

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 156**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.12.2012 PCT/EP2012/074623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013 WO13083685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.12.2012 E 12797909 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2788357**

54 Título: **Procedimiento para la recuperación de hidrocloruro de nalmefeno**

30 Prioridad:

06.12.2011 DK 201100948

06.12.2011 US 201161567148 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.07.2017

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottliavej 9
2500 Valby, DK

72 Inventor/es:

DE FAVERI, CARLA y
STIVANELLO, MARIANO

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 622 156 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

Procedimiento para la recuperación de hidrocloreto de nalmefeno

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la recuperación de hidrocloreto de nalmefeno [hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol] de una composición acuosa que contiene nalmefeno y ciertas impurezas.

Antecedentes de la invención

El nalmefeno es un conocido modulador del sistema opioide, con un distinto perfil del receptor μ , δ , y κ , que puede inhibir los efectos farmacológicos tanto de agonistas opioides administrados como de agonistas endógenos derivados del sistema opioide. La utilidad clínica del nalmefeno viene de su capacidad para revertir rápida (y selectivamente) los efectos de estos agonistas opioides.

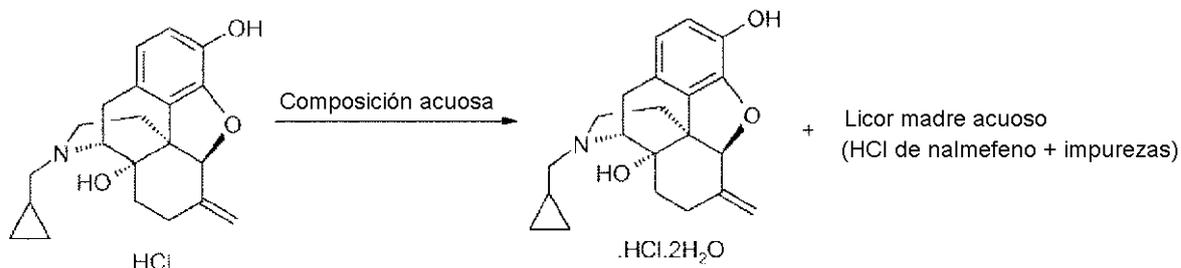
El nalmefeno se ha desarrollado como la sal de hidrocloreto para uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol, donde ha mostrado buen efecto a dosis de 10 a 40 mg tomados cuando el paciente experimenta un antojo de alcohol (Karhuvaara et al., Alcohol. Clin. Exp. Res., (2007), Vol. 31(7): 1179-1187; Trial watch: Nalmefene reduces alcohol use in phase III trial, Nature reviews Drug discovery (2011) Vol. 10 (8): 566). Adicionalmente, el nalmefeno se ha investigado también para el tratamiento de otras adicciones como el juego patológico y la adicción a las compras.

El nalmefeno es un derivado opiáceo estructuralmente relacionado con el antagonista opiáceo naltrexona. Las ventajas del nalmefeno en comparación con la naltrexona incluyen una semivida más prolongada, una mayor biodisponibilidad oral y la ausencia de toxicidad hepática dependiente de la dosis.

El nalmefeno se puede producir a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Los métodos para la preparación de nalmefeno a partir de naltrexona por la reacción de Wittig han sido descritos por Hahn et al., (J. Med. Chem. (1975) Vol. 18: 259-262, Mallinckrodt (documento US 4.751.307), Meltzner et al., (Patente de EE.UU. No. 4.535.157) y por H. Lundbeck (documento WO 2010/136039). Usando los métodos mencionados anteriormente, se obtiene la base libre de nalmefeno, que subsecuentemente se puede convertir en la sal de hidrocloreto mediante el uso de métodos convencionales.

El documento WO 2010/063292 describe hidrocloreto de nalmefeno dihidrato y métodos para su fabricación. La forma dihidrato es la forma cristalina preferida del hidrocloreto de nalmefeno porque sus propiedades no higroscópicas mejoran la estabilidad API en las condiciones de almacenamiento y formulación. El hidrocloreto de nalmefeno dihidrato se puede fabricar por resuspensión o por recristalización de hidrocloreto de nalmefeno a partir de una disolución acuosa como se describe en el documento WO 2010/063292. Mediante el método de resuspensión descrito en el documento WO 2010/063292, el hidrocloreto de nalmefeno se mezcla con una disolución acuosa para obtener una suspensión, después de lo cual la mezcla se agita y el sólido se aísla. Mediante el método de recristalización, el hidrocloreto de nalmefeno se mezcla con una disolución acuosa y se calienta para obtener una disolución sustancialmente homogénea, después de lo cual la disolución se enfría y posteriormente se siembra con hidrocloreto de nalmefeno, después de lo cual se aísla el sólido formado.

Debido a la solubilidad del hidrocloreto de nalmefeno en agua, se pierde una cantidad considerable del producto en el licor madre de dichos métodos de resuspensión y recristalización como se ilustra mediante el esquema de reacción a continuación. Hasta el 25-35% del hidrocloreto de nalmefeno puede permanecer en el licor madre.



De este modo, los métodos para mejorar la recuperación del licor madre mejorarán enormemente los rendimientos del procedimiento y de este modo disminuirán los costes globales de producción.

Además, ciertas impurezas se enriquecen en el licor madre. Las impurezas en el licor madre se pueden dividir en dos grupos. Compuestos relacionados con morfinano, principalmente naltrexona, y subproductos de fósforo generados cuando el nalmefeno se ha sintetizado a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Particularmente la

naltrexona, el precursor sintético del nalmefeno es difícil de retirar selectivamente en el procedimiento de recuperación dado que la naltrexona tiene propiedades químicas muy similares a las del nalmefeno.

5 Un procedimiento para la recuperación de hidrocloreto de nalmefeno sin precipitar del licor madre de los métodos de resuspensión y recristalización se describe en el documento WO 2010/063292. El procedimiento de recuperación del documento WO 2010/063292 comprende la basificación del licor madre seguido de la extracción con un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se aísla y el nalmefeno se precipita del disolvente orgánico por acidificación con cloruro de hidrógeno.

10 El documento EP2121699 se refiere a procedimientos para reducir la cantidad de 14-hidroxicodeinona en una preparación de oxicodona por conversión a un compuesto de tioalcohol por reacción con un compuesto que contiene una funcionalidad -SH (por ejemplo, hidrosulfito de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio). El documento US2008/312442 se refiere a un procedimiento para la preparación de productos de morfina-6-ona que implica reducir la concentración de impurezas de cetona [alfa]-, [beta]-insaturada por reacción con un ácido inorgánico que contiene azufre o una de sus sales.

15 Existe una necesidad de encontrar procedimientos nuevos y mejorados para la recuperación de hidrocloreto de nalmefeno de composiciones acuosas que contienen nalmefeno y ciertas impurezas, tales como de licores madre obtenidos de métodos de preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato. En particular, existe una necesidad de procedimientos nuevos y mejorados que den hidrocloreto de nalmefeno en una forma muy pura.

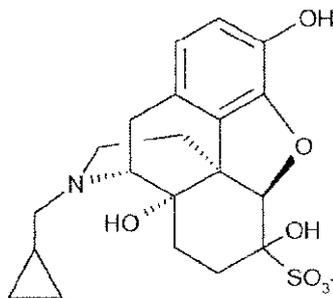
Sumario de la invención

20 La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la recuperación de hidrocloreto de nalmefeno de una composición acuosa que contiene nalmefeno y ciertas impurezas. En una realización, la composición acuosa comprende un licor madre que proviene de la recristalización o resuspensión de hidrocloreto de nalmefeno en agua.

25 En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la recuperación de hidrocloreto de nalmefeno de una composición acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho procedimiento aislar hidrocloreto de nalmefeno de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito y naltrexona e hidrocloreto de nalmefeno sólido.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato o hidrocloreto de nalmefeno monohidrato, en el que dicho procedimiento incluye recuperar hidrocloreto de nalmefeno mediante un procedimiento de la invención.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula



30

Definiciones

35 En toda la descripción, los términos "nalmefeno" y "naltrexona" se pretende que incluyan cualquier forma de los compuestos, tales como la base libre y las sales farmacéuticamente aceptables. La base libre y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas anhidras y formas solvatadas tales como hidratos. Las formas anhidras y los solvatos incluyen formas amorfas y cristalinas.

En el presente contexto, las expresiones "sal de bisulfito" y "sal apropiada que genera el anión de bisulfito en un medio acuoso" se pretende que indiquen sales que generan el anión de hidrogenosulfito HSO₃⁻ cuando se disuelven en un medio acuoso. Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, bisulfito de sodio, bisulfito de potasio y bisulfito de calcio. Se hace mención particular al bisulfito de sodio.

40 En el presente contexto, la expresión "químicamente puro" tiene su significado normal dentro de la técnica. Por consiguiente, un compuesto obtenido que es por lo menos 98% químicamente puro comprende como mucho 2% de impurezas químicas. La pureza química se puede determinar, por ejemplo, por HPLC. En el presente contexto, la pureza se determina por el % de área en HPLC.

En el presente contexto, la expresión "suspensión acuosa" indica una mezcla heterogénea acuosa que contiene

partículas sólidas y material disuelto. Se hace mención particular a una suspensión acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefero que está parcialmente en fase sólida y aducto de bisulfito y naltrexona que está principalmente en disolución.

5 En el presente contexto, la expresión "disolución acuosa" indica una mezcla homogénea acuosa compuesta solamente de una fase. En disoluciones acuosas de la presente invención se disuelven uno o más solutos en el disolvente acuoso. Se hace mención particular a una disolución acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefero disuelto y ciertas impurezas que incluyen naltrexona.

10 En el presente contexto, la expresión "composición acuosa" indica una composición acuosa que puede ser una suspensión acuosa o una disolución acuosa. En una realización, una "composición acuosa" de la presente invención comprende hidrocloreto de nalmefero y naltrexona en la que dicho hidrocloreto de nalmefero y/o naltrexona pueden estar en fase sólida y/o en disolución. En una realización particular, la "composición acuosa" comprende un licor madre que contienen hidrocloreto de nalmefero y ciertas impurezas que incluyen naltrexona.

15 En el presente contexto, la expresión "licor madre" indica la disolución que queda después de la separación de sólidos de una suspensión. En los ejemplos 1-4 de la presente invención, el licor madre es una disolución acuosa que se ha obtenido por los métodos de resuspensión y/o recristalización para la preparación de hidrocloreto de nalmefero dihidrato descrito en el documento WO 2010/063292.

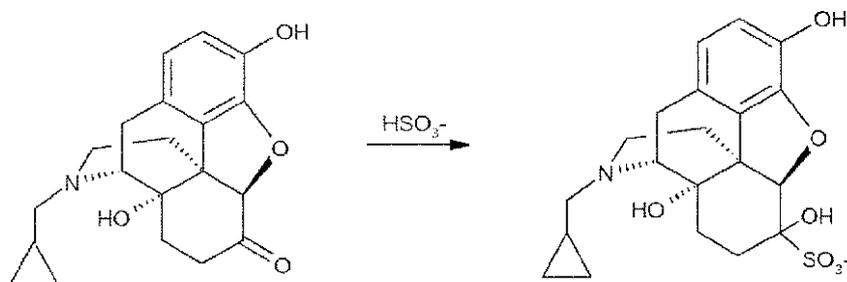
20 En el presente contexto, la expresión "residuo de evaporación" indica la cantidad de residuo que se obtendría después de retirar completamente el disolvente de una mezcla. En los ejemplos de la presente invención, el "residuo de evaporación" comprende hidrocloreto de nalmefero e impurezas tales como naltrexona y subproductos de fósforo.

En el presente contexto, la expresión "subproductos de fósforo" indica compuestos de fósforo, principalmente óxidos de fosfina, que podrían estar presentes cuando se ha sintetizado nalmefero a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Se hace mención particular al óxido de trifenilfosfina y al óxido de metildifenilfosfina.

Descripción detallada de la invención

25 Los inventores de la presente invención han encontrado un procedimiento mejorado para la recuperación de hidrocloreto de nalmefero [hidrocloreto de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol] de composiciones acuosas que comprenden nalmefero y ciertas impurezas que incluyen naltrexona. El procedimiento es particularmente útil para la recuperación de hidrocloreto de nalmefero de un licor madre de los métodos de resuspensión o de recristalización para la preparación de hidrocloreto de nalmefero dihidrato descritos en el documento WO 2010/063292. El procedimiento también se puede usar para la recuperación de hidrocloreto de nalmefero de un licor madre acuoso obtenido de cualquier otro método de cristalización de hidrocloreto de nalmefero, por ejemplo, obtenido de la preparación de hidrocloreto de nalmefero monohidrato. El procedimiento de recuperación de la presente invención comprende varias ventajas tales como la retirada selectiva de naltrexona que es la principal impureza relacionada con el nalmefero presente en el licor madre; la recuperación de hidrocloreto de nalmefero del licor madre y el aislamiento de hidrocloreto de nalmefero en forma muy pura.

35 Los inventores han encontrado que la naltrexona se puede retirar eficientemente por formación de su aducto de bisulfito según el siguiente esquema de reacción:



40 Dado que sólo los compuestos que contienen un resto carbonilo pueden reaccionar con el anión bisulfito, el nalmefero no se puede someter a dicha reacción. El aducto de bisulfito y naltrexona es más soluble que la propia naltrexona, permitiendo de este modo la retirada de esta impureza.

En resumen, el procedimiento para la recuperación de hidrocloreto de nalmefero de la composición acuosa comprende el aislamiento de nalmefero de una suspensión acuosa, en el que dicha suspensión comprende aducto de bisulfito y naltrexona e hidrocloreto de nalmefero sólido.

45 En una realización, la invención comprende las etapas (b)-(e). La etapa (b) comprende concentrar la composición acuosa. Esta etapa es particularmente relevante si la composición acuosa es inicialmente una disolución acuosa, por

ejemplo, si la composición acuosa es un licor madre. Mediante la etapa (b) la composición acuosa se lleva del estado de disolución al estado de suspensión. En una realización particular, la composición acuosa se concentra a vacío.

5 La etapa (c) comprende mezclar la composición acuosa con una sal de bisulfito o una sal apropiada que genera el anión bisulfito en un medio acuoso. En una realización particular, la sal de bisulfito es bisulfito de sodio.

Las etapas (b) y (c) se pueden realizar simultánea y/o secuencialmente en cualquier orden. En una realización preferida, las etapas (b) y (c) se realizan secuencialmente comenzando con la etapa (b) seguida por la etapa (c). La suspensión obtenida en la etapa (b) se puede diluir opcionalmente.

10 En una realización, en la que las etapas (b) y (c) se realizan secuencialmente comenzando con la etapa (b) seguida por la etapa (c), la mezcla de reacción obtenida en la etapa (c) se mantiene a alrededor de 60-65°C durante por lo menos 1 hora para optimizar la formación del aducto de bisulfito y naltrexona que permanece disuelto en la fase líquida.

15 En la etapa (d) la suspensión se enfría. En la etapa (e) el hidrocloreto de nalmefeno se aísla de la suspensión. En una realización, el hidrocloreto de nalmefeno se aísla por filtración y se lava con un disolvente orgánico y/o con agua. Los disolventes orgánicos apropiados para esta etapa incluyen, por ejemplo, hidrocarburos halogenados, ésteres, éteres, cetonas e hidrocarburos aromáticos. En una realización adicional, el procedimiento comprende subsecuentemente la etapa (f) en la que el sólido se lava con uno o más disolventes orgánicos apropiados, por ejemplo, seleccionados de diclorometano y acetona.

20 Los óxidos de fosfina (principalmente el óxido de trifenilfosfina) constituyen otro grupo de impurezas que podrían estar presentes en el licor madre si el nalmefeno se ha sintetizado a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Dichos óxidos de fosfina se pueden retirar selectivamente del licor madre por extracción con un disolvente orgánico.

25 Por consiguiente, en una realización adicional, en la que la composición acuosa es una disolución acuosa, el procedimiento implica una etapa inicial, (a) en la que la composición acuosa se extrae con un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, un disolvente seleccionado del grupo de hidrocarburos halogenados, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos y cetonas. En una realización particular, la composición acuosa se extrae con diclorometano. Tras la extracción, la fase acuosa se aísla y se trata, por ejemplo, según las etapas (b)-(e).

30 En una realización, dicha composición acuosa comprende un licor madre obtenido de un método de preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato, tal como el procedimiento de resuspensión o de recristalización descrito para la preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato en el documento WO 2010/063292, por ejemplo, ejemplificado por los ejemplos 1, 3, 5 y 6 del documento WO 2010/063292.

En otra realización, dicha composición acuosa comprende un licor madre obtenido de un método de preparación de hidrocloreto de nalmefeno monohidrato, por ejemplo, ejemplificado por el ejemplo 2 del documento WO 2010/063292.

35 El hidrocloreto de nalmefeno obtenido según la presente invención se puede tratar adicionalmente, por ejemplo, según los procedimientos de recristalización y resuspensión descritos en el documento WO 2010/063292 para obtener el correspondiente dihidrato, o el hidrocloreto de nalmefeno obtenido según la presente invención se puede tratar adicionalmente para obtener el correspondiente monohidrato.

40 Dicho hidrocloreto de nalmefeno dihidrato o monohidrato se puede usar en la preparación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente por lo menos un excipiente, vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, y pueden estar en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido, para administración oral. En una realización, la invención se refiere a dicha composición farmacéutica.

45 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 comprimidos, se pueden preparar mezclando los ingredientes activos con un vehículo ordinario, tal como un adyuvante y/o diluyente, y subsecuentemente comprimir la mezcla en una máquina de obtención de comprimidos. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo apropiado tal como colorantes, aroma, y conservantes se pueden usar también con tal de que sean compatibles con los ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas de la invención de este modo típicamente comprenden 50 una cantidad efectiva de hidrocloreto de nalmefeno y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

55 El hidrocloreto de nalmefeno dihidrato o monohidrato obtenido según la presente invención se puede administrar de cualquier manera apropiada, por ejemplo, oral o parenteralmente, y se puede presentar en cualquier forma apropiada para dicha administración, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o disoluciones o dispersiones para inyección. En una realización, la composición farmacéutica comprenderá nalmefeno en una cantidad terapéuticamente efectiva. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a

la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta efectiva (es decir, una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por un investigador, un veterinario, médico clínico u otro profesional clínico) tras la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad y su gravedad, y de la edad, peso, estado físico y capacidad de respuesta del paciente a tratar. Además, la "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar si el compuesto de la invención se combina con uno o más compuestos: en tal caso, la cantidad de un compuesto dado podría ser menor, tal como una cantidad sub-efectiva.

Preferentemente, la cantidad de hidrocóloro de nalmefeno en una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria es de alrededor de 10 mg a alrededor de 100 mg, tal como de alrededor de 10 mg a alrededor de 60 mg, por ejemplo, de alrededor de 10 mg a alrededor de 40 mg, o alrededor de 20 mg.

En particular, se prevé que una composición farmacéutica que comprende hidrocóloro de nalmefeno obtenida por un procedimiento de la presente invención se puede usar para la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol. En otra realización, una composición que comprende hidrocóloro de nalmefeno obtenida mediante un procedimiento de la presente invención se puede usar para la fabricación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol. En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar la dependencia del alcohol, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de hidrocóloro de nalmefeno obtenido mediante un procedimiento de la presente invención a un paciente que lo necesite.

La expresión "dependencia del alcohol" es una expresión comúnmente conocida para una persona experta. En la 4ª edición revisada del Manual de Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IVTR) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000), la expresión "dependencia del alcohol" se define como la presencia de tres o más de las siete áreas de deterioro de la vida relacionadas con el alcohol en el mismo período de 12 meses. Estas deficiencias incluyen la tolerancia, evidencia de un síndrome de abstinencia cuando se suspende el alcohol o se disminuye la ingesta, la interferencia potencial con el funcionamiento vital asociada a pasar mucho tiempo consumiendo alcohol y volviendo a consumirlo a pesar de la evidencia de problemas físicos o psicológicos.

El uso de los términos "uno" y "un" y "el" y referentes similares en el contexto de describir la invención se debe considerar que abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique aquí lo contrario o sea claramente contradicho por el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" se debe entender que se refiere a varios "compuestos" de la invención o aspecto particular descrito, a menos que se indique lo contrario.

La descripción aquí de cualquier aspecto o aspecto de la invención usando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos se pretende que proporcione soporte para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique de otro modo o se contradiga claramente con el contexto (por ejemplo, una composición descrita aquí que comprende un elemento particular se debe entender también que describe una composición que consiste en ese elemento, a menos que se indique de otro modo o se contradiga claramente con el contexto).

Realizaciones según la invención

En lo siguiente, se describen realizaciones de la invención. La primera realización se denomina E1, la segunda realización se denomina E2 y así sucesivamente.

E1. Un procedimiento para la recuperación de hidrocóloro de nalmefeno de una composición acuosa que contiene hidrocóloro de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de aislar hidrocóloro de nalmefeno de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito y naltrexona e hidrocóloro de nalmefeno sólido.

E2. El procedimiento según la realización 1, en el que dicha composición acuosa es una disolución acuosa.

E3. Un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-2 que comprende las siguientes etapas;

(b) concentrar la composición acuosa;

(c) mezclar la composición acuosa con una sal de bisulfito o con una sal apropiada que genere el anión bisulfito en un medio acuoso,

en el que las etapas (b) y (c) se pueden realizar simultánea y/o secuencialmente en cualquier orden,

(d) enfriar la mezcla obtenida de las etapas (b) y (c),

(e) aislar el sólido de la mezcla obtenida en la etapa (d),

para obtener hidrocóloro de nalmefeno

- E4. El procedimiento según la realización 3, en el que las etapas (b) y (c) se realizan simultáneamente.
- E5. El procedimiento según la realización 3, en el que las etapas (b) y (c) se realizan secuencialmente comenzando con la etapa (c) seguida por la etapa (b).
- 5 E6. El procedimiento según la realización 3, en el que las etapas (b) y (c) se realizan secuencialmente comenzando con la etapa (b) seguida por la etapa (c).
- E7. El procedimiento según la realización 6, en el que la etapa (b) es seguida por la etapa (b') que se realiza antes de la etapa (c);
(b') diluir la composición acuosa con agua.
- 10 E8. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 3-7, que comprende la etapa inicial (a) que se realiza antes de las etapas (b) y (c);
(a) extraer la composición acuosa con un disolvente orgánico seguido de aislamiento de la capa acuosa, en el que la composición acuosa de la etapa (b) o (c) comprende la capa acuosa aislada de la etapa (a).
- E9. El procedimiento según la realización 8, en el que la etapa (a) se repite 1-3 veces.
- 15 E10. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 8-9, en el que el disolvente orgánico en la etapa (a) es diclorometano.
- E11. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 3-10, en el que la concentración en la etapa (b) se realiza por destilación a vacío.
- E12. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 3-11, en el que la sal de bisulfito en la etapa (c) es bisulfito de sodio.
- 20 E13. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 6-12, en el que la mezcla obtenida en la etapa (c) se mantiene en un intervalo de temperatura de alrededor de 20-100°C durante por lo menos 1 hora.
- E14. El procedimiento según la realización 13, en el que la mezcla obtenida en la etapa (c) se mantiene en un intervalo de temperatura de alrededor de 20-100°C en un intervalo de tiempo de alrededor de 1-6 horas.
- 25 E15. El procedimiento según la realización 14, en el que dicho intervalo de temperatura es de alrededor de 20-80°C tal como alrededor de 50-70°C tal como alrededor de 50-55°C o alrededor de 55-60°C o alrededor de 60-65°C o alrededor de 65-70°C.
- E16. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 14-15, en el que dicho intervalo de tiempo es de alrededor de 2-5 horas tal como alrededor de 2,5-4,5 horas, tal como alrededor de 3-4 horas.
- 30 E17. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 3-16, en el que el enfriamiento en la etapa (d) se lleva a cabo hasta que la temperatura está en el intervalo de 0-20°C, tal como en el intervalo de 0-10°C, tal como en el intervalo de 0-5°C.
- E18. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 3-17, en el que el aislamiento del sólido formado en la etapa (e) se realiza por filtración.
- E19. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 3-18 seguido por la etapa;
35 (f) lavar el sólido obtenido en la etapa (e) con uno o más disolventes orgánicos apropiados.
- E20. El procedimiento según la realización 19, en el que el lavado en la etapa (f) se realiza con diclorometano y/o acetona.
- 40 E21. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-20, en el que dicha composición acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefeno y naltrexona, comprende un licor madre obtenido de un método de preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato.
- E22. El procedimiento según la realización 21, en el que dicho licor madre se obtiene del método de resuspensión o de recristalización descrito en el documento WO 2010/063292.
- 45 E23. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-20, en el que dicha composición acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefeno y naltrexona, comprende un licor madre obtenido de un método de preparación de hidrocloreto de nalmefeno monohidrato.
- E24. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-23, en el que dicha composición acuosa que contiene

hidrocloruro de nalmefeno y naltrexona, comprende inicialmente naltrexona en una cantidad de menos del 1% (por área de HPLC) de la cantidad de nalmefeno.

5 E25. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-24, en el que dicha composición acuosa que contiene hidrocloruro de nalmefeno y naltrexona comprende inicialmente subproductos de fósforo en una cantidad de menos del 10% (por área de HPLC) de la cantidad de nalmefeno.

E26. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-25, en el que el hidrocloruro de nalmefeno recuperado es por lo menos 99% químicamente puro.

E27. El hidrocloruro de nalmefeno recuperado directamente de un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-26.

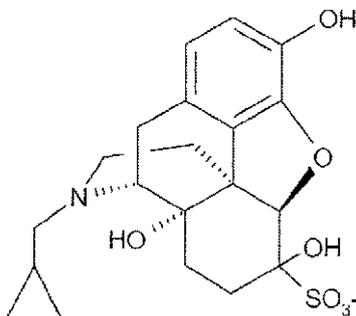
10 E28. El procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-26, en el que el hidrocloruro de nalmefeno recuperado se procesa adicionalmente a hidrocloruro de nalmefeno dihidrato o a hidrocloruro de nalmefeno monohidrato.

15 E29. Un procedimiento para la preparación de hidrocloruro de nalmefeno dihidrato o hidrocloruro de nalmefeno monohidrato, en el que dicho procedimiento incluye la recuperación de hidrocloruro de nalmefeno mediante un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 1-26.

E30. El hidrocloruro de nalmefeno dihidrato o hidrocloruro de nalmefeno monohidrato obtenido directamente de un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 28-29.

E31. Una composición farmacéutica que comprende hidrocloruro de nalmefeno dihidrato o hidrocloruro de nalmefeno monohidrato obtenido de un procedimiento según cualquiera de las realizaciones 28-29.

20 E32. Un compuesto representado por la fórmula



E33. El compuesto según la realización 32, en el que el compuesto es aducto de bisulfito y naltrexona.

Ejemplos

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

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

Columna Kinetex Phenomenex C18, 100 x 4,6 mm f.t 2,5 µm o equivalente

Fase móvil A: 1,1 g de octansulfonato de sodio (FW 216,28) disueltos en 1 l de agua, pH ajustado a 2,3 con H₃PO₄ diluido.

Fase Móvil B: Acetonitrilo

30 Fase móvil C: Agua

Temperatura de la columna 35°C

Detector UV a 230 nm

Volumen de inyección 10 µl

Caudal. 1,2 ml/min

35 Tiempo de análisis 45 minutos

Tiempo (min)	Fase móvil A	Fase móvil B	Fase móvil C
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

Ejemplo 1. Recuperación de hidrocloreto de nalmefeno de una disolución acuosa.

5 Licor madre acuoso de HCl de Nalmefeno (400 g); que contiene alrededor de 36 g de "residuo de evaporación" con la siguiente composición (% por área de HPLC): nalmefeno 92,08%, naltrexona 0,49%, óxido de metildifenilfosfina 0,77%, óxido de trifetilfosfina 4,0%; se trató con 0,34 g de bisulfito de sodio y se concentró a vacío destilando 323 g de disolvente. La mezcla concentrada se enfrió a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetona (34 ml) obteniendo 21 g de HCl de nalmefeno. Análisis por HPLC (% por área): nalmefeno 98,92%, naltrexona 0,09%, óxido de metildifenilfosfina 0,04%, óxido de trifetilfosfina 0,16%.

10 Ejemplo 2. Recuperación de hidrocloreto de nalmefeno de una disolución acuosa (incluyendo la extracción con disolvente orgánico).

15 Licor madre acuoso de HCL de nalmefeno (400 g); que contiene alrededor de 36 g de "residuo de evaporación" con la siguiente composición (% por área de HPLC): nalmefeno 92,08%, naltrexona 0,49%, óxido de metildifenilfosfina 0,8%, óxido de trifetilfosfina 4,0%; se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). La capa acuosa se concentró a continuación a vacío obteniendo una suspensión. Se cargó bisulfito de sodio (0,3 g) y la mezcla se mantuvo a 60-65°C durante tres horas. La suspensión se enfrió a 0-5°C y el sólido se filtró y se lavó con diclorometano (50 ml) y acetona (alrededor de 30 ml) obteniendo 28 g de HCl de nalmefeno. Análisis por HPLC (% por área): nalmefeno 99,36%, naltrexona 0,12%. El óxido de metildifenilfosfina y el óxido de trifetilfosfina por debajo del límite de detección.

20 Ejemplo 3. Recuperación de hidrocloreto de nalmefeno de una disolución acuosa (incluyendo la extracción con un disolvente orgánico).

25 Licor madre acuoso de HCl de nalmefeno (145 kg); que contiene alrededor de 16 kg de "residuo de evaporación", con la siguiente composición (% por área de HPLC): nalmefeno 90,97%, naltrexona 0,23%, óxido de metildifenilfosfina 1,1%, óxido de trifetilfosfina 4,9%; se extrajo con diclorometano (2 x 30 l). La capa acuosa se concentró a continuación a vacío destilando 128 kg de disolvente. La suspensión se diluyó con agua (7 kg). Se añadió bisulfito de sodio 0,15 kg y la mezcla se mantuvo a 60-65°C durante cuatro horas. La suspensión se enfrió a 0-5°C y se agitó durante cuatro horas. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano (15 l) y acetona (15 l) obteniendo 12,8 kg de HCl de nalmefeno. Análisis por HPLC (% por área): nalmefeno 99,12%, naltrexona 0,05%. El óxido de metildifenilfosfina y el óxido de trifetilfosfina por debajo del límite de detección.

30 Ejemplo 4. Ejemplo comparativo (sin adición de sal de bisulfito, sin extracción con disolvente orgánico).

35 Licor madre acuoso de HCl de nalmefeno HCl (400 g); que contiene alrededor de 44 g de "residuo de evaporación" con la siguiente composición (% por área de HPLC): nalmefeno 92,08%, naltrexona 0,49%, óxido de metildifenilfosfina 0,77%, óxido de trifetilfosfina 4,0%; se concentró a vacío destilando 323 g de disolvente. La mezcla concentrada se enfrió a 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetona (34 ml) obteniendo 28,5 g de HCl de nalmefeno. Análisis por HPLC (% por área): nalmefeno 97,42%, naltrexona 0,24%, óxido de metildifenilfosfina 0,06%, óxido de trifetilfosfina 1,9%.

40 La comparación de los datos del Ejemplo 4 con los datos de los Ejemplos 1-3 demuestra claramente que la cantidad de naltrexona en el producto final se reduce eficientemente mediante el procedimiento de la invención. Los Ejemplos 2 y 3 muestran además que la cantidad de óxido de metildifenilfosfina y óxido de trifetilfosfina se reduce por extracción con disolvente orgánico.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la recuperación de hidrocloreto de nalmefeno de una composición acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de aislar hidrocloreto de nalmefeno de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito y naltrexona e hidrocloreto de nalmefeno sólido.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha composición acuosa es una disolución acuosa.
3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que comprende las siguientes etapas;
- (b) concentrar la composición acuosa;
- (c) mezclar la composición acuosa con una sal de bisulfito o con una sal apropiada que genere el anión bisulfito en un medio acuoso,
- en el que las etapas (b) y (c) se pueden realizar simultánea y/o secuencialmente en cualquier orden,
- (d) enfriar la mezcla obtenida de las etapas (b) y (c),
- (e) aislar el sólido de la mezcla obtenida en la etapa (d),
- para obtener hidrocloreto de nalmefeno.
4. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que las etapas (b) y (c) se realizan simultáneamente.
5. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que las etapas (b) y (c) se realizan secuencialmente comenzando con la etapa (c) seguida por la etapa (b).
6. El procedimiento según la reivindicación 3, en el que las etapas (b) y (c) se realizan secuencialmente comenzando con la etapa (b) seguida por la etapa (c).
7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-6, que comprende la etapa (a) inicial que se realiza antes de las etapas (b) y (c);
- (a) extraer la composición acuosa con un disolvente orgánico seguido del aislamiento de la capa acuosa,
- en el que la composición acuosa de la etapa (b) o (c) comprende la capa acuosa aislada de la etapa (a).
8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico en la etapa (a) es diclorometano.
9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-8, en el que la concentración en la etapa (b) se realiza por destilación a vacío.
10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en el que la sal de bisulfito en la etapa (c) es bisulfito de sodio.
11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3-10 seguido por la etapa;
- (f) lavar el sólido obtenido en la etapa (e) con uno o más disolventes orgánicos apropiados.
12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que dicha composición acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefeno y naltrexona, comprende un licor madre obtenido de un método de preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato.
13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que dicha composición acuosa que contiene hidrocloreto de nalmefeno y naltrexona, comprende un licor madre obtenido de un método de preparación de hidrocloreto de nalmefeno monohidrato.
14. Un procedimiento para la preparación de hidrocloreto de nalmefeno dihidrato o hidrocloreto de nalmefeno monohidrato, en el que dicho procedimiento incluye recuperar hidrocloreto de nalmefeno por un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

