

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 165**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 12150266 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2441766**

54 Título: **Hidrocloruro de nalmefeno dihidrato**

30 Prioridad:

05.12.2008 DK 200801729

05.12.2008 US 120132 P

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

26.08.2014

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (50.0%)

Ottiliavej 9

2500 Valby-Copenhagen, DK y

BIOTIE THERAPIES CORP. (50.0%)

72 Inventor/es:

LOPEZ DE DIEGO, HEIDI;

DE FAVERI, CARLA y

HUBER, FLORIAN ANTON MARTIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 488 165 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

Hidrocloruro de nalmefeno dihidrato

La presente invención se refiere a una nueva forma no higroscópica de hidrocloruro de nalmefeno, concretamente hidrocloruro de nalmefeno dihidrato, en particular para formas farmacéuticas orales, y a métodos para su producción.

Antecedentes

El nalmefeno es un conocido antagonista de los receptores opiáceos que puede inhibir los efectos farmacológicos tanto de los agonistas opiáceos administrados como de los agonistas endógenos producidos a partir del sistema opiáceo. La utilidad clínica de nalmefeno como un antagonista resulta de su capacidad para invertir rápidamente (y selectivamente) los efectos de estos agonistas opiáceos, incluyendo las depresiones observadas a menudo en el sistema nervioso central y en el sistema respiratorio.

El nalmefeno ha sido desarrollado en primer lugar para uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol, donde ha demostrado un buen efecto en dosis de 10 a 40 mg tomadas cuando el paciente cree que va a beber de forma inminente (aproximadamente 1-2 horas antes de beber) (Karhuvaara *et al.*, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), Vol. 31 No. 7, pp 1179-1187). Adicionalmente, se ha estudiado también el nalmefeno para el tratamiento de otras adicciones tales como la ludopatía y la adicción a las compras. En estos programas de desarrollo y análisis, se ha utilizado nalmefeno, por ejemplo como una solución parental (Revox™).

El nalmefeno es un derivado opiáceo similar en estructura al antagonista opiáceo naltrexona. Las ventajas del nalmefeno con respecto a la naltrexona incluyen una semivida más larga, mayor biodisponibilidad oral y ninguna toxicidad hepática observada dependiente de la dosis.

El nalmefeno difiere de la naltrexona por la sustitución del grupo cetona en la posición 6 de la naltrexona con un grupo metileno (CH₂), lo que aumenta considerablemente la afinidad de unión al receptor opiáceo mu (μ). El nalmefeno tiene también una alta afinidad por los otros receptores opiáceos (receptores kappa (κ) y delta (δ)), y se conoce como un "antagonista universal" por su capacidad para bloquear los tres.

El nalmefeno se puede producir según el método descrito por Hanh *et al.*, (*J. Med. Chem.*, 18, 259-262 (1975), Mallinckrodt (documento US 4.751.307), y Meltzner *et al.*, (Patente de Estados Unidos N° 4.535.157).

Utilizando los métodos mencionados antes, se obtiene la base libre de nalmefeno, que posteriormente se puede convertir en la sal hidrocloruro, mediante el uso de métodos convencionales.

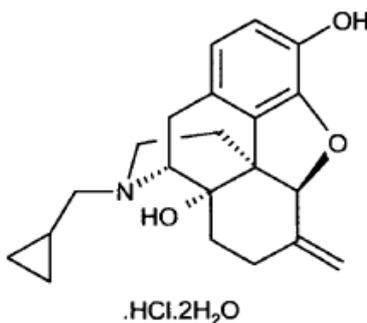
Según Brittain, (*Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients* (1996), Vol 24, pp. 351-395) el hidrocloruro de nalmefeno se puede recrystalizar en agua, dando un fármaco puro que invariablemente consiste en una fase cristalina de monohidrato. En la misma revisión la fase monohidrato de hidrocloruro de nalmefeno se describe como esencialmente no higroscópica ya que puede absorber solamente hasta un 1 % de humedad accidental.

En la presente invención se ha encontrado que, en contra de las publicaciones científicas, el hidrocloruro de nalmefeno como monohidrato es higroscópico.

Existe por tanto la necesidad de proporcionar una nueva forma de hidrato estable y no higroscópico de nalmefeno y métodos para su fabricación.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a hidrocloruro de nalmefeno dihidrato representado por la fórmula



en donde el compuesto está en una forma cristalina caracterizada por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ utilizando radiación $\text{Cu K}\alpha_1$ que tiene reflexiones a 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 y 17,20 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$). Dicho hidrocloreto de nalmefeno dihidrato es no higroscópico.

La invención se refiere además a dos métodos para producir hidrocloreto de nalmefeno dihidrato:

- 5 Método (I): transformación de hidrocloreto de nalmefeno en hidrocloreto de nalmefeno dihidrato mediante re-suspensión en solución acuosa, por ejemplo en agua, tal como agua pura, y
- Método (II): recristalización de hidrocloreto de nalmefeno en solución acuosa, por ejemplo en agua, tal como agua pura.

El método de re-suspensión (Método I) comprende las etapas de:

- 10 (1) mezcla del hidrocloreto de nalmefeno (hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura,
- (2) opcionalmente, calentamiento de la mezcla,
- (3) opcionalmente, destilación de la mezcla,
- 15 (4) agitación de la mezcla hasta que la transformación sea completa, por ejemplo menos de 1 hora, por ejemplo aproximadamente 1 hora, por ejemplo durante al menos 1 hora, y
- (5) aislamiento del sólido formado.

El método de re-cristalización (Método II) comprende las etapas de:

- (a) mezcla del hidrocloreto de nalmefeno (hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura,
- 20 (b) calentamiento de la mezcla para obtener una solución sustancialmente homogénea,
- (c) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en (b),
- (d) enfriamiento de la solución obtenida en la etapa (b) o (c), seguidamente siembra con hidrocloreto de nalmefeno, y
- (e) aislamiento del sólido formado.

- 25 Otro aspecto de la presente invención (Método III) es un método para recuperar cualquier nalmefeno no usado procedente de los métodos I y II, que comprende las etapas de:

- (i) opcionalmente, destilación de las aguas madres obtenidas a partir del método (I) o (II)
- (ii) basificación de las aguas madres obtenidas en la etapa (i), o a partir de los métodos (I) o (II),
- (iii) extracción de la mezcla con un disolvente orgánico adecuado,
- 30 (iv) adición de cloruro de hidrógeno, y
- (v) aislamiento del sólido formado.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden hidrocloreto de nalmefeno dihidrato, al uso de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato en medicina, y en particular al uso de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato para el tratamiento de la dependencia del alcohol.

35 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 presenta el termograma TGA del hidrocloreto de nalmefeno dihidrato. El eje de las y presenta el porcentaje en masa, y el eje de las x presenta las temperaturas ($^\circ\text{C}$).

- 40 La Figura 2 presenta los experimentos DVS realizados a 40°C de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato (trazado en seco). El primer eje de las y (izquierda) presenta el cambio de masa con respecto al anhidro (%), y el otro eje de las y (derecha) representa la humedad relativa seleccionada (RH) (%), mientras que el eje de las x presenta el tiempo en minutos. La línea fina presenta los cambios en la RH seleccionada, y la línea gruesa los cambios con respecto a la masa.

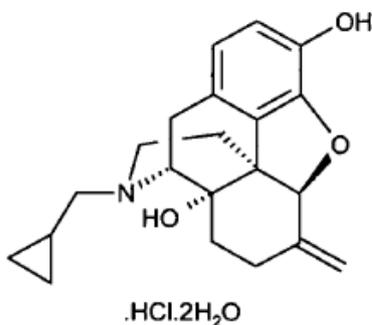
La Figura 3 presenta el difractograma de rayos X en polvo del hidrocloreto de nalmefeno dihidrato. El eje de las y presenta la intensidad (cuentas), y el eje de las x presenta el ángulo 2 Theta (°).

La Figura 4 presenta el termograma TGA del hidrocloreto de nalmefeno monohidrato. El eje de las y presenta el porcentaje en masa, y el eje de las x presenta las temperaturas (°C).

- 5 La Figura 5 presenta los experimentos DVS realizados a 40 °C de hidrocloreto de nalmefeno monohidrato (trazado en seco). El primer eje de las y (izquierda) presenta el cambio de masa con respecto al anhidro (%), y el otro eje de las y (derecha) representa la humedad relativa seleccionada (RH) (%), mientras que el eje de las x presenta el tiempo en minutos. La línea fina presenta los cambios en la RH seleccionada, y la línea gruesa los cambios con respecto a la masa.
- 10 La Figura 6 presenta el difractograma de rayos X en polvo del hidrocloreto de nalmefeno monohidrato. El eje de las y presenta la intensidad (cuentas), y el eje de las x presenta el ángulo 2 Theta (°).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a hidrocloreto de nalmefeno dihidrato representado por la siguiente fórmula



- 15 La forma dihidrato del hidrocloreto de nalmefeno es particularmente ventajosa porque no es higroscópica. Como resultado de esta característica de no higroscópica, las propiedades físicas se pueden controlar más fácilmente. Esto es de gran importancia cuando se preparan formas farmacéuticas sólidas tales como las formas para administración oral, incluyendo las formas farmacéuticas sólidas unitarias por ejemplo comprimidos o comprimidos para mascar y cápsulas.
- 20 Como es bien conocido dentro de la industria farmacéutica, la preparación de productos higroscópicos conlleva el uso de cámaras de humedad controlada tanto para el almacenaje como para la propia preparación. Además, los productos higroscópicos terminados se deben empaquetar en blisters sellados para evitar problemas de estabilidad debidos a la humedad. Estas desventajas se evitan utilizando el hidrocloreto de nalmefeno como el dihidrato no higroscópico.
- 25 El hidrocloreto de nalmefeno dihidrato se caracteriza por no ser higroscópico y ser estable en su contenido de agua. El compuesto no absorbe ni pierde agua cuando se expone a una humedad relativa (RH) de entre 10 % y 95 %.
- Como se muestra en el Ejemplo 1 de la presente invención, se realizaron experimentos de DVS (sorción dinámica de vapor) a 25 °C y a 40 °C. Los resultados demostraron que el hidrocloreto de nalmefeno dihidrato no había absorbido nada de agua ni siquiera al 95 % de humedad relativa. En contraste con esto, como se muestra en el
- 30 Ejemplo 2, el hidrocloreto de nalmefeno como monohidrato absorbió aproximadamente 2,5 % de agua cuando se expuso al 95 % de humedad relativa y 40 °C.
- Además, el resultado del Ejemplo 2 demostró que en contraste con el dihidrato, la forma monohidrato cambia su contenido de agua con la humedad del entorno, y a una humedad relativa por encima del 50 % la forma monohidrato cambió a una nueva estructura con mayor contenido en agua.
- 35 Por lo tanto es una característica importante del hidrocloreto de nalmefeno dihidrato que es no higroscópico, como se ha definido antes. Así la presente invención se refiere a hidrocloreto de nalmefeno dihidrato que es no higroscópico, lo que significa que absorbe menos del 1 %, por ejemplo menos del 0,5 %, por ejemplo menos del 0,3 % de humedad cuando se expone al 95 % de humedad relativa a 25 °C.
- 40 El hidrocloreto de nalmefeno dihidrato es un sólido cristalino caracterizado por reflexiones de rayos X en los ángulos 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 y 17,20 °2θ (± 0,1 °2θ) medidas utilizando radiación CuK_{α1}, y con un contenido en agua de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 %, tal como aproximadamente 8,7 %, mientras que el monohidrato de

hidrocloruro de nalmefeno es un sólido cristalino caracterizado por reflexiones de rayos X en los ángulos 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 y 24,27 °2θ (± 0,1 °2θ) y un contenido en agua de 4-7 % dependiendo de la humedad relativa del entorno.

5 La presente invención se refiere también al uso de hidrocloruro de nalmefeno dihidrato en la fabricación de un medicamento.

10 En particular, la invención se refiere al uso de hidrocloruro de nalmefeno dihidrato en la fabricación de un medicamento, en el que el hidrocloruro de nalmefeno dihidrato constituye al menos el 5 % (p/p), por ejemplo al menos el 10 % (p/p), al menos el 30 %, al menos el 50 % (p/p), por ejemplo al menos el 70 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 99 % (p/p), o el 100 % de la forma farmacéutica, particularmente una forma farmacéutica oral, por ejemplo una forma farmacéutica sólida de dosis única tal como un comprimido. El hidrocloruro de nalmefeno dihidrato se destina en particular al uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la dependencia del alcohol.

15 En una realización adicional, la presente invención se refiere a hidrocloruro de nalmefeno dihidrato, por ejemplo en una composición farmacéutica (tal como una forma farmacéutica sólida, por ejemplo comprimidos para administración oral) para uso en un método para tratar la dependencia del alcohol.

20 Con el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se indica la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta eficaz (esto es, una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano, buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico) después de la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo, entre otros, de la enfermedad y de su gravedad, y de la edad, peso, condiciones físicas y receptividad del paciente a ser tratado. Además la "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar si el compuesto de la invención se combina con uno o más compuestos, en cuyo caso la cantidad de un compuesto dado puede ser inferior, por ejemplo una cantidad sub-eficaz.

25 El término "destilar" se refiere a un método de separación de mezclas basado en sus diferentes volatilidades en una mezcla líquida a ebullición. La aplicación de vacío tal como un vacío parcial es un ejemplo de tal método de separación.

30 El término "pureza química" tiene el significado normal dentro de la técnica y se refiere por tanto al grado en que un compuesto obtenido está contaminado con impurezas. Por consiguiente, un compuesto obtenido que es al menos químicamente puro al 98 % comprende como máximo el 2 % de impurezas. La pureza química se puede medir por ejemplo, por HPLC.

El término "valoración" se refiere al contenido efectivo de la sustancia deseada expresado como un porcentaje, peso en peso (% p/p).

El término "extracción" se refiere a una extracción líquido-líquido en la que el nalmefeno base libre se transfiere desde una fase acuosa a una fase orgánica.

35 El término "re-suspensión" se refiere a un procedimiento en el que el material cristalino se suspende en un disolvente o mezcla de disolventes a una temperatura apropiada con lo que el material cristalino se disuelve parcialmente y cristaliza de nuevo parcialmente, permitiendo así su transformación en la forma deseada y/o su purificación.

KF se refiere a "valoración de Karl Fisher".

40 TGA se refiere a "análisis termo-gravimétrico".

DVS se refiere a "sorción dinámica de vapor"

En la presente invención, el término "solución sustancialmente homogénea" significa una mezcla líquida libre de material visible sin disolver.

45 En la presente invención, el término "siembra" significa la adición de una pequeña cantidad de cristales para iniciar la precipitación del producto.

En el presente contexto el término "no higroscópico" significa que absorbe menos del 1 %, por ejemplo menos del 0,5 %, por ejemplo menos del 0,3 % p/p de humedad cuando se expone a una humedad relativa del 95 % a 25 °C.

En el presente contexto, los tamaños de partículas se determinan por difracción de láser utilizando un instrumento Malvern Mastersizer S que se describe en detalle en la parte introductoria de la sección experimental.

Preferiblemente la cantidad de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato en una composición farmacéutica es una cantidad desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg.

5 El término "dependencia del alcohol" es un término comúnmente conocido por los expertos, que en la cuarta edición revisada del Manual de Diagnóstico y Estadística de los Trastornos Mentales (DSM-IVTR) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición de revisión del texto, American Psychiatric Publishing, 2000), se define como la presencia de tres o más de las siete áreas de deterioro del funcionamiento vital relacionado con el alcohol en el mismo período de 12 meses. Estos deterioros incluyen la tolerancia, la evidencia de un síndrome de abstinencia
10 cuando se suspende el alcohol o se reduce su consumo, la interferencia potencial con el funcionamiento vital asociado con un tiempo muy largo consumiendo y volviendo a consumir alcohol a pesar de la evidencia de problemas físicos o psicológicos.

La composición farmacéutica que comprende hidrocloreto de nalmefeno dihidrato puede contener además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 Los métodos para la preparación de preparaciones farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Las preparaciones sólidas, tales como los comprimidos, se pueden preparar mezclando los ingredientes activos con un excipiente ordinario, tal como un adyuvante y/o diluyente, y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de comprimir. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Se pueden utilizar también algunos otros adyuvantes o
20 aditivos tales como colorantes, aromas, y conservantes siempre que sean compatibles con los ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden por lo tanto típicamente una cantidad eficaz de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Según la presente invención, se prevé que el hidrocloreto de nalmefeno dihidrato se pueda administrar por cualquier vía adecuada, por ejemplo, oralmente o parenteralmente, y se pueda presentar en cualquier forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En una realización, el hidrocloreto de nalmefeno dihidrato se administra preferiblemente como una forma farmacéutica sólida, adecuadamente como un comprimido o una cápsula.

25 Otro aspecto de la presente invención se refiere a métodos para obtener hidrocloreto de nalmefeno dihidrato. El hidrocloreto de nalmefeno dihidrato se puede obtener por cualquiera de los métodos (I) y (II), que se indican a continuación.

Método (I) transformación de hidrocloreto de nalmefeno en hidrocloreto de nalmefeno dihidrato mediante re-suspensión en solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura y

Método (II) re-cristalización de hidrocloreto de nalmefeno en solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura

35 Según un aspecto de la invención, el método de re-suspensión (Método (I)) comprende las etapas de:

(1) mezcla del hidrocloreto de nalmefeno (hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura

(2) opcionalmente, calentamiento de la mezcla,

(3) opcionalmente, destilación de la mezcla

40 (4) agitación de la mezcla, y

(5) aislamiento del sólido formado.

En una realización del Método (I), el hidrocloreto de nalmefeno se transforma en hidrocloreto de nalmefeno dihidrato mediante re-suspensión en solución acuosa. En otra realización el hidrocloreto de nalmefeno se transforma en hidrocloreto de nalmefeno dihidrato mediante re-suspensión en agua. En otra realización más el hidrocloreto de
45 nalmefeno se transforma en hidrocloreto de nalmefeno dihidrato mediante re-suspensión en agua pura.

La proporción de solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura, usada en la etapa (1) puede variar desde aproximadamente 0,5 ml hasta aproximadamente 4 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, por ejemplo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, más preferiblemente aproximadamente 1,5 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de
50 nalmefeno. El hidrocloreto de nalmefeno utilizado se puede seleccionar de cualquier forma hidratada o solvatada de nalmefeno o mezclas de formas hidratadas y/o solvatadas con o sin disolventes. En una realización se usa el

hidrocloruro de nalmefeno como monohidrato. En otra realización del Método (I), el hidrocloruro de nalmefeno se usa en forma hidratada. En otra realización, el hidrocloruro de nalmefeno se usa en forma solvatada. En otra realización más, el hidrocloruro de nalmefeno se usa en una mezcla de formas hidratadas y solvatadas.

5 En una realización del Método (I), los disolventes comprendidos en dichas formas hidratadas y/o solvatadas se seleccionan del grupo que consiste en acetona, n-propanol, isopropanol, diclorometano y agua. En una realización dicho disolvente es acetona. En otra realización dicho disolvente es n-propanol. En otra realización más dicho disolvente es isopropanol. En otra realización más dicho disolvente es diclorometano. En otra realización dicho disolvente es agua.

10 El calentamiento en la etapa (2) es una etapa opcional, que puede ser beneficiosa en algunas condiciones con el fin de aumentar la velocidad de disolución de la mezcla obtenida en la etapa (b). La temperatura de calentamiento depende de las circunstancias. En algunas circunstancias se llevará a cabo la mezcla de forma eficiente a temperatura ambiente (20-25 °C). Se prevé que en una realización el calentamiento en la etapa (2) sea a aproximadamente 50 °C. En otra realización, el calentamiento en la etapa (2) es a 50 °C o menos. En otra
15 realización el calentamiento en la etapa (2) es de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 40 °C. En otra realización más el calentamiento en la etapa (2) es a aproximadamente 30 °C.

La etapa (2) y la etapa (3) se pueden llevar a cabo con o sin agitación.

La destilación en la etapa (3) se puede realizar para separar los disolventes orgánicos si están presentes en la mezcla. La destilación se puede realizar aplicando vacío.

20 La agitación en la etapa (4) se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 50 °C, por ejemplo 45 °C, por ejemplo de 20 °C a aproximadamente 40 °C. En una realización, se agita la mezcla durante menos de una hora. En otra realización se agita la mezcla durante aproximadamente una hora. En otra realización más se agita la mezcla durante al menos una hora.

25 Se puede aislar el sólido a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 0-25 °C por ejemplo 0-20 °C y más preferiblemente en el intervalo de 0-5 °C con el fin de reducir la solubilidad del producto, por ejemplo en agua, y aumentar el rendimiento. Se puede aislar el sólido por filtración y se puede lavar con un disolvente adecuado. Los disolventes para lavado incluyen agua y mezclas de agua y disolventes orgánicos o disolventes orgánicos puros. Preferiblemente se usa el agua y en otra realización se prefiere agua pre-enfriada. Cuando se usan disolventes orgánicos, se prefieren los disolventes de clase 2 o 3 (recomendaciones de la ICH Q3C(R4)). En una realización, se usan los disolventes de clase 3 tales como acetona y acetato de etilo. En una realización se usa acetona. En otra
30 realización se usa acetato de etilo.

Se puede secar el producto con vacío por debajo de 40 °C y más preferiblemente a una temperatura en el intervalo 25-35 °C.

Se prevé que el compuesto obtenido sea al menos químicamente puro al 98 %, por ejemplo al menos químicamente puro al 99 %, o al menos químicamente puro al 99,5 %.

35 Según un aspecto de la invención, el método de re-cristalización (Método (II)) comprende las etapas de:

- (a) mezcla del hidrocloruro de nalmefeno (hidrocloruro de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura,
- (b) calentamiento de la mezcla para obtener una solución sustancialmente homogénea,
- (c) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en la etapa (b),
- 40 (d) enfriamiento de la solución obtenida en la etapa (b) o (c), posteriormente siembra con hidrocloruro de nalmefeno, y
- (e) aislamiento del sólido formado.

45 En una realización del Método (II), el hidrocloruro de nalmefeno se transforma en hidrocloruro de nalmefeno dihidrato por re-cristalización en solución acuosa. En otra realización el hidrocloruro de nalmefeno se transforma en hidrocloruro de nalmefeno dihidrato por re-suspensión en agua. En otra realización más el hidrocloruro de nalmefeno se transforma en hidrocloruro de nalmefeno dihidrato por re-suspensión en agua pura.

50 La cantidad de solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura, que se usa en la etapa (a) puede variar de aproximadamente 0,9 ml a aproximadamente 4 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloruro de nalmefeno, por ejemplo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloruro de nalmefeno, o aproximadamente 1,5 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloruro de nalmefeno. El hidrocloruro

de nalmefeno usado se puede seleccionar de cualquier forma hidratada o solvatada de nalmefeno o mezclas de formas hidratadas y/o solvatadas con o sin disolventes.

5 En una realización del Método (II), el hidrocloreto de nalmefeno se usa en la forma hidratada. En otra realización, el hidrocloreto de nalmefeno se usa en la forma solvatada. En otra realización más, el hidrocloreto de nalmefeno se usa en una mezcla de formas hidratadas y solvatadas.

10 En una realización del Método (II), los disolventes comprendidos en dichas formas hidratadas y/o solvatadas se seleccionan del grupo que consiste en acetona, n-propanol, isopropanol, diclorometano y agua. En una realización dicho disolvente es acetona. En otra realización dicho disolvente es n-propanol. En otra realización más dicho disolvente es isopropanol. En otra realización más dicho disolvente es diclorometano. En otra realización más dicho disolvente es agua.

La suspensión se puede calentar hasta que se obtenga una solución sustancialmente homogénea, esto es una solución. El calentamiento en la etapa (b) se puede realizar para alcanzar una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C, o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 85 °C.

15 Se puede aplicar entonces un vacío parcial para eliminar trazas de compuestos volátiles orgánicos, si están presentes, en la etapa (c).

La solución obtenida en la etapa (b) o en la etapa (c) se puede filtrar opcionalmente (por ejemplo a través de un cartucho de 0,65 µm) para eliminar materias extrañas antes de proceder a la etapa (d).

20 En la etapa (d) se puede enfriar la solución hasta una temperatura entre 40 °C a aproximadamente 50 °C y se puede sembrar. En una realización de la invención, se realiza la siembra a una temperatura entre 40 °C y 50 °C. Se realiza la siembra con cristales de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato. El material de siembra de nalmefeno se puede obtener, en una realización de la invención, por el método (I) de la re-suspensión descrito antes.

25 La cantidad de cristal de siembra añadido en la etapa (d) puede ser de aproximadamente 1/2000 (p/p) de cristal de siembra de hidrocloreto de nalmefeno/hidrocloreto de nalmefeno añadido en la etapa (a), por ejemplo de aproximadamente 1/1000 (p/p) de cristal de siembra o 1/200 de cristal de siembra de hidrocloreto de nalmefeno / hidrocloreto de nalmefeno añadido en la etapa (a).

30 Una rampa de enfriamiento apropiada, tal como una rampa de enfriamiento rápido, y una agitación apropiada, tal como una agitación vigorosa, impiden que los cristales ya formados crezcan más y ayudan a proporcionar un producto con un tamaño de partícula bien definido, limitado, y relativamente pequeño. El enfriamiento desde la temperatura de siembra hasta la temperatura de aislamiento se puede conseguir en unas horas y más preferiblemente antes de 1 hora. La mezcla sembrada obtenida en la etapa (d) se puede someter por tanto además a un enfriamiento, por ejemplo un enfriamiento rápido, que comprende las etapas de:

(d') un enfriamiento adicional de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0-5 °C por ejemplo a lo largo de un período de tiempo de aproximadamente 45 minutos o más, y

35 (d'') después se puede mantener la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0-5 °C durante, por ejemplo, aproximadamente 45 minutos o más, antes de aislar el sólido formado según la etapa (e).

40 Se puede aislar el sólido formado en la etapa (e). Se puede aislar el sólido a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 0-20 °C y más preferiblemente en el intervalo de 0-5 °C con el fin de reducir la solubilidad del producto en agua y con ello aumentar el rendimiento. Se puede aislar el sólido por filtración y se puede lavar con un disolvente adecuado. Los disolventes para lavado incluyen agua y mezclas de agua y disolventes orgánicos o disolventes orgánicos puros. En una realización los disolventes para lavado se seleccionan del grupo que consiste en acetona y agua. En una realización se usa acetona. En otra realización una mezcla de acetona y agua. En otra realización más se usa agua. En una realización más el agua usada es agua pre-enfriada. Cuando se usan disolventes orgánicos para lavado, se prefieren los disolventes de clase 2 o 3 (recomendaciones de ICH Q3C(R4)), más preferiblemente los disolventes de clase 3 tales como acetona y acetato de etilo. En una realización se usa acetato de etilo.

45 Se puede secar el producto con vacío por debajo de 40 °C y más preferiblemente a una temperatura en el intervalo 25-35 °C.

50 Se prevé que el compuesto obtenido sea al menos químicamente puro al 98 %, por ejemplo al menos químicamente puro al 99 %, o al menos químicamente puro al 99,5 %.

Se prevé además que el hidrocloreto de nalmefeno dihidrato obtenido por el método (II) anterior tenga la siguiente distribución de tamaño de partícula: D90 igual o inferior a 400 µm y D50 igual o inferior a 200 µm, y D10 igual o

inferior a 50 µm, y con una relación D90/D50 igual o inferior a 2,5, donde D"XX" (XX se da como 10, 50 o 90) se define como el valor para el que un "porcentaje XX" (dado en volúmenes) de las partículas tienen un diámetro inferior al valor indicado. De este modo para D10, un porcentaje de 10 del tamaño de partícula (en volumen) tiene un diámetro igual o inferior a 50 µm.

5 Recuperación de hidrocloreuro de nalmefeno de las aguas madres (Método III):

El hidrocloreuro de nalmefeno es altamente soluble en soluciones acuosas tales como agua, por ejemplo agua pura, y por tanto una parte de este material se pierde en las aguas madres. Para recuperar cualquier hidrocloreuro de nalmefeno no utilizado procedente de los métodos I o II, indicados antes, se ha desarrollado un método para la recuperación que comprende

- 10 (i) opcionalmente, destilación de las aguas madres obtenidas a partir del método (I) o (II)
 (ii) basificación de las aguas madres obtenidas en la etapa (i), o a partir de los métodos (I) o (II),
 (iii) extracción de la mezcla con un disolvente orgánico adecuado,
 (iv) adición de cloruro de hidrógeno, y
 (v) aislamiento del sólido formado

15 La basificación en la etapa (ii) se realiza para llevar el pH al intervalo de 8-10, por ejemplo a 8-9 utilizando una base orgánica o inorgánica. En una realización del método (III), la basificación en la etapa (ii) se realiza con hidróxido de amonio.

20 En la etapa de extracción (iii) se puede seleccionar el disolvente orgánico del grupo que comprende hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, y preferiblemente diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetato de etilo, 2-butanona, aún más preferiblemente diclorometano. En una realización el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado. En otra realización el disolvente orgánico es un éter. En otra realización el disolvente orgánico se selecciona del grupo de ésteres. En otra realización el disolvente orgánico se selecciona del grupo de cetonas. En otra realización el disolvente orgánico es diclorometano. En otra realización el disolvente orgánico es 2-metil-tetrahidrofurano. En otra realización el disolvente orgánico es acetato de etilo. En otra realización el disolvente orgánico es 2-butanona.

25 La solución de nalmefeno base en un disolvente orgánico obtenida en la etapa (iii) se trata con cloruro de hidrógeno para precipitar el hidrocloreuro de nalmefeno.

30 La cantidad de cloruro de hidrógeno añadida en la etapa (iv) depende de diferentes factores tales como la cantidad de nalmefeno en las aguas madres usadas, y será evidente para los expertos en la técnica. Una vez que se ha añadido ácido clorhídrico a la mezcla en la etapa (iv) se deja que el producto precipite.

El sólido precipitado se puede aislar como se describe para los métodos I y II.

Se prevé que el compuesto obtenido sea al menos químicamente puro al 98 %, por ejemplo al menos químicamente puro al 99 %, o al menos químicamente puro al 99,5 %.

Ejemplos

35 En el presente contexto, la pureza química se mide por HPLC usando las siguientes condiciones:

Condiciones cromatográficas:

Columna:.....	YMC Básica B-03-5, 5 µm, 250 x 4,6 mm o equivalente
Fase móvil A:	Tampón
Fase móvil B:	Metanol
Tampón:	Disolver 1,1 g de octanosulfonato de sodio (FW 216,28) en 1 L de agua. Ajustar el pH a 3,8 con H ₃ PO ₄ diluido.
Temperatura de la columna:	35 °C
Detector:	UV a 230 nm

Caudal: 1,5 ml/min
 Volumen de inyección: 20 µl
 Tiempo de análisis: 50 minutos

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B
0	90	10
10	70	30
25	50	50
40	20	80
50	20	80

- 5 En el presente contexto, los tamaños de partícula se determinan por difracción de láser utilizando un instrumento Malvern Mastersizer S constituido por un transmisor de láser (LASER HELIUM-NEON – longitud de onda 632 nm), un sistema óptico (lente de 300 F, intervalo 0,5 - 900 µm), una célula de medida para la suspensión (longitud del rayo 2,4 mm) y un detector de fotiododo. Se analiza la muestra utilizando aceite mineral (CAS 8042-47) como dispersante.

Ejemplo 1

1.1a Preparación del dihidrato

- 10 El dihidrato se preparó como sigue:

Se suspendieron 20 g de hidrocloreuro de nalmefeno crudo (pureza química 99,26 %, valoración 92,9 %) en 24 ml de agua. Se calentó la mezcla y se disolvió el sólido completamente a 60-65 °C. Se calentó la solución hasta 70 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 15 minutos. Se enfrió la solución de 70 °C a 20 °C en 3 horas utilizando una rampa lineal.

- 15 A 50 °C, se añadió hidrocloreuro de nalmefeno como siembra. La siembra no se disolvió y el nalmefeno empezó a cristalizar. Cuando se terminó la rampa de enfriamiento se mantuvo la suspensión con agitación a 20 °C durante 2,5 días. Se filtró el sólido y se lavó con acetona (50 ml). Se secó el producto húmedo durante la noche con vacío a 40 °C obteniéndose 13,2 g de hidrocloreuro de nalmefeno dihidrato (pureza química 99,74 %, contenido de agua 8,54 % p/p medido por valoración de Karl Fisher).

- 20 **1.1b Preparación del dihidrato**

Se suspendieron 20 g de hidrocloreuro de nalmefeno crudo (pureza química 97,2 %, valoración 82,6 %) en 30 ml de agua. Se calentó la mezcla y se disolvió el sólido completamente a 80 °C. Los compuestos orgánicos volátiles se separaron por destilación a vacío. Se enfrió la solución hasta 50 °C.

- 25 A 50 °C, se añadió hidrocloreuro de nalmefeno dihidrato como siembra. Se mantuvo la mezcla a 50 °C durante 3 horas y después se dejó enfriar hasta 20 °C. Se mantuvo la suspensión en agitación a 20 °C durante unos 2,5 días. Se filtró el sólido y se lavó con acetona (20 ml). Se secó el producto húmedo durante la noche con vacío a 30 °C obteniéndose 11,5 g de hidrocloreuro de nalmefeno dihidrato (pureza química 99,78 %, contenido en agua 8,78 % p/p medido por valoración de Karl Fisher).

1.2 Propiedades del dihidrato

- 30 En el TGA (figura 1) se calentaron aproximadamente 10 mg de muestra a 10°/min en una cápsula abierta bajo corriente de nitrógeno. El termograma demuestra una pérdida de peso de aproximadamente 8,5 % empezando a temperatura ambiente y terminando a 125-150 °C.

- 35 Los experimentos de DVS se realizaron a 25 °C y a 40 °C. Las formas de las curvas fueron las mismas a las dos temperaturas; la curva a 40 °C se muestra en la figura 2. El dihidrato se mantiene a una humedad relativa de 10-95 %. La adsorción en la superficie a una humedad relativa alta es inferior al 0,2 %. La desorción del agua del cristal

tiene lugar lentamente a una humedad relativa del 10 %. Sin embargo la curva de DVS presenta rehidratación completa después de secar a 0 % RH, por lo tanto la red cristalina se mantiene por este tratamiento.

5 El difractograma de rayos X en polvo para el hidrocloreto de nalmefeno dihidrato obtenido utilizando radiación de Cu $K_{\alpha 1}$ se muestra en la figura 3. El difractograma se mide en modo de reflexión en el intervalo 5-40 °2 θ . Se caracteriza por reflexiones XRPD en 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 y 17,20 °2 θ (\pm 0,1 °2 θ).

Ejemplo 2

2.1a Preparación del monohidrato

10 Se suspendieron 25 g de hidrocloreto de nalmefeno (pureza química 99,24, valoración 84,1) en 32 ml de agua. Se calentó la mezcla a 80 °C. Se aplicó vacío para destilar los disolventes orgánicos de bajo punto de ebullición. Se enfrió la solución a 20 °C en una hora usando una rampa lineal. Se mantuvo la suspensión en agitación durante dos horas y después se enfrió adicionalmente a 4 °C en una hora y se mantuvo en agitación a esta temperatura durante una hora adicional. Se filtró el sólido y se lavó con 25 ml de acetona. Se secó el sólido húmedo durante la noche con vacío a 30 °C obteniéndose 13,5 g de hidrocloreto de nalmefeno monohidrato (contenido en agua 4,74 % p/p medido por valoración de Karl Fisher, rendimiento 61 %).

15 2.1b Preparación del monohidrato

20 En un reactor provisto de camisa se cargaron hidrocloreto de nalmefeno (72,3 g) y agua (100 ml). Se calentó la suspensión a 85 °C obteniéndose una solución. Se aplicó corriente de nitrógeno. Se enfrió la solución a 60 °C en unos 50 minutos y después se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. El producto empezó a precipitar a 60 °C. Se enfrió adicionalmente la suspensión a 55 °C y se mantuvo a 55 °C durante 10 minutos. Se enfrió la suspensión a 8 °C en aproximadamente una hora y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos antes del aislamiento. Se filtró el sólido y se lavó con 83 ml de acetona. Se secó el sólido obteniéndose 48,6 g de hidrocloreto de nalmefeno monohidrato.

2.2 Propiedades del monohidrato

25 En el TGA (Figura 4) se calentaron aproximadamente 5 mg de muestra a 10°/min en una cápsula abierta bajo corriente de nitrógeno. El termograma demostró una pérdida de peso de aproximadamente 4 % empezando a temperatura ambiente y terminando a 100-110 °C.

Los experimentos de DVS se realizaron a 25 °C y a 40 °C. Las formas de las curvas fueron las mismas, solamente se muestra la curva a 40 °C (Figura 5).

30 La mayor parte del agua de hidratación (4 %) se absorbió a una humedad relativa del 10 %. Después el peso aumentó paso a paso con la humedad hasta el 4,3 % a una humedad relativa del 50 %, pero a 60 % RH aumentó bruscamente a 6,9 % y después aumentó de nuevo paso a paso hasta 7,3 % a 95 % RH. Las cantidades se dan aquí como % de aumento en peso con respecto al producto seco, por tanto la ganancia de peso correspondiente al monohidrato fue de 4,8 % y un 1,5 hidrato corresponde a una ganancia de 7,2 %. Por tanto la curva demostró que el contenido de agua del monohidrato no era constante sino que cambia con la humedad relativa.

35 El difractograma de rayos X en polvo (Figura 6) para el hidrocloreto de nalmefeno monohidrato obtenido utilizando radiación Cu $K_{\alpha 1}$ se muestra en la figura 6. El difractograma se mide en modo de reflexión en el intervalo 5-40 °2 θ . Se caracteriza por reflexiones XRPD en 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 y 24,27 °2 θ (\pm 0,1 °2 θ).

Ejemplo 3

Preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato

40 Se cargaron en un reactor adecuado hidrocloreto de nalmefeno crudo (7,67 Kg, valoración 93,9 %) y agua (8,6 litros). Se calentó la suspensión a 80 °C hasta que se disolvió completamente el sustrato. Se aplicó entonces vacío para separar los disolventes orgánicos. Se filtró entonces la solución resultante por un cartucho de 0,65 μ m y después se diluyó con agua (2,1 litros) usada para enjuagar el reactor y las tuberías. Se enfrió la solución a 50 °C y se añadieron 7 g de material de siembra de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato. Se enfrió la mezcla a 0-5 °C en una hora con agitación eficiente y después se mantuvo en agitación durante una hora adicional. Se filtró el sólido y se lavó con acetona. Se secó el producto húmedo a 25 °C con vacío para obtener el hidrocloreto de nalmefeno dihidrato (5,4 Kg; rendimiento 73 %) con una pureza química de 99,89 % (HPLC).

50 Se determinó el tamaño de partícula del hidrocloreto de nalmefeno dihidrato así obtenido por difracción de láser utilizando un instrumento Malvern Mastersizer S. La distribución del tamaño de partícula se indica en la tabla siguiente:

D10	D50	D90
14 μm	122 μm	287 μm

Ejemplo 4**Recuperación de hidrocloreto de nalmefeno**

- 5 Se concentraron las aguas madres obtenidas en el Ejemplo 3 con vacío. Se añadió hidróxido de amonio hasta pH 8-9. Se extrajo la mezcla con diclorometano a una temperatura de 30-35 °C. Se separó la fase orgánica y se enfrió a 25 °C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado y se dejó que precipitara el producto. Se filtró el sólido y se lavó con diclorometano dando de este modo 1,35 Kg de nalmefeno HCl con una pureza química de 98,9 %, que se puede transformar en el dihidrato aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5**Transformación de nalmefeno HCl en nalmefeno HCl dihidrato mediante re-suspensión**

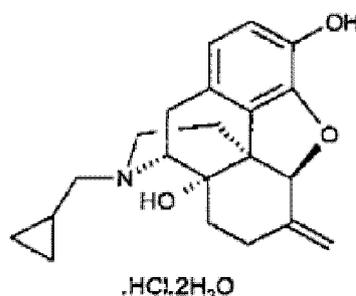
- 10 Se suspendieron 50 g de nalmefeno HCl (mezcla de monohidrato, solvato de acetona y dihidrato) en 50 ml de agua a temperatura ambiente. Se aplicó vacío durante una hora para separar la acetona. Se agitó la suspensión adicionalmente a temperatura ambiente durante dos horas. Se filtró el sólido y se secó con vacío a 30 °C obteniéndose 39,9 g de nalmefeno HCl dihidrato puro (contenido en agua 8,76 % p/p medido por valoración de Karl Fisher).

Ejemplo 6**Transformación de nalmefeno HCl en nalmefeno HCl dihidrato mediante re-suspensión**

Se suspendieron 3,6 g de nalmefeno HCl monohidrato a temperatura ambiente en 5 ml de agua. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente. La conversión en dihidrato fue completa después de 1,5 horas.

La presente invención se puede resumir por referencia a las siguientes realizaciones:

- 20 Realización 1. Un compuesto representado por la fórmula



Realización 2. Un compuesto según la realización 1, en el que el compuesto es nalmefeno HCl dihidrato.

Realización 3. Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1 o 2, en el que el compuesto está en una forma cristalina.

- 25 Realización 4. Un compuesto según la realización 3, en el que el compuesto en forma cristalina se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ utilizando radiación Cu K α_1 que tiene un pico en 8,99.

Realización 5. Un compuesto según la realización 4, en el que el compuesto en forma cristalina se caracteriza además por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ utilizando radiación Cu K α_1 que tiene un pico en uno o más de 10,63, 15,24, 16,55, y/o 17,20.

- 30 Realización 6. Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones precedentes, que es no higroscópico y por tanto absorbe menos del 1 %, por ejemplo menos del 0,5 %, por ejemplo menos del 0,3 % p/p de humedad cuando se expone al 95 % de humedad relativa a 25 °C.

- 35 Realización 7. Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones precedentes, en el que el contenido en agua es de aproximadamente 8 % a aproximadamente 9 % en una humedad relativa de aproximadamente 10 % a aproximadamente 95 %.

Realización 8. Un método para obtener un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-7, que comprende las etapas de:

- 5 (1) mezcla del hidrocloreto de nalmefeno (hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua,
- (2) opcionalmente, calentamiento de la mezcla,
- (3) opcionalmente, destilación de la mezcla,
- (4) agitación de la mezcla hasta que la transformación sea completa, y
- (5) aislamiento del sólido formado.

Realización 9. Un método según la realización 8, en el que la mezcla de (4) se agita durante al menos 1 hora.

10 Realización 10. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8 y 9, en el que la proporción de solución acuosa, por ejemplo agua usada en la etapa (1) varía de aproximadamente 0,9 ml a aproximadamente 4 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, por ejemplo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, más preferiblemente 1,5 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno.

15 Realización 11. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8-10, en el que el hidrocloreto de nalmefeno usado en la etapa (1) está en forma hidratada tal como una forma monohidrato.

Realización 12. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8-10, en el que el hidrocloreto de nalmefeno usado en la etapa (1) está en forma solvatada o una mezcla de formas hidratadas y solvatadas.

20 Realización 13. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8-12, en el que se utiliza agitación en la etapa (2) y/o en la etapa (3).

Realización 14. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8-13, en el que la agitación en la etapa (4) se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 45 °C, por ejemplo de 20 °C a aproximadamente 40 °C.

25 Realización 15. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8-14, en el que el sólido formado en la etapa (5) se aísla a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 20 °C, por ejemplo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C.

Realización 16. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8-15, en el que el compuesto obtenido es al menos químicamente puro al 98 %, por ejemplo al menos químicamente puro al 99 % o al menos químicamente puro al 99,5 %.

30 Realización 17. Un método según una cualquiera de las realizaciones 8-16, para obtener un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en una composición farmacéutica.

Realización 18. Un método para obtener un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-7, que comprende las etapas de:

- 35 (a) mezcla de hidrocloreto de nalmefeno (hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua,
- (b) calentamiento de la mezcla para obtener una solución sustancialmente homogénea,
- (c) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en (b),
- (d) enfriamiento de la solución obtenida en las etapas (b) o (c), posteriormente siembra con hidrocloreto de nalmefeno, y
- 40 (e) aislamiento del sólido formado.

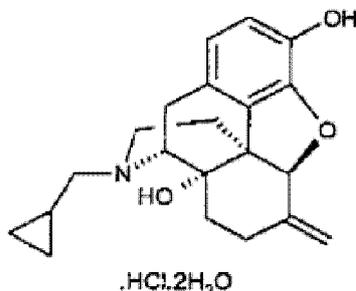
45 Realización 19. Un método según la realización 18, en el que la cantidad de solución acuosa, por ejemplo agua, usada en la etapa (a) varía de aproximadamente 0,9 ml a aproximadamente 4 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, por ejemplo de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 2 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno, o aproximadamente 1,5 ml de solución acuosa por gramo de hidrocloreto de nalmefeno.

- Realización 20. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-19, en el que el calentamiento en la etapa (b) se lleva a cabo hasta alcanzar una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 100 °C, por ejemplo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C, o de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 85 °C.
- 5 Realización 21. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-20, en el que la solución de la etapa (d) se enfría a una temperatura entre 40 a 50 °C y la siembra se realiza a esa temperatura.
- Realización 22. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-21, en el que la cantidad de cristal semilla añadida en la etapa (d) es de aproximadamente 1/2000 (p/p) de cristal semilla de hidroclicloruro de nalmefeno / hidroclicloruro de nalmefeno añadido en la etapa (a), por ejemplo de aproximadamente 1/1000 (p/p) de cristal semilla o 10 1/200 de cristal semilla de hidroclicloruro de nalmefeno / hidroclicloruro de nalmefeno añadido en la etapa (a).
- Realización 23. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-22, en el que el nalmefeno usado para semilla es el hidroclicloruro de nalmefeno dihidrato.
- Realización 24. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-23, en el que el cristal semilla añadido en la etapa (d) se obtiene por un método según las reivindicaciones 8-16.
- 15 Realización 25. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-24, en el que la mezcla obtenida en la etapa (d) que comprende el cristal o cristales semilla se somete además a:
- (d') enfriamiento adicional de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0-5 °C durante un período de tiempo de aproximadamente 45 minutos o más, y
- 20 (d'') mantenimiento después de la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0-5 °C durante aproximadamente 45 minutos o más,
- antes de aislar el sólido formado según la etapa (e) de la reivindicación 18.
- Realización 26. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-25, en el que el sólido formado se aísla a una temperatura de aproximadamente 0-5 °C en la etapa (e) de la reivindicación 16.
- 25 Realización 27. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-26, en el que el compuesto obtenido es al menos químicamente puro al 98 %, por ejemplo al menos químicamente puro al 99 % o al menos químicamente puro al 99,5 %.
- Realización 28. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-27, en el que el compuesto obtenido tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: D90 igual o inferior a 400 µm, D50 igual o inferior a 200 µm, D10 igual o inferior a 50 µm, con la relación D90/D50 igual o inferior a 2,5; medida en las condiciones dadas aquí.
- 30 Realización 29. Un método según una cualquiera de las realizaciones 18-28, para obtener un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para uso en una composición farmacéutica.
- Realización 30. Un método para la recuperación de hidroclicloruro de nalmefeno (hidroclicloruro de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-α-epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) utilizado en los métodos según cualquiera de las realizaciones 8-29, que comprende las etapas de:
- 35 (i) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en la etapa (e) o (5),
- (ii) basificación de la mezcla obtenida en la etapa (i), (e) o (5),
- (iii) extracción de la mezcla con un disolvente orgánico adecuado,
- (iv) adición de cloruro de hidrógeno, y
- (v) aislamiento del sólido formado.
- 40 Realización 31. Un método según la realización 30, en el que la basificación en la etapa (ii) se realiza hasta que el pH esté en el intervalo 8-10.
- Realización 32. Un método según la realización 31, en el que la basificación en la etapa (ii) se realiza hasta que el pH esté en el intervalo 8-9.
- 45 Realización 33. Un método según una cualquiera de las realizaciones 31-32, en el que la basificación en la etapa (ii) se realiza con hidróxido de amonio.

- Realización 34. Un método según una cualquiera de las realizaciones 31-33, en el que los disolventes usados en la etapa de extracción (iii) se seleccionan del grupo que comprende hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, más preferiblemente diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetato de etilo, 2-butanona, y más preferiblemente diclorometano.
- 5 Realización 35. Un método según una cualquiera de las realizaciones 31-34, en el que el compuesto obtenido es al menos químicamente puro al 98 %, por ejemplo al menos químicamente puro al 99 % o al menos químicamente puro al 99,5 %.
- Realización 36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las realizaciones 1-7.
- 10 Realización 37. Una composición farmacéutica según la realización 36, en la que el hidrocloreto de nalmefeno dihidrato constituye al menos el 5 % (p/p), por ejemplo al menos el 10 % (p/p), al menos el 30 %, al menos el 50 % (p/p) al menos el 70 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 99 % (p/p), o el 100 % de la forma farmacéutica.
- 15 Realización 38. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 36 o 37, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Realización 39. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 36-38, en una forma farmacéutica sólida, tal como un comprimido, para administración oral.
- Realización 40. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 36-39, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en una cantidad terapéuticamente eficaz.
- 20 Realización 41. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 36-40, que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg.
- 25 Realización 42. Un método para producir una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 36-41, que comprende un método según una cualquiera de las realizaciones 8-17 o 18-35.
- Realización 43. Un compuesto según las realizaciones 1-7, para uso en medicina.
- Realización 44. El uso de un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-7, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 36-41, para la fabricación de un medicamento para tratamiento de la dependencia del alcohol.
- 30 Realización 45. Un compuesto según una cualquiera de las realizaciones 1-7, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las realizaciones 36-41, para uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula



5 en donde el compuesto está en una forma cristalina caracterizada por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores 2θ utilizando radiación Cu K α 1 que tiene reflexiones a 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 y 17,20 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

2. Un método para obtener un compuesto según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- (1) mezcla del hidrocloreuro de nalmefeno (hidrocloreuro de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua,
- 10 (2) opcionalmente, calentamiento de la mezcla,
- (3) opcionalmente, destilación de la mezcla,
- (4) agitación de la mezcla hasta que la transformación sea completa, y
- (5) aislamiento del sólido formado.

3. Un método para obtener un compuesto según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 15 (a) mezcla del hidrocloreuro de nalmefeno (hidrocloreuro de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, por ejemplo agua, tal como agua pura,
- (b) calentamiento de la mezcla para obtener una solución sustancialmente homogénea,
- (c) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en (b),
- 20 (d) enfriamiento de la solución obtenida en la etapa (b) o (c), seguidamente siembra con hidrocloreuro de nalmefeno, y
- (e) aislamiento del sólido formado.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el hidrocloreuro de nalmefeno dihidrato constituye al menos el 5 % (p/p), por ejemplo al menos el 10 % (p/p), al menos el 30 %, al menos el 50 % (p/p) al menos el 70 % (p/p), al menos el 90 % (p/p), al menos el 95 % (p/p), al menos el 99 % (p/p), o el 100 % de la forma farmacéutica.

6. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4 o 5, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en una forma farmacéutica sólida, tal como un comprimido, para administración oral.

8. Una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, que comprende un compuesto según la reivindicación 1 en una cantidad de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en medicina.

10. El uso de un compuesto según la reivindicación 1, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, para la fabricación de un medicamento para tratamiento de la dependencia del alcohol.

5 11. Un compuesto según la reivindicación 1, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, para uso en un método de tratamiento de la dependencia del alcohol.

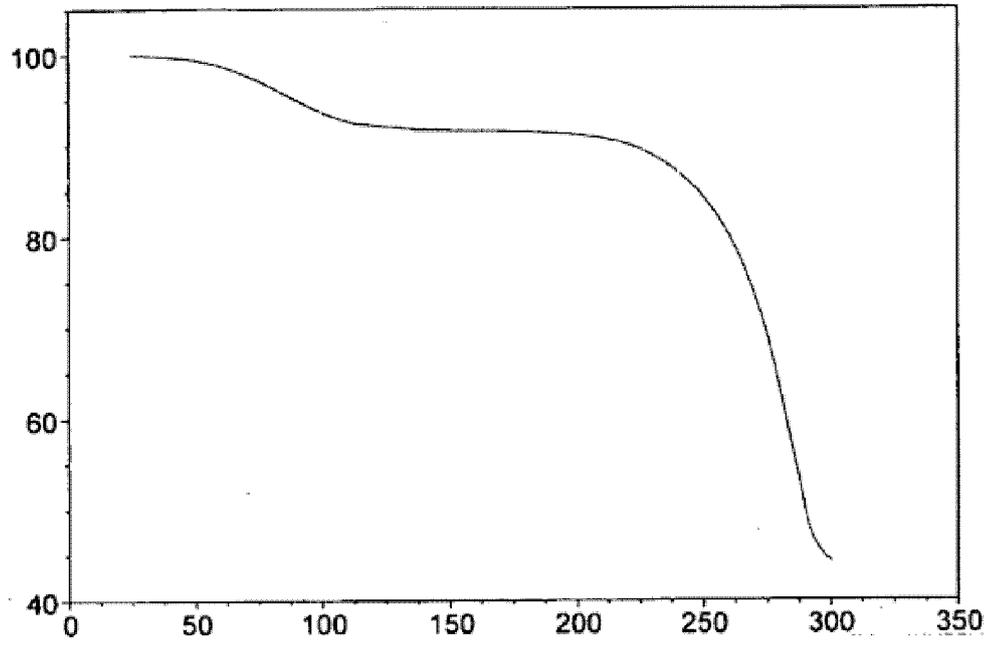


Figura 1

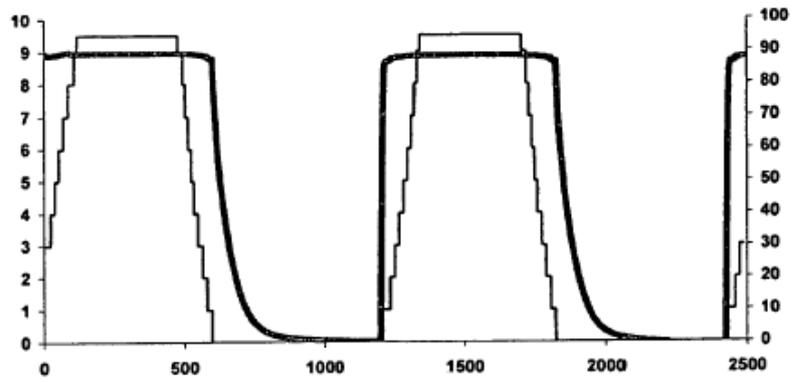


Figura 2

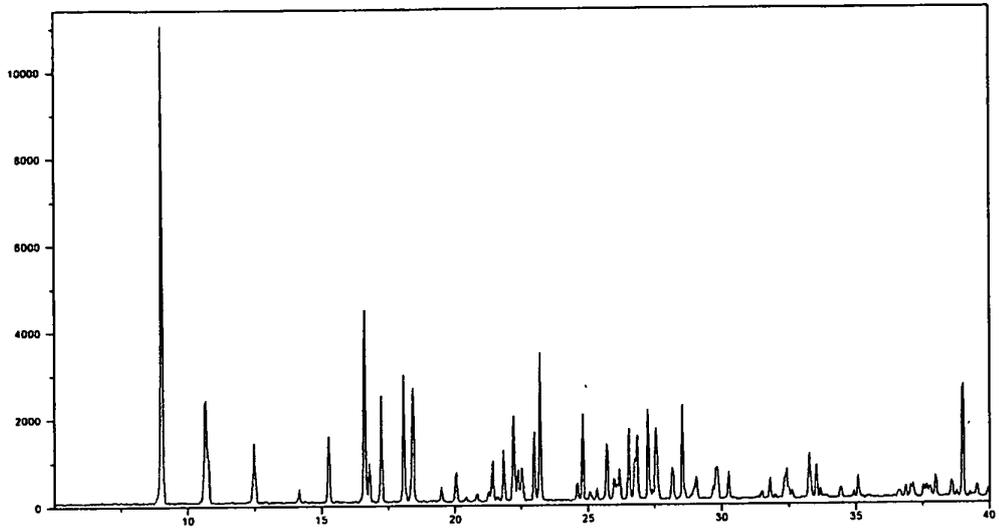


Figura 3

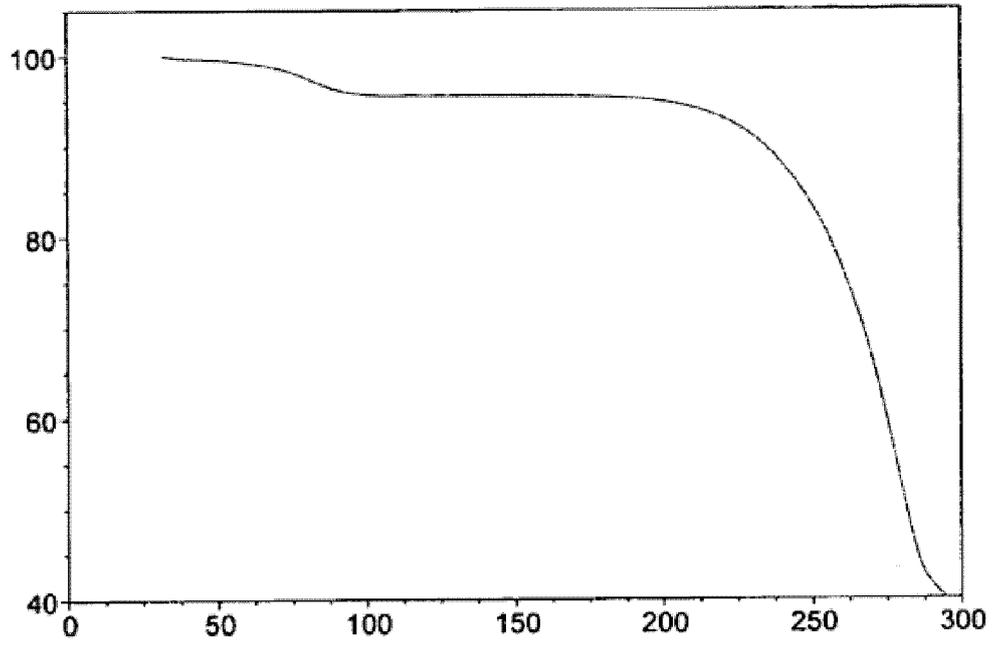


Figura 4

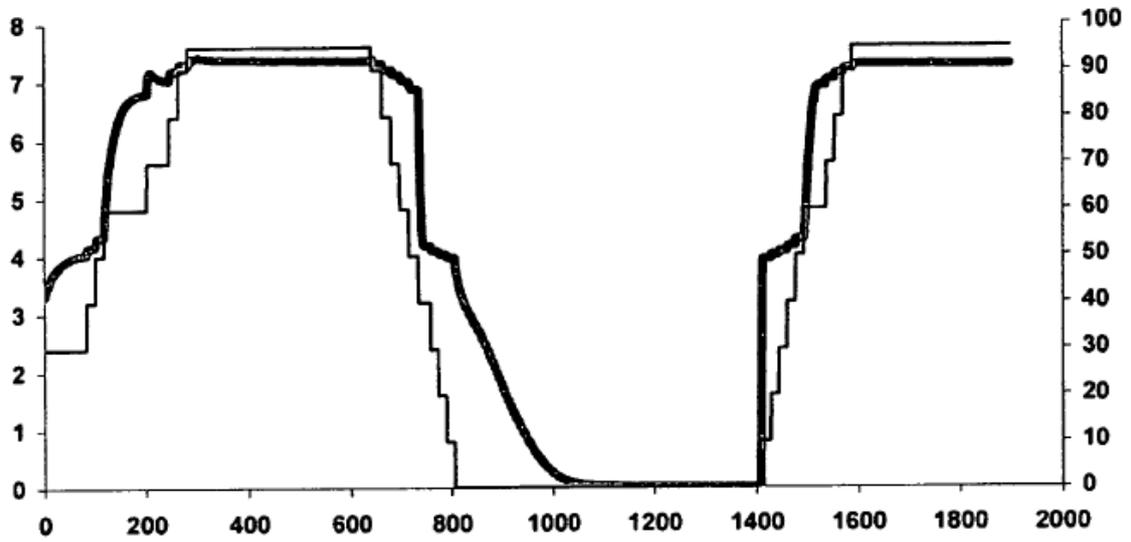


Figura 5

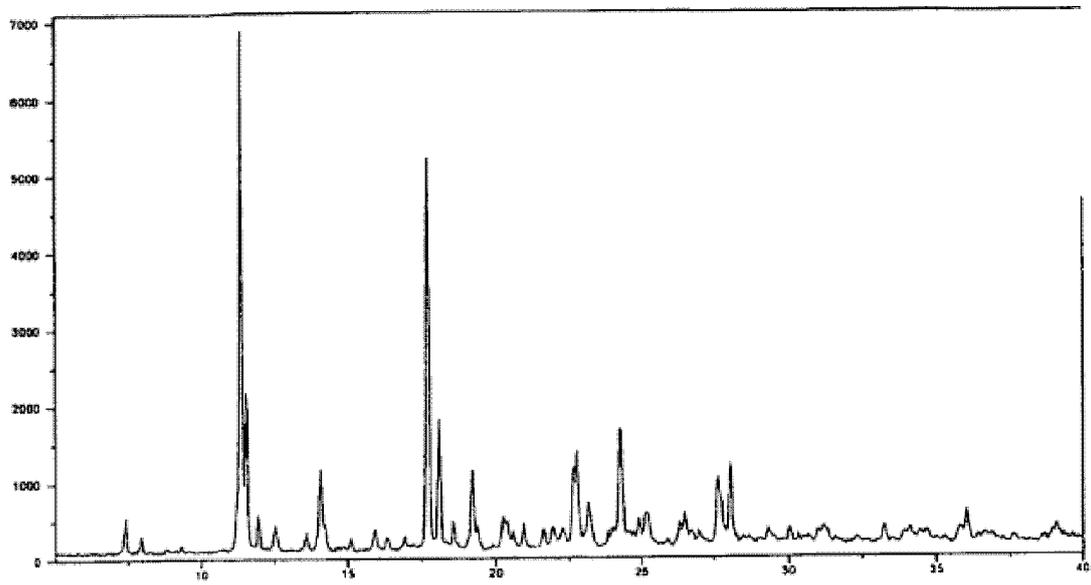


Figura 6