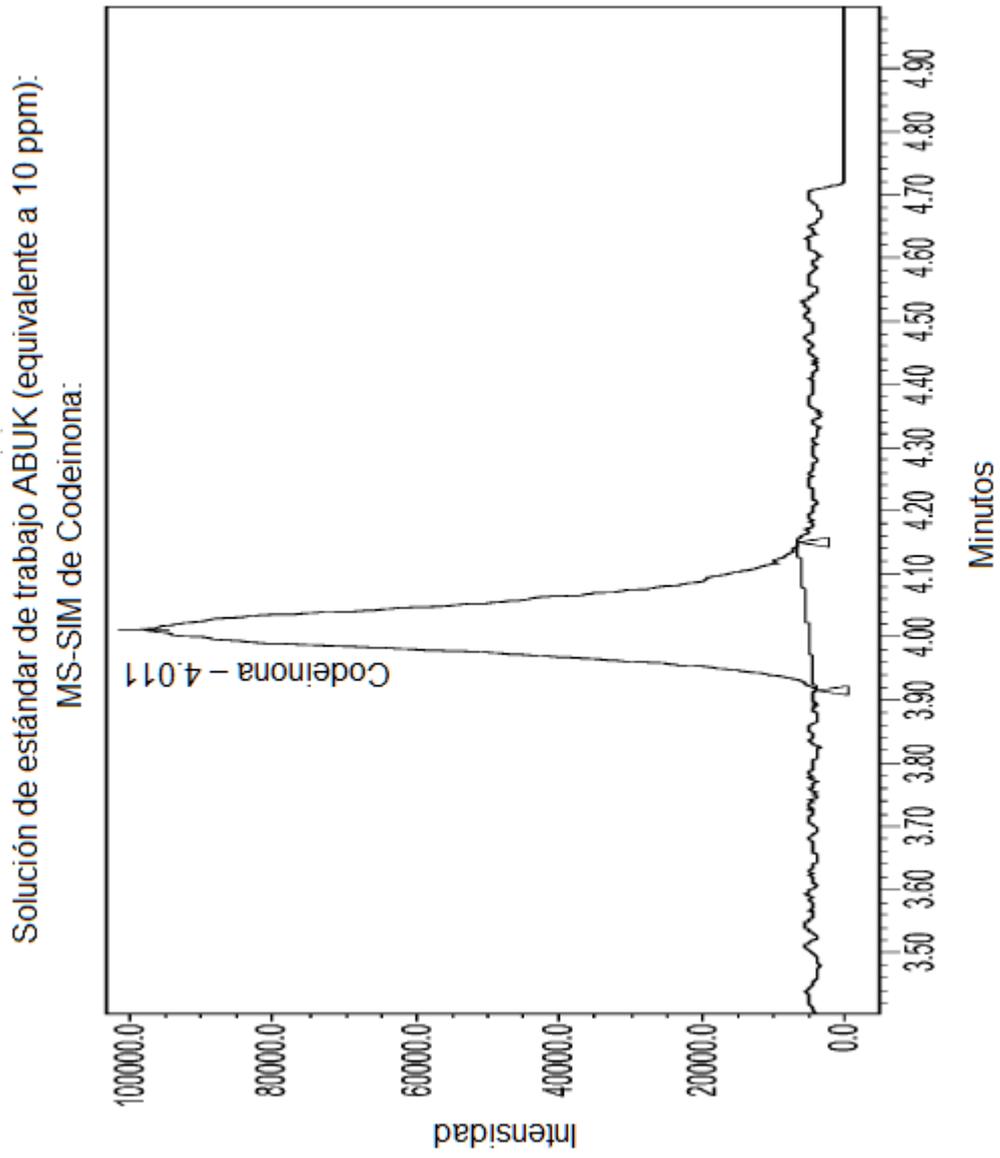


FIG. 6

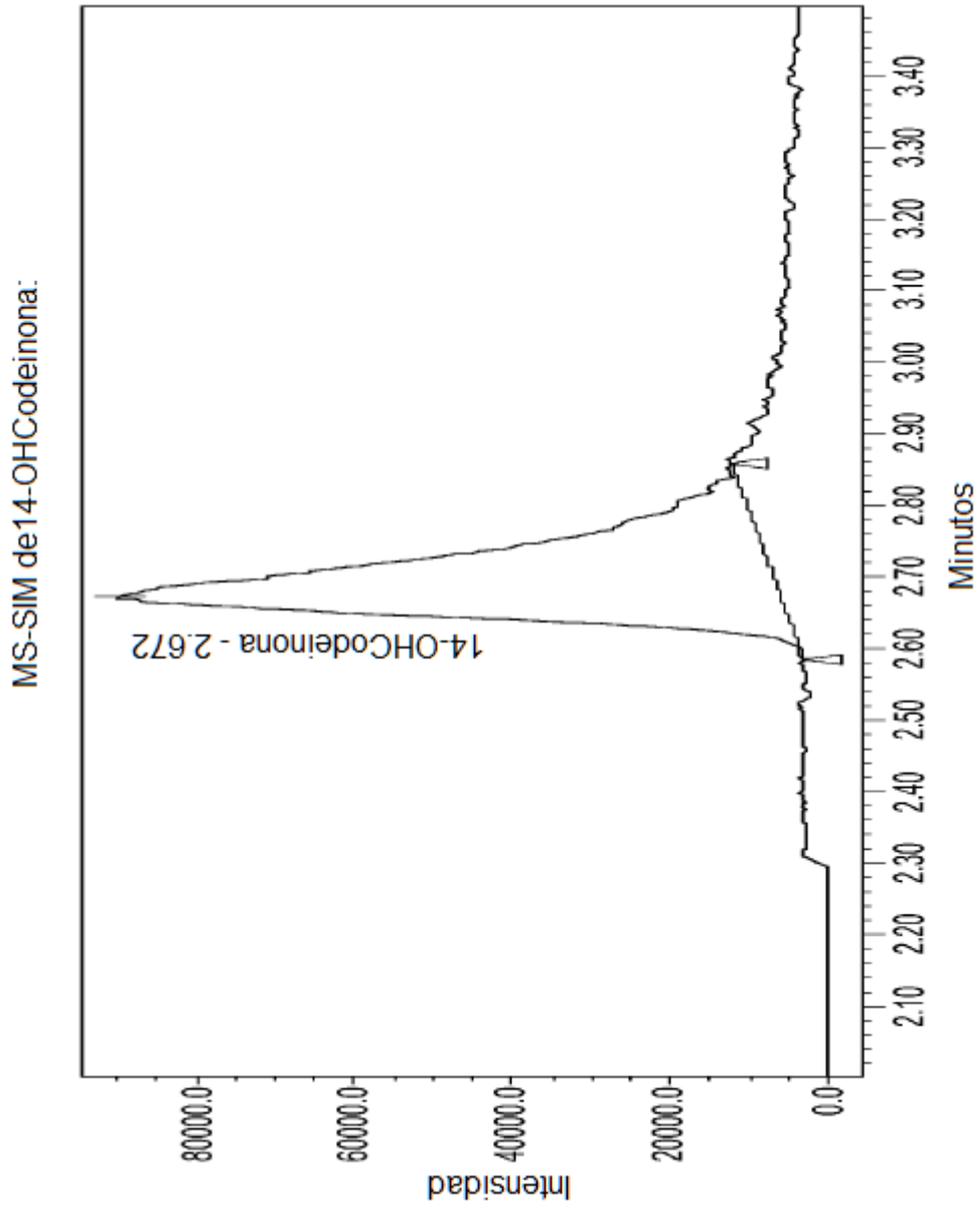


FIG.6 Continuación

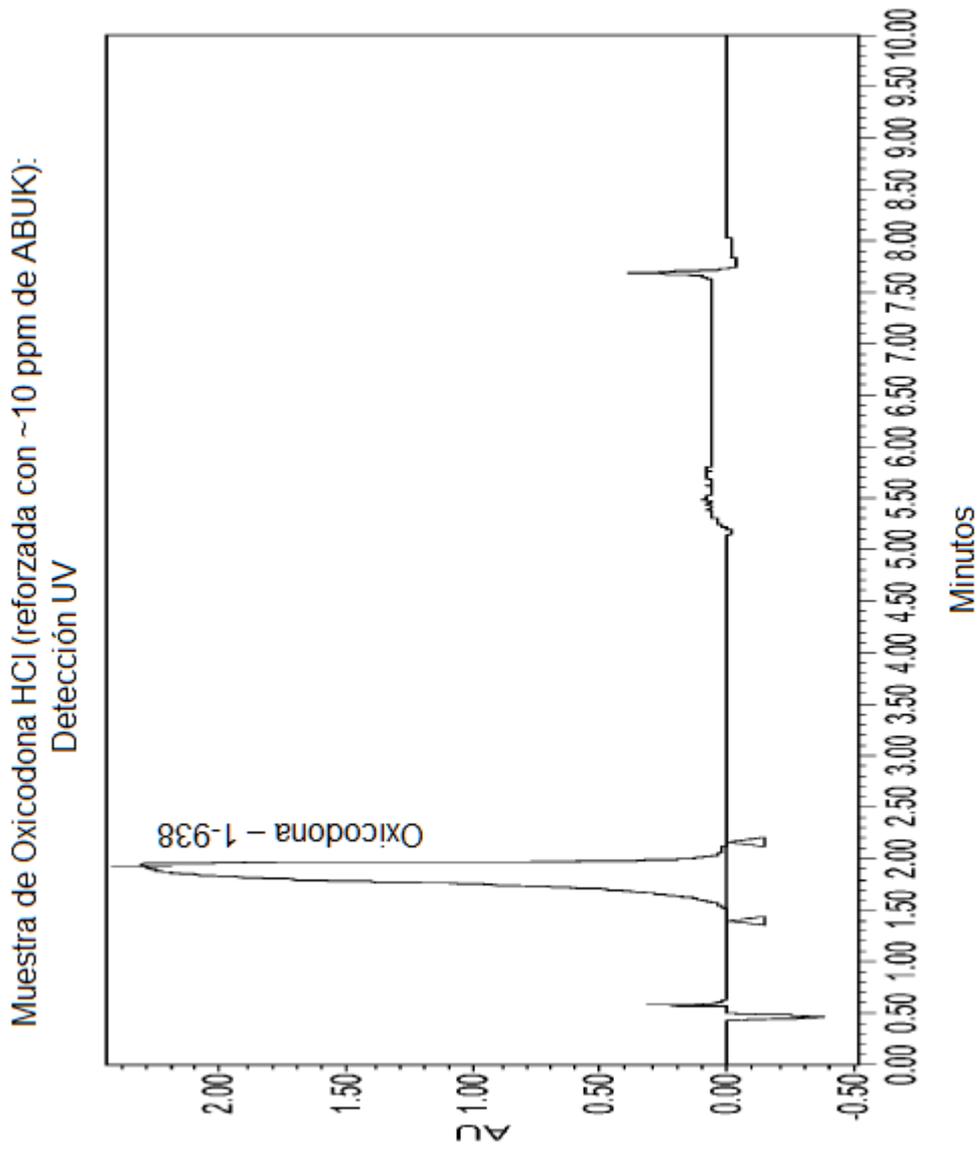


FIG. 7

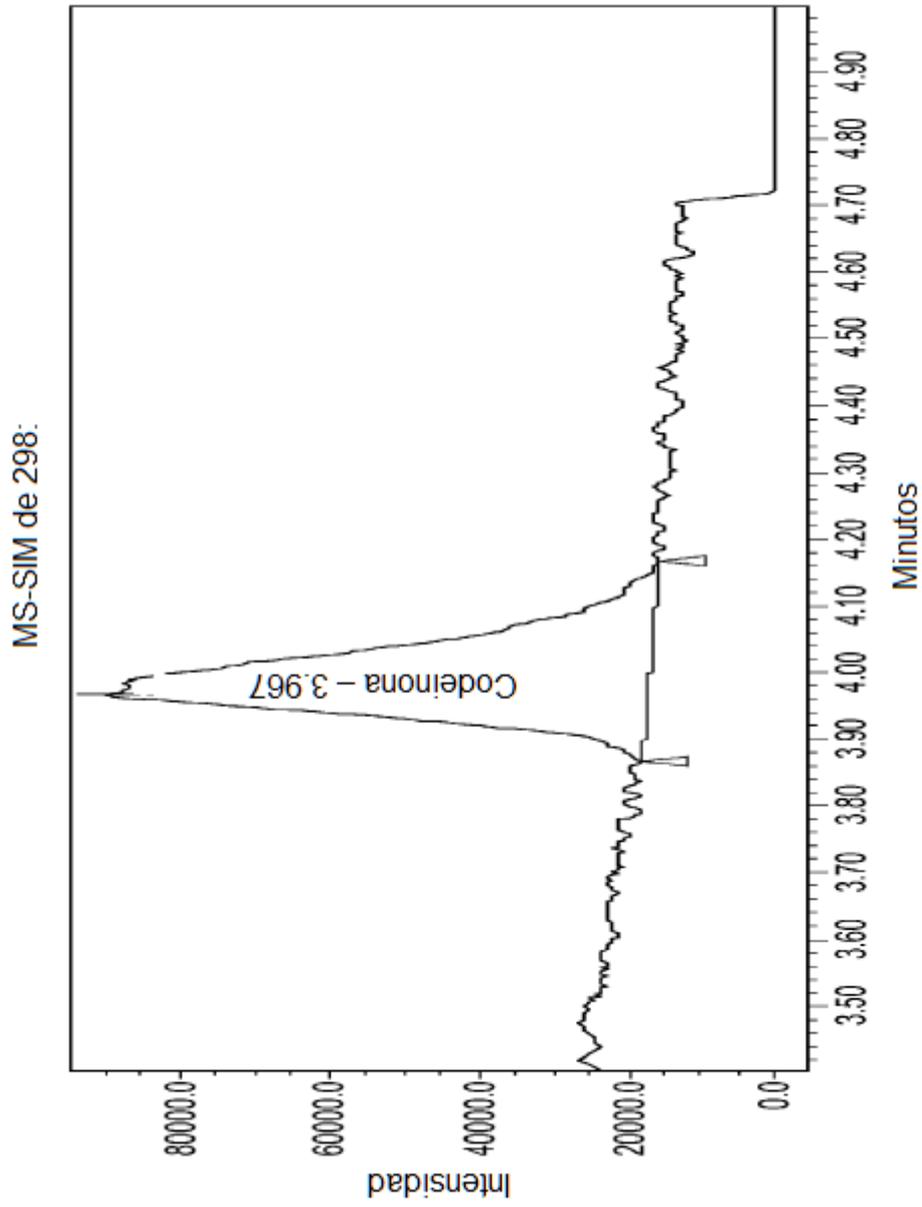


FIG.7 Continuación

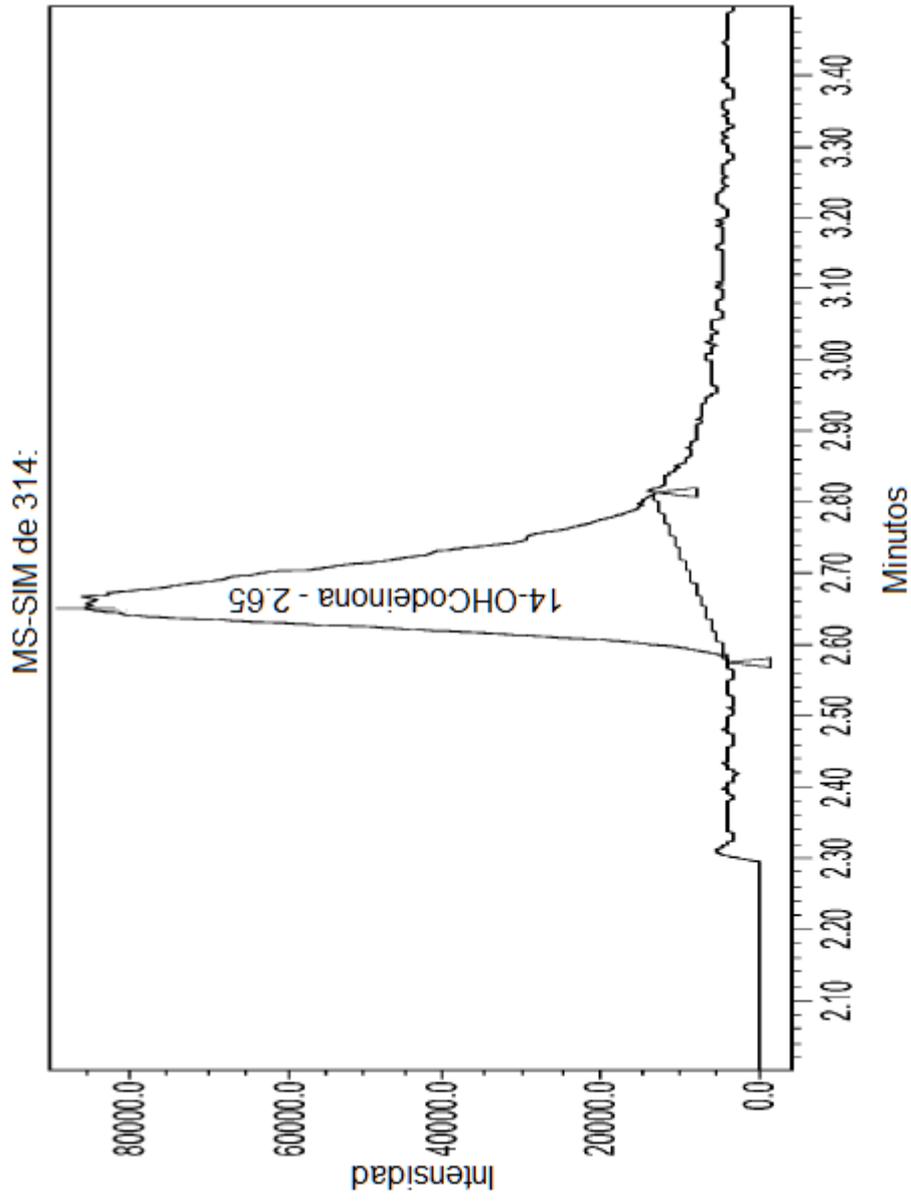


FIG. 7 Continuación