



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014126489, 06.12.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.12.2012Дата регистрации:
26.09.2017

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.12.2011 DK PA201100948

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2016 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 26.09.2017 Бюл. № 27

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 07.07.2014(86) Заявка РСТ:
EP 2012/074623 (06.12.2012)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2013/083685 (13.06.2013)Адрес для переписки:
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,
"Гоулингз Интернэшнл Инк.", Карпенко Оксана
Юрьевна

(72) Автор(ы):

**ДЭ ФАВЕРИ Карла (IT),
СТИВАНЕЛЛО Мариано (IT)**(73) Патентообладатель(и):
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2011251228 A1,
13.10.2011(см.пр.4). US 20080312442 A1,
18.12.2008 (см.стр.11, схема 12A). US 3896226
A, 22.07.1975. US 3814768 A, 04.06.1974. RU
2183636 C2, 20.06.2002.**(54) СПОСОБ ИЗВЛЕЧЕНИЯ НАЛМЕФЕНА ГИДРОХЛОРИДА**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу извлечения налмефена-гидрохлорида [17-(циклопропилметил)-4,5-альфа-эпокси-6-метилморфинан-3,14-диол гидрохлорида] из водных композиций, содержащих налмефен и определенные примеси, включающие налмефена гидрохлорид и налтрексон, который содержит стадии: (а) смешивание водной композиции, включающей налмефена гидрохлорид и налтрексон с

бисульфитной солью или с подходящей солью, образующей бисульфитный анион в водной среде, (b) охлаждение смеси, получаемой на стадии (а), (с) выделение налмефена гидрохлорида из водной суспензии, содержащей бисульфитный аддукт налтрексона и твердый налмефена гидрохлорид, (d) извлечение твердого вещества налмефена гидрохлорида из смеси, полученной на стадии (с).
9 з.п. ф-лы, 1 табл., 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2014126489, 06.12.2012**(24) Effective date for property rights:
06.12.2012Registration date:
26.09.2017

Priority:

(30) Convention priority:
06.12.2011 DK PA201100948(43) Application published: **27.01.2016** Bull. № 3(45) Date of publication: **26.09.2017** Bull. № 27(85) Commencement of national phase: **07.07.2014**(86) PCT application:
EP 2012/074623 (06.12.2012)(87) PCT publication:
WO 2013/083685 (13.06.2013)

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,
"Goulingz Interneshnl Ink.", Karpenko Oksana
Yurevna**

(72) Inventor(s):

**DE FAVERI Karla (IT),
STIVANELLO Mariano (IT)**

(73) Proprietor(s):

KH. LUNDBEKK A/S (DK)(54) **METHOD FOR EXTRACTING NALMEPHENE HYDROCHLORIDE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the improved method for extracting nalmefene hydrochloride [17-(cyclopropylmethyl)-4,5- α -epoxy-6-methylenimorphinan-3,14-diol hydrochloride] from aqueous compositions containing nalmefene and certain impurities including nalmefene hydrochloride and naltrexone, which comprises the steps (a) mixing an aqueous composition comprising nalmefene hydrochloride and naltrexone with a bisulfite salt or

with a suitable salt forming a bisulfite anion in an aqueous medium, (b) cooling the mixture produced in step (a), (c) isolating nalmefene hydrochloride from an aqueous suspension containing bisulfite adduct of naltrexone and solid nalmefene hydrochloride, (d) recovering solid nalmefene hydrochloride from the mixture produced in step (c).

EFFECT: method improvement.

10 cl, 1 tbl, 4 ex

C 2
2 6 3 1 6 5 2
R UR U
2 6 3 1 6 5 2
C 2

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к улучшенному способу извлечения налмефена гидрохлорида [17-(циклопропилметил)-4,5-альфа-эпокси-6-метилморфинан-3,14-диол гидрохлорида] из водных композиций, содержащих налмефен и определенные примеси.

5 Предпосылки изобретения

Налмефен является известным модулятором опиоидной системы с определенным рецепторным профилем μ , δ и κ , который может ингибировать фармакологическое действие как вводимых опиоидных агонистов, так и эндогенных агонистов, производимых опиоидной системой. Клиническое применение налмефена основано на его способности быстро (и селективно) устранять эффекты указанных опиоидных агонистов.

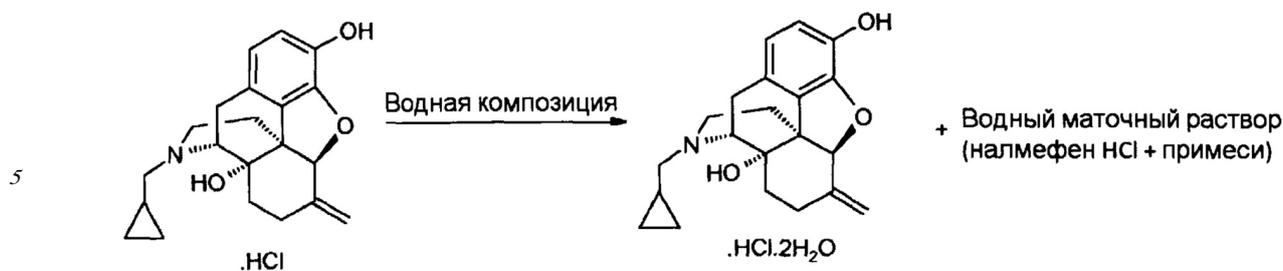
Налмефен был разработан в виде гидрохлоридной соли для применения в лечении алкогольной зависимости, где он показал хороший эффект при дозах от 10 до 40 мг, которые пациенту необходимо принимать когда этот пациент испытывает тягу к алкоголю (Karhuvaara et al., Alcohol. Clin. Exp. Res., (2007), Vol. 31 (7): 1179-1187; Trial watch: Nalmefene reduces alcohol use in phase III trial, Nature reviews Drug discovery (2011) Vol. 10 (8): 566). Кроме того, налмефен также проходил исследование в лечении других зависимостей, таких, как патологическое пристрастие к азартным играм и аддикция к покупкам.

Налмефен является производным опиатов, родственным по своей структуре опиатному антагонисту налтрексону. Преимущества налмефена по сравнению с налтрексоном включают более длительный период полувыведения, более высокую биодоступность при пероральном приеме и отсутствие дозозависимой гепатотоксичности.

Налмефен может быть получен из налтрексона путем реакции Виттига. Способы получения налмефена из налтрексона реакцией Виттига описаны в публикации Hahn et al., (J. Med. Chem. (1975) Vol. 18: 259-262, Mallinckrodt (US 4751307), Meltzner et al., (патент США №4535157) и в публикации Н. Lundbeck (WO 2010/136039). При использовании упомянутых выше способов получают налмефен в виде свободного основания, которое затем может быть превращено в гидрохлоридную соль с помощью традиционных способов.

В публикации WO 2010/063292 раскрыты налмефен гидрохлогид дигидрат и способы его производства. Дигидратная форма является предпочтительной кристаллической формой налмефена гидрохлорида поскольку его негигроскопичные свойства улучшают стабильность АФИ (API) при хранении и при составлении препарата. Налмефена гидрохлорид дигидрат можно производить путем повторного суспендирования или перекристаллизации налмефена гидрохлорида из водного раствора, как описано в публикации WO 2010/063292. В способе повторного суспендирования, раскрытого в WO 2010/063292, налмефена гидрохлорид смешивают с водным раствором с получением суспензии, после чего смесь перемешивают и твердое вещество отделяют. В способе перекристаллизации налмефена гидрохлорид смешивают с водным раствором и нагревают с получением в основном гомогенного раствора, после чего раствор охлаждают и затем вносят затравку налмефена гидрохлорида, после чего образующееся твердое вещество выделяют.

Из-за растворимости налмефена гидрохлорида в воде в указанных способах повторного суспендирования и перекристаллизации значительные количества продукта теряются вместе с маточным раствором, как проиллюстрировано ниже в схеме реакции. В маточном растворе может оставаться вплоть до 25-35% налмефена гидрохлорида.



Таким образом, способы, улучшающие выделение из маточного раствора, значительно улучшат выходы процесса и тем самым снизят стоимость производства.

Кроме того, в маточном растворе накапливаются определенные примеси. Примеси в маточном растворе можно разделить на две группы. Соединения, родственные морфинану, в основном налтрексон, и фосфорсодержащие побочные продукты, образующиеся при синтезе налмефена из налтрексона реакцией Виттига. В частности, налтрексон - синтетический предшественник налмефена - трудно селективно удалять в процессе выделения, поскольку химические свойства налтрексона очень сходны со свойствами налмефена.

Один способ выделения из маточного раствора не выпавшего в осадок налмефена гидрохлорида в способах повторного суспендирования и перекристаллизации раскрыт в WO 2010/063292. Способ выделения по WO 2010/063292 включает повышение основности маточного раствора с последующей экстракцией органическим растворителем. Органический растворитель отделяют и налмефен осаждают из органического растворителя подкислением хлористым водородом.

Существует потребность в новых улучшенных способах выделения налмефена гидрохлорида из водных композиций, содержащих налмефен и определенные примеси, например, из маточных растворов, получаемых в способах приготовления налмефена гидрохлорида дигидрата. В частности, существует потребность в новых улучшенных способах, позволяющих получать налмефена гидрохлорид в особо чистом виде.

Краткое описание изобретения

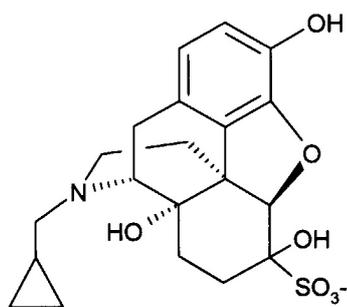
Настоящее изобретение относится к улучшенному способу выделения налмефена гидрохлорида из водных композиций, содержащих налмефен и определенные примеси. В одном варианте осуществления водная композиция содержит маточный раствор полученный при перекристаллизации или при повторном суспендировании налмефена гидрохлорида в воде.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу выделения налмефена гидрохлорида из водной композиции, содержащей налмефена гидрохлорид и налтрексон, причем указанный способ включает отделение налмефена гидрохлорида от водной суспензии, содержащей бисульфитный аддукт налтрексона и твердый налмефена гидрохлорид.

В одном варианте осуществления изобретение относится к способу получения налмефена гидрохлорида дигидрата или налмефена гидрохлорида моногидрата, где указанный способ включает выделение налмефена гидрохлорида способом данного изобретения.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединению, представляемому формулой

5



10

Определения

15

В данном описании термины "налмефен" и "налтрексон" предназначены включать любые формы соединений, таких, как свободные основания и фармацевтически приемлемые соли. Свободные основания и фармацевтически приемлемые соли включают безводные формы и сольватные формы, например, гидраты. Безводные формы и

20

сольваты включают аморфные и кристаллические формы. В данном контексте термины "бисульфитная соль" и "подходящая соль, образующая бисульфитный анион в водной среде" предназначены означать соли, образующие гидросульфит-анион HSO_3^- при растворении в водной среде. Примеры включают, но не ограничиваются ими, бисульфит натрия, бисульфит калия и бисульфит кальция. Особое внимание уделяется бисульфиту натрия.

25

В данном контексте термин "химически чистый" имеет значение, принятое в данном уровне техники. Соответственно, получаемое соединение, являющееся по меньшей мере на 98% химически чистым, включает не более 2% химических примесей. Химическую чистоту можно определять, например, с помощью ВЭЖХ. В данном контексте чистоту определяют по % площади ВЭЖХ.

30

В данном контексте термин "водная суспензия" означает водную гетерогенную смесь, содержащую твердые частицы и растворенный материал. Особое внимание уделяется водной суспензии, содержащей налмефена гидрохлорид, который частично находится в твердой фазе, и бисульфитный аддукт налтрексона, который в основном находится в растворе.

35

В данном контексте термин "водный раствор" означает водную гомогенную смесь, содержащую только одну фазу. В водных растворах настоящего изобретения один или несколько растворенных веществ растворены в водном растворителе. Особое внимание уделяется водному раствору, содержащему растворенный налмефена гидрохлорид и определенные примеси, включая налтрексон.

40

В данном контексте термин "водная композиция" означает водную композицию, которая может быть как водной суспензией, так и водным раствором. В одном варианте осуществления "водная композиция" настоящего изобретения содержит налмефена гидрохлорид и налтрексон, где указанный налмефена гидрохлорид и/или налтрексон могут быть в твердой фазе и/или в растворе. В конкретном варианте осуществления "водная композиция" содержит маточный раствор, содержащий налмефена гидрохлорид и определенные примеси, включая налтрексон.

45

В данном контексте термин "маточный раствор" означает раствор, который остается после отделения твердых веществ от суспензии. В примерах 1-4 настоящего изобретения маточный раствор представляет собой водный раствор, который получают способами повторного суспендирования и/или перекристаллизации при получении налмефена гидрохлорида дигидрата, раскрытыми в WO 2010/063292.

В данном контексте термин "остаток после выпаривания" означает количество

остатка, которое получалось бы после полного удаления растворителя из смеси. В примерах настоящего изобретения "остаток после выпаривания" содержит налмефена гидрохлорид и примеси, например, налтрексон и фосфорсодержащие побочные продукты.

5 В данном контексте термин "фосфорсодержащие побочные продукты" означает соединения фосфора, в основном фосфиноксиды, которые могут присутствовать при синтезе налмефена из налтрексона реакцией Виттига. Особое внимание уделяется трифенилфосфиноксиду и метилдифенилфосфиноксиду.

Подробное описание изобретения

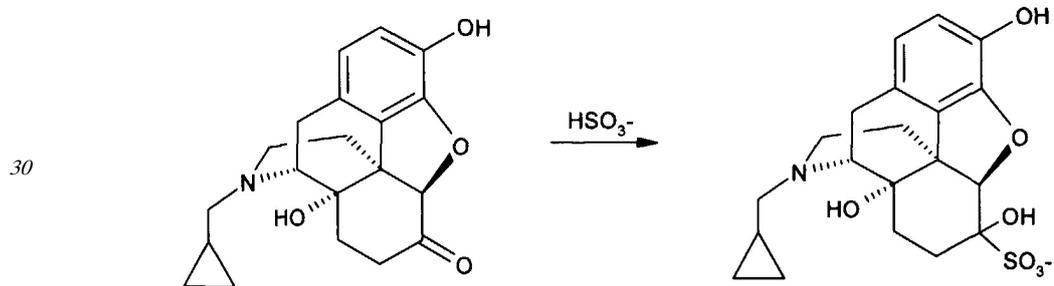
10 Авторы настоящего изобретения обнаружили улучшенный способ выделения налмефена гидрохлорида [17-(циклопропилметил)-4,5-альфа-эпокси-6-метилморфинан-3,14-диол гидрохлорида] из водных композиций, содержащих налмефен и определенные примеси, включая налтрексон. Способ особенно полезен для извлечения налмефена гидрохлорида из маточного раствора способами повторного суспендирования или

15 перекристаллизации для получения налмефена гидрохлорида дигидрата, раскрытых в WO 2010/063292 Способы также могут быть использованы для извлечения налмефена гидрохлорида из водного маточного раствора, получаемого в любом другом способе кристаллизации налмефена гидрохлорида, например, получаемого при приготовлении налмефена гидрохлорида моногидрата. Способ извлечения по настоящему изобретению

20 включает несколько преимуществ, таких, как селективное удаление налтрексона, являющегося основной примесью, родственной налмефену, присутствующей в маточном растворе, извлечение налмефена гидрохлорида из маточного раствора и выделение налмефена гидрохлорида в особо чистом виде.

Разработчики обнаружили, что налтрексон можно эффективно удалять путем

25 образования его бисульфитного аддукта по следующей схеме реакции:



Поскольку только соединения, содержащие карбонильные фрагменты, могут

35 реагировать с бисульфитным анионом, налмефен не может участвовать в такой реакции. Бисульфитный аддукт налтрексона более растворим, чем сам налтрексон, что, таким образом, позволяет удалять данную примесь.

40 Вкратце, способ выделения налмефена гидрохлорида из водной композиции включает отделение налмефена от водной суспензии, где указанная суспензия содержит бисульфитный аддукт налтрексона и твердый налмефена гидрохлорид.

45 В одном варианте осуществления изобретение включает стадии (b)-(e). Стадия (b) включает концентрирование водной композиции. Эта стадия особенно важна, если водная композиция изначально представляет собой водный раствор, например, если водная композиция представляет собой маточный раствор. С помощью стадии (b) водную композицию переводят из состояния раствора в состояние суспензии. В определенном варианте осуществления водную композицию концентрируют под вакуумом.

Стадия (c) включает смешивание водной композиции с бисульфитной солью или

подходящей солью с получением бисульфитного аниона в водной среде. В определенном варианте осуществления бисульфитная соль представляет собой бисульфит натрия.

Стадии (b) и (c) можно выполнять одновременно и/или последовательно в любом порядке. В предпочтительном варианте осуществления стадии (b) и (c) выполняют последовательно, начиная со стадии (b), за которой следует стадия (c). Суспензию, получаемую на стадии (b) можно необязательно разбавлять.

В одном варианте осуществления, где стадии (b) и (c) выполняют последовательно, начиная со стадии (b), за которой следует стадия (c), реакционную смесь, получаемую в стадии (c), выдерживают при температуре примерно 60-65°C в течение не менее 1 часа с целью оптимизации образования бисульфитного аддукта налтрексона, который остается растворенным в жидкой фазе.

В стадии (d) суспензию охлаждают. В стадии (e) налмефена гидрохлорид отделяют от суспензии. В одном варианте осуществления налмефена гидрохлорид отделяют фильтрацией и промывают органическим растворителем и/или водой. Органические растворители, пригодные для этой стадии включают, например, галогенированные углеводороды, сложные эфиры, простые эфиры, кетоны и ароматические углеводороды. В дополнительном варианте осуществления способ включает в последующем стадию (f), где твердое вещество промывают одним или несколькими подходящими растворителями, например, выбранными из дихлорметана и ацетона.

Фосфиноксиды (в основном трифенилфоисфиноксид) включают другую группу примесей, которая может присутствовать в маточном растворе, если налмефен синтезировали из налтрексона реакцией Виттига. Указанный фосфиноксид можно селективно удалять из маточного раствора экстракцией органическим растворителем.

Соответственно, в дополнительном варианте осуществления, в котором водная композиция представляет собой водный раствор, способ включает начальную стадию (a), где водную композицию экстрагируют подходящим органическим растворителем, например, выбранным из группы галогенированных углеводородов, сложных эфиров, простых эфиров, ароматических углеводородов и кетонов. В определенном варианте осуществления водную композицию экстрагируют дихлорметаном. После экстракции водную фазу отделяют и обрабатывают, например, согласно стадиям (b)-(e).

В одном варианте осуществления водная композиция содержит маточный раствор, получаемый в способе приготовления налмефена гидрохлорида дигидрата, таком, как способ повторного суспендирования или перекристаллизации для получения налмефена гидрохлорида дигидрата, раскрытом в WO 2010/063292, например, в примерах 1, 3, 5 и 6 патента WO 2010/063292.

В другом варианте осуществления указанная композиция содержит маточный раствор, получаемый в способе приготовления налмефена гидрохлорида моногидрата, например, проиллюстрированном в примере 2 патента WO 2010/063292.

Налмефена гидрохлорид, получаемый согласно данному изобретению, можно дополнительно обрабатывать, например, в соответствии со способами перекристаллизации или повторного суспендирования, раскрытыми в WO 2010/063292, для получения соответствующего дигидрата, или налмефена гидрохлорид, получаемый согласно данному изобретению, можно дополнительно обрабатывать для получения соответствующего моногидрата.

Указанный налмефена гидрохлорид дигидрат или моногидрат можно использовать при получении фармацевтических композиций. Указанные фармацевтические композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель и/или разбавитель, и может быть в твердой лекарственной форме,

такой, как таблетка, для перорального приема. В одном варианте осуществления изобретение относится к такой фармацевтической композиции.

Способы приготовления твердых фармацевтических препаратов известны в данном уровне техники. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Твердые препараты, такие, как таблетки, можно изготовить смешиванием активных ингредиентов с обычным носителем, таким, как вспомогательное средство и/или разбавитель, а затем прессованием смеси в таблетировающей машине. Не ограничивающими примерами вспомогательных средств и/или разбавителей включают: кукурузный крахмал, лактозу, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, камеди и подобное. Любые другие вспомогательные средства или добавки, такие, как красители, ароматизаторы и консерванты также могут быть использованы, при условии, что они совместимы с активными ингредиентами. Фармацевтические композиции изобретения, таким образом, обычно содержат эффективное количество налмефена гидрохлорида и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Налмефен гидрохлорит дигидрат или моногидрат, получаемые согласно данному изобретению, можно вводить любым приемлемым путем, например, перорально или парентерально, и он может быть представлен в любой пригодной для такого введения форме, например, в форме таблеток, капсул, порошков, сиропов или растворов или дисперсий для инъекций. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит налмефен в терапевтически эффективном количестве. Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству/дозе соединения или фармацевтической композиции, которое достаточно для получения эффективного ответа (т.е. биологического или медицинского ответа ткани, системы, животного или человека, которого добиваются исследователь, ветеринар, лечащий врач или клиницист) при введении пациенту. "Терапевтически эффективное количество" будет меняться в зависимости, помимо прочего, от болезни и ее тяжести, а также возраста, веса, физического состояния и ответной реакции пациента, проходящего лечение. Кроме того, "терапевтически эффективное количество" может меняться, если соединение данного изобретения объединено с одним или несколькими соединениями. В таком случае количество данного соединения может быть меньше, например, меньше эффективного количества.

Количество налмефена гидрохлорида в фармацевтической композиции в стандартной лекарственной форме предпочтительно составляет от примерно 10 мг до примерно 100 мг, а именно, от примерно 10 мг до примерно 60 мг, например, от примерно 10 мг до примерно 40 мг, или примерно 20 мг.

В частности, предполагается, что фармацевтическая композиция, содержащая налмефена гидрохлорид, полученный способом настоящего изобретения, может быть применена для уменьшения потребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью. В другом варианте осуществления фармацевтическая композиция, содержащая налмефена гидрохлорид, полученный способом настоящего изобретения, может быть применена в производстве лекарства для уменьшения потребления алкоголя пациентами с алкогольной зависимостью. В другом варианте осуществления изобретение относится к способу лечения алкогольной зависимости, включающему введение терапевтически эффективного количества налмефена гидрохлорида, полученного способом настоящего изобретения, нуждающемуся в нем пациенту.

Термин "алкогольная зависимость" является широко известным специалистам в данной области термином. В пересмотренном 4-м издании Диагностического и

Статистического Руководства по Психическим Расстройствам (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IVTR)) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000), термин "алкогольная зависимость" определен как нарушения, связанные с алкоголем, в трех или более из семи областей жизни за один и тот же период 12-и месяцев. Эти нарушения включают переносимость, свидетельство о наличии синдрома отмены при прекращении или уменьшении приема алкоголя, потенциальное нарушение жизненного функционирования, связанное с тратой значительного количества времени на употребление алкоголя, и возврат к употреблению несмотря на наличие физических или психологических проблем.

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, приведенные в данном документе, включены путем ссылки в данный документ во всей своей полноте и в той же степени, как если бы каждая ссылка была индивидуально и конкретно обозначена для включения путем ссыпки и приведена во всей своей полноте в данном документе (в максимальной степени, допускаемой законом), вне зависимости от любого другого отдельно сделанного в любом месте данного документа включения конкретных документов.

Использование в контексте, описывающем изобретение, единственного и множественного числа следует понимать как взаимозаменяемое, если в данном документе не указано иное, или это однозначно противоречит контексту. Например, выражение "соединение" следует понимать как относящееся к различным "соединениям" изобретения или конкретного описываемого аспекта, если не указано иное.

Описание в данном документе любого аспекта или аспекта изобретения с использованием терминов, таких, как "содержащий", "имеющий", "включая" или "включающий" в отношении элемента или элементов предназначено для предоставления поддержки сходному аспекту или аспекту изобретения, который "состоит из", "в основном состоит из" или "по существу содержит" этот конкретный элемент или элементы, если не указано иное, или это однозначно противоречит контексту (например, композиция описанная в данном документе как содержащая определенный элемент, должна также пониматься как описывающая композицию, состоящую из этого элемента, если не указано иное, или это однозначно противоречит контексту).

Следует понимать, что различные аспекты, варианты осуществления, реализации и признаки изобретения, упомянутые в данном документе, могут быть заявлены отдельно или в любом сочетании.

Варианты осуществления согласно изобретению

Раскрыты следующие варианты осуществления изобретения. Первый вариант осуществления обозначен E1, второй вариант осуществления обозначен E2 и так далее.

E1. Способ извлечения налмефена гидрохлорида из водной композиции, содержащей налмефена гидрохлорид и налтрексон, причем указанный способ включает стадию отделения налмефена гидрохлорида от водной суспензии, содержащей бисульфитный аддукт налтрексона и твердый налмефена гидрохлорид.

E2. Способ согласно варианту осуществления 1, где указанная водная композиция представляет собой водный раствор.

E3. Способ согласно любому варианту осуществления 1-2, включающий следующие стадии:

(b) концентрирование водной композиции;

(c) смешивание водной композиции с бисульфитной солью или с пригодной солью, образующей бисульфитный анион в водной среде, где стадии (b) и (c) можно выполнять

одновременно и/или последовательно в любом порядке,

(d) охлаждение смеси, получаемой на стадиях (b) и (c),

(e) отделение твердого вещества от смеси, полученной на стадии (d), для получения налмефена гидрохлорида.

5 Е4. Способ согласно варианту осуществления 3, где стадии (b) и (c) выполняют одновременно.

Е5. Способ согласно варианту осуществления 3, где стадии (b) и (c) выполняют последовательно, начиная со стадии (c), за которой следует стадия (b).

10 Е6. Способ согласно варианту осуществления 3, где стадии (b) и (c) выполняют последовательно, начиная со стадии (b), за которой следует стадия (c).

Е7. Способ согласно варианту осуществления 6, где за стадией (b) следует стадия (b'), которую выполняют перед стадией (c);

(b') разведение композиции водой.

15 Е8. Способ согласно любому варианту осуществления 3-7, включающий начальную стадию (a), которую выполняют перед стадиями (b) и (c);

(a) экстрагирование водной композиции органическим растворителем с последующим отделением водного слоя,

где водная композиция стадии (b) или (c) содержит водный слой отделенный на стадии (a).

20 Е9. Способ согласно варианту осуществления 8, где стадию (a) повторяют 1-3 раза.

Е10. Способ согласно любому варианту осуществления 8-9, где органический растворитель в стадии (a) представляет собой дихлорметан.

Е11. Способ согласно любому варианту осуществления 3-10, где концентрирование в стадии (b) выполняют путем вакуумной дистилляции.

25 Е12. Способ согласно любому варианту осуществления 3-11, где бисульфитная соль в стадии (c) представляет собой бисульфит натрия.

Е13. Способ согласно любому варианту осуществления 6-12, где смесь, получаемую в стадии (c), выдерживают при температуре в интервале примерно 20-100°C в течение не менее 1 часа.

30 Е14. Способ согласно варианту осуществления 13, где смесь, получаемую в стадии (c), выдерживают при температуре в интервале примерно 20-100°C в течение периода времени примерно 1-6 часов.

35 Е15. Способ согласно варианту осуществления 14, где температурный интервал составляет примерно 20-80°C, например, примерно 50-70°C, например, примерно 50-55°C, или примерно 55-60°C, или примерно 60-65°C, или примерно 65-70°C.

Е16. Способ согласно любому варианту осуществления 14-15, где указанный период времени составляет примерно 2-5 часов, например, примерно 2,5-4,5 часа, например, примерно 3-4 часа.

40 Е17. Способ согласно любому варианту осуществления 3-16, где охлаждение в стадии (d) выполняют до достижения температурой значения в интервале 0-20°C, например, в интервале 0-10°C, например, в интервале 0-5°C.

Е18. Способ согласно любому варианту осуществления 3-17, где отделение образовавшегося твердого вещества в стадии (e) выполняют путем фильтрации.

45 Е19. Способ согласно любому варианту осуществления 3-18, за которым следует стадия: (f) промывки твердого вещества, полученного в стадии (e), одним или несколькими подходящими органическими растворителями.

Е20. Способ согласно варианту осуществления 19, где промывку в стадии (f) проводят дихлорметаном и/или ацетоном.

E21. Способ согласно любому варианту осуществления 1-20, где указанная водная композиция, содержащая налмефена гидрохлорид и налтрексон, содержит маточный раствор, полученный по способу приготовления налмефена гидрохлорида дигидрата.

5 E22. Способ согласно варианту осуществления 21, где указанный маточный раствор получают по способу повторного суспендирования или перекристаллизации, раскрытого в WO 2010/063292.

E23. Способ согласно любому варианту осуществления 1-20, где указанная водная композиция, содержащая налмефена гидрохлорид и налтрексон, содержит маточный раствор, полученный по способу приготовления налмефена гидрохлорида моногидрата.

10 E24. Способ согласно любому варианту осуществления 1-23, где указанная водная композиция, содержащая налмефена гидрохлорид и налтрексон, первоначально содержит налтрексон в количестве менее 1% (по площади ВЭЖХ) от количества налмефена.

15 E25. Способ согласно любому варианту осуществления 1-24, где указанная водная композиция, содержащая налмефена гидрохлорид и налтрексон, первоначально содержит фосфорсодержащие побочные продукты в количестве менее 10% (по площади ВЭЖХ) от количества налмефена.

E26. Способ согласно любому варианту осуществления 1-25, где химическая чистота выделенного налмефена гидрохлорида составляет не менее 99%.

20 E27. Налмефена гидрохлорид, непосредственно выделенный по способу согласно любому варианту осуществления 1-26.

E28. Способ согласно любому варианту осуществления 1-26, где выделенный налмефена гидрохлорид дополнительно обрабатывают до получения налмефена гидрохлорида дигидрата или налмефена гидрохлорида моногидрата.

25 E29. Способ получения налмефена гидрохлорида дигидрата или налмефена гидрохлорида моногидрата, где указанный способ включает выделение налмефена гидрохлорида способом согласно любому варианту осуществления 1-26.

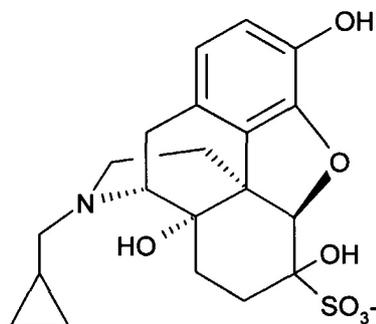
30 E30. Налмефена гидрохлорид дигидрат или налмефена гидрохлорид моногидрат, непосредственно выделенный по способу согласно любому варианту осуществления 28-29.

E31. Фармацевтическая композиция налмефена гидрохлорида дигидрата или налмефена гидрохлорида моногидрата, полученные по способу согласно любому варианту осуществления 28-29.

E32. Соединение, представляемое формулой

35

40



45 E33. Соединение согласно варианту осуществления 32, где соединение представляет собой бисульфитный аддукт налтрексона.

Примеры

Изобретение будет проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

В настоящем контексте химическую чистоту определяют с помощью ВЭЖХ, используя следующие условия:

Колонка	Kinetex Phenomenex C18, 100×4,6 мм, 2.5 μм или эквивалентная
Мобильная фаза А:	1,1 г октансульфоната натрия (мол. вес 216,28), растворенного в 1 л воды, довести рН до 2,3 разбавленной H ₃ PO ₄
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил
Мобильная фаза С:	Вода
Температура колонки	35°C
Детектор	УФ при 230 нм

Впрыскиваемый объем	10 μл		
Расход	1,2 мл/мин		
Продолжительность анализа	45 минут		
Время (мин)	Мобильная	Мобильная	Мобильная
0	80	20	0
30	60	40	0
45	20	80	0
46	0	10	90
50	0	10	90
55	80	20	0
60	80	20	0

Пример 1. Выделение налмефена гидрохлорида из водного раствора.

Водный маточный раствор налмефена HCl (400 г), содержащий примерно 36 г "остатка после выпаривания" со следующим составом (% по площади ВЭЖХ): налмефен 92,08%, налтрексон 0,49%, метилдифенилфосфиноксид 0,77%, трифенилфосфиноксид 4,0%; обрабатывали 0,34 г бисульфита натрия и концентрировали под вакуумом, отгоняя 323 г растворителя. Сконцентрированную смесь охлаждали до 0°C и выдерживали при этой температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ацетоном (34 мл) с получением 21 г налмефена HCl. ВЭЖХ анализ (% от площади): налмефен 98,92%, налтрексон 0,09%, метилдифенилфосфиноксид 0,04%, трифенилфосфиноксид 0,16%.

Пример 2. Выделение налмефена гидрохлорида из водного раствора (включая экстракцию органическим растворителем).

Водный маточный раствор налмефена HCl (400 г), содержащий примерно 36 г "остатка после выпаривания" со следующим составом (% по площади ВЭЖХ): налмефен 92,08%, налтрексон 0,49%, метилдифенилфосфиноксид 0,8%, трифенилфосфиноксид 4,0%; экстрагировали дихлорметаном (2×50 мл). Водный слой затем концентрировали под вакуумом с получением суспензии. Вводили бисульфит натрия (0,3 г) и смесь выдерживали при 60-65°C в течение трех часов. Суспензию охлаждали до 0-5°C и твердое вещество отфильтровывали и промывали дихлорметаном (50 мл) и ацетоном (примерно 30 мл) с получением 28 г налмефена HCl. ВЭЖХ анализ (% от площади): налмефен 99,36%, налтрексон 0,12%. Содержание метилдифенилфосфиноксида и трифенилфосфиноксида было ниже предела чувствительности метода.

Пример 3. Выделение налмефена гидрохлорида из водного раствора (включая экстракцию органическим растворителем).

Водный маточный раствор налмефена HCl (145 кг), содержащий примерно 16 кг "остатка после выпаривания" со следующим составом (% по площади ВЭЖХ): налмефен 90,97%, налтрексон 0,23%, метилдифенилфосфиноксид 1,1%, трифенилфосфиноксид 4,9%; экстрагировали дихлорметаном (2×30 л). Водный слой затем концентрировали под вакуумом, отгоняя 128 кг растворителя. Суспензию разбавляли водой (7 кг). Вводили

бисульфит натрия (0,15 кг) и смесь выдерживали при 60-65°C в течение четырех часов. Суспензию охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение четырех часов. Твердое вещество отфильтровывали и промывали дихлорметаном (15 л) и ацетоном (15 л) с получением 12,8 кг налмефена HCl. ВЭЖХ анализ (% от площади): налмефен 99,12%,
 5 налтрексон 0,05%. Содержание метилдифенилфосфиноксида и трифенилфосфиноксида было ниже предела чувствительности метода.

Пример 4. Сравнительный пример (без добавления бисульфитной соли, без экстракции органическим растворителем)

Водный маточный раствор налмефена HCl (400 г), содержащий примерно 44 г
 10 "остатка после выпаривания" со следующим составом (% по площади ВЭЖХ): налмефен 92,08%, налтрексон 0,49%, метилдифенилфосфиноксид 0,77%, трифенилфосфиноксид 4,0%; концентрировали под вакуумом, отгоняя 323 г растворителя. Сконцентрированную смесь охлаждали до 0°C и выдерживали при этой температуре в течение ночи. Твердое
 15 вещество отфильтровывали и промывали ацетоном (34 мл) с получением 28,5 г налмефена HCl. ВЭЖХ анализ (% от площади): налмефен 97,42%, налтрексон 0,24%, метилдифенилфосфиноксид 0,06%, трифенилфосфиноксид 1,9%.

Сравнение данных из Примера 4 с данными из Примеров 1-3 наглядно демонстрирует, что количество налтрексона в конечном продукте эффективно снижено с помощью
 20 способа данного изобретения. Примеры 2 и 3 помимо этого показывают, что количество метилдифенилфосфиноксида и трифенилфосфиноксида снижено путем экстракции органическим растворителем.

(57) Формула изобретения

1. Способ извлечения налмефена гидрохлорида из водной композиции, включающей
 25 налмефена гидрохлорид и налтрексон, указанный способ содержит стадии:

(a) смешивание водной композиции, включающей налмефена гидрохлорид и налтрексон с бисульфитной солью или с подходящей солью, образующей бисульфитный анион в водной среде,

(b) охлаждение смеси, получаемой на стадии (a),

30 (c) выделение налмефена гидрохлорида из водной суспензии, содержащей бисульфитный аддукт налтрексона и твердый налмефена гидрохлорид,

(d) извлечение твердого вещества налмефена гидрохлорида из смеси, полученной на стадии (c).

2. Способ по п. 1, где указанная водная композиция представляет собой водный
 35 раствор.

3. Способ по любому из пп. 1, 2, дополнительно содержащий стадию концентрирования водной композиции, которую выполняют одновременно со стадией (a).

4. Способ по любому из пп. 1, 2, дополнительно содержащий стадию концентрирования водной композиции, которую выполняют последовательно со стадией
 40 (a), которые выполняют последовательно начиная со стадии (a), за которой следует указанная дополнительная стадия.

5. Способ по любому из пп. 1, 2, дополнительно содержащий стадию концентрирования водной композиции, которую выполняют последовательно со стадией
 45 (a), которые выполняют последовательно начиная с указанной дополнительной стадии, за которой следует стадия (a).

6. Способ по п. 1, дополнительно содержащий начальную стадию экстрагирования водной композиции органическим растворителем с последующим выделением водного

слоя, который выполняют до стадии (а).

7. Способ по п. 6, где органический растворитель представляет собой дихлорметан.

8. Способ по п. 3, где концентрирование выполняют путем вакуумной дистилляции.

9. Способ по п. 3, где бисульфитная соль представляет собой бисульфит натрия.

5 10. Способ по п. 1, дополнительно содержащий стадию промывки твердого вещества, полученного на стадии (d), одним или несколькими подходящими органическими растворителями.

10

15

20

25

30

35

40

45