

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 614**

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: **10.07.2014 PCT/EP2014/064819**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15004240**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2014 E 14738819 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 3019500**

54 Título: **Sales de nalmefeno como medicamentos para reducir el consumo de alcohol o para evitar el consumo de alcohol excesivo**

30 Prioridad:

11.07.2013 DK 201300421

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

23.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DE DIEGO, HEIDI LOPEZ

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 749 614 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

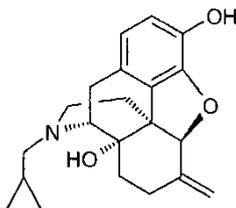
Sales de nalmefeno como medicamentos para reducir el consumo de alcohol o para evitar el consumo de alcohol excesivo

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevas sales de nalmefeno que son sales no formadoras de hidratos. En particular, la invención se refiere a la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno malonato, la sal hidrógeno fumarato, la sal hidrógeno succinato, la sal bencenosulfonato, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato de nalmefeno. La presente invención también se refiere a dichas sales para ser usadas en terapia.

Antecedentes de la invención

- 10 El nalmefeno [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenmorfinano-3,14-diol] tiene la fórmula general que sigue:



- 15 y puede prepararse utilizando métodos que son bien conocidos en la técnica, por ejemplo comenzando por la elaboración de naltrexona a partir de noroximorfona como se describe en el documento WO 2012/059103 y subsiguientemente preparando nalmefeno a partir de naltrexona, por ejemplo mediante la reacción de Wittig como se describe en el documento WO 2010/136039.

- 20 El nalmefeno es un modulador del sistema opioide con un perfil distinto de receptor μ , δ y κ . Los estudios in vitro han demostrado que el nalmefeno es un ligando selectivo del receptor de opioides con actividad antagonista en los receptores μ y δ y actividad agonista parcial en el receptor κ . Se demostró que la ingesta aguda de alcohol tiene por resultado la liberación de dopamina mesolímbica (facilitada por la liberación de endorfinas β), que puede proporcionar un refuerzo positivo. Se cree que el nalmefeno contrarresta los efectos de refuerzo y reduce el consumo de alcohol, posiblemente modulando estas funciones cortico-mesolímbicas.

- 25 La eficacia y la tolerancia del nalmefeno en el tratamiento de la dependencia del alcohol han sido evaluadas en tres estudios de fase III (dos estudios confirmatorios de eficacia de 6 meses y un estudio de seguridad de 1 año) realizados por Lundbeck (Mann et al. Extending the Treatment Options in Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Study of As-Needed Nalmefene. *Biol Psychiatry* (2013); 73(8): 706 - 713; Gual et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology* (2013); 23 (11): 1432 - 1442; van den Brink et al., Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: A 1-year, randomised controlled study. *J. Psychopharmacol.*, publicado online antes de la impresión el 26 de marzo, 2014, doi: 10.1177/ 0269881114527362) y 5 estudios en trastornos por consumo de alcohol realizados por la empresa Biotie (Karhuvaara et al. *Alcohol. Clin Exp Res* (2007); 31: 1179 - 1187).

En febrero de 2013 se concedió una autorización de comercialización en la Unión Europea (UE) para el nalmefeno oral, bajo el nombre comercial Selincro®, para la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos con dependencia del alcohol.

- 35 La única sal de nalmefeno conocida es la sal hidrocioruro. Dicha sal hidrocioruro de nalmefeno se ha descrito como una sal que forma hidrato, y las formas conocidas son monohidrato de hidrocioruro de nalmefeno (Brittain, H.G., *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*; 1996, Vol. 24: 351 - 395) y dihidrato de hidrocioruro de nalmefeno (WO 2010/063292). En el documento WO 2010/063292 se describen métodos para obtener dichos monohidrato y dihidrato de hidrocioruro de nalmefeno a partir de hidrocioruro de nalmefeno crudo.

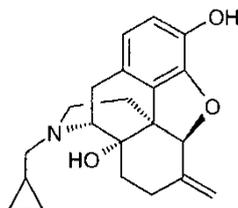
- 40 No ha sido posible obtener una forma anhidra estable de hidrocioruro de nalmefeno ya que la formación de material anhidro por deshidratación de un hidrato conduce a un material higroscópico que absorbe agua bajo transformación a un hidrato, y la cristalización en etanol conduce a solvato de etanol (Brittain, HG, *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*; 1996, Vol. 24: 351 - 395), y documento WO 2010/063292).

- 45 Existe la necesidad de nuevas sales de nalmefeno con propiedades mejoradas, por ejemplo para procesamiento químico y para formulación y almacenamiento farmacéutico.

Sumario de la invención

La invención proporciona nuevas sales de nalmefeno que son no formadoras de hidratos.

En particular, la presente invención se refiere a una sal del compuesto de fórmula [I]



5

[I]

la cual sal se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno malonato, la sal hidrógeno fumarato, la sal hidrógeno succinato, la sal bencenosulfonato, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato del compuesto de fórmula [I]. En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una sal de la presente invención.

10 En una realización, la invención se refiere a una sal de la presente invención para ser usada en terapia.

En una realización, la invención se refiere a una sal de la presente invención para ser usada en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol.

Breve descripción de los dibujos

15 Los difractogramas de rayos X en polvo (XRPD) de acuerdo con las figuras 1 - 8 se obtienen utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$). El eje Y muestra la intensidad (cuentas) y el eje X muestra los ángulos 2θ ($^\circ$).

Figura 1: Patrón de XRPD de la sal hidrógeno adipato de nalmefeno.

Figura 2: Patrón de XRPD de la sal hidrógeno malonato de nalmefeno.

Figura 3: Patrón de XRPD de la sal L-lactato de nalmefeno.

Figura 4: Patrón de XRPD de la sal hidrógeno fumarato de nalmefeno.

20 Figura 5: Patrón de XRPD de la sal hidrógeno succinato de nalmefeno.

Figura 6: Patrón de XRPD de la sal bencenosulfonato de nalmefeno.

Figura 7: Patrón de XRPD de la sal hidrógeno maleato de nalmefeno.

Figura 8: Patrón de XRPD de la sal salicilato de nalmefeno.

25 Los perfiles de TGA y DSC de las sales de nalmefeno se muestran en las Figuras 9 a 16. El eje X muestra la temperatura ($^\circ\text{C}$), el eje Y de la izquierda muestra la pérdida de peso TGA (%), el eje Y de la derecha muestra el flujo de calor en DSC (W/g).

Figura 9: Termogramas de TGA y DSC de la sal hidrógeno adipato de nalmefeno.

Figura 10: Termogramas de TGA y DSC de la sal hidrógeno malonato de nalmefeno.

Figura 11: Termogramas de TGA y DSC de la sal L-lactato de nalmefeno.

30 Figura 12: Termogramas TGA y DSC de la sal hidrógeno fumarato de nalmefeno.

Figura 13: Termogramas TGA y DSC de la sal hidrógeno succinato de nalmefeno.

Figura 14: Termogramas TGA y DSC de la sal bencenosulfonato de nalmefeno.

Figura 15: Termogramas TGA y DSC de la sal hidrógeno maleato de nalmefeno.

Figura 16: Termogramas TGA y DSC de la sal salicilato de nalmefeno.

Figura 17: Tabla con fórmulas estructurales de [a]: ácido adípico, [b]: ácido malónico, [c]: ácido láctico, [d]: ácido fumárico, [e]: ácido succínico, [f]: ácido bencenosulfónico, [g]: ácido maleico, [h]: ácido salicílico.

Definiciones

5 En el presente contexto, una "sal no formadora de solvatos" de nalmefeno indica una sal que generalmente no forma solvatos cuando se precipita en diversos disolventes orgánicos, por ejemplo EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol. En particular, dichas sales son no formadoras de solvatos cuando las moléculas de disolvente no forman parte de la red cristalina de las sales precipitadas de diferentes disolventes a presión atmosférica y temperatura ambiente, como en un intervalo de temperatura entre 15 - 30 °C, como 20 - 25 °C. Un "solvato" indica un material cristalino con moléculas de disolvente incorporadas en la red cristalina. En el presente contexto, cuando se refieren a "disolventes", estos se limitan a disolventes no acuosos, preferiblemente disolventes orgánicos. Los disolventes evaluados para la formación de solvatos de acuerdo con la invención incluyen los siguientes: etanol (EtOH), metanol (MeOH), isopropanol (IPA), acetato de etilo (EtOAc), acetona, acetonitrilo (ACN), tetrahidrofurano (THF), metil isobutil cetona (MIBK), tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol.

15 En el presente contexto, una "sal no formadora de hidratos" de nalmefeno indica una sal que no forma un hidrato cuando se precipita en una solución acuosa tal como agua. En particular, dichas sales son no formadoras de hidratos cuando las moléculas de agua no forman parte de la red cristalina de la sal precipitada en agua a presión atmosférica y temperatura ambiente, como en un intervalo de temperatura entre 15 - 30 °C, como entre 20 - 25 °C. Un "hidrato" indica un material cristalino con moléculas de agua (H₂O) incorporadas en la red cristalina. Más particularmente, una "sal no formadora de hidratos" de nalmefeno indica una sal de la cual cualquier forma cristalina aislada contiene menos del 25% en moles de agua, como menos del 20% en moles de agua, como menos del 15% en moles de agua, como menos del 10% en moles de agua, tal como menos del 5% en moles de agua, tal como menos del 4, 3, 2 o 1% en moles de agua, tal como sustancialmente nada de agua en la red cristalina de dicha sal.

20 En el presente contexto, una "solución acuosa" es una solución que comprende una cantidad esencial de agua tal como una solución que comprende al menos 50% de agua, tal como al menos 60, 70, 80 o 90% de agua, tal como al menos 95 o 99% de agua, tal como una solución que comprende agua pura.

A lo largo de la solicitud, "sales de la presente invención" o "sales de nalmefeno de la presente invención" indican una sal de nalmefeno, sal que se encuentra dentro de al menos una de las dos categorías siguientes: a) sal no formadora de hidratos; b) sal no formadora de solvatos. Las sales de la presente invención son todas sales de adición de ácido, de ácidos que son farmacéuticamente aceptables.

30 En el presente contexto, "sal 1:1" indica una sal que comprende 1 eq del compuesto de fórmula [I] y 0,8 - 1,2 eq de un ácido formador de sal, tal como 1 eq del compuesto de fórmula [I] y 0,9 - 1,1 eq de un ácido formador de sal, tal como 1 eq del compuesto de fórmula [I] y 0,95 - 1,05 eq de un ácido formador de sal, tal como 1 eq del compuesto de fórmula [I] y 0,98 - 1,02 eq de un ácido formador de sal. En una realización, "sal 1:1" indica una sal que comprende 1 eq del compuesto de fórmula [I] y 1 eq de un ácido formador de sal.

35 En el presente contexto, la sal "hidrógeno adipato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido adípico.

En el presente contexto, la sal "hidrógeno malonato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido malónico.

40 En el presente contexto, la sal "lactato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido láctico. En particular, la sal "DL-lactato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido DL-láctico. En particular, la sal "D-lactato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido D-láctico. En particular, la sal "L-lactato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido L-láctico.

En el presente contexto, la sal "hidrógeno fumarato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido fumárico.

45 En el presente contexto, la sal "hidrógeno succinato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido succínico.

En el presente contexto, la sal "bencenosulfonato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido bencenosulfónico.

50 En el presente contexto, la sal "hidrógeno maleato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido maleico.

En el presente contexto, la sal "salicilato" de nalmefeno se refiere a la sal 1:1 del compuesto de fórmula [I] y ácido salicílico.

En el presente contexto, por expresiones como "forma cristalina de una sal específica de nalmefeno caracterizada por la XRPD que se muestra en la Figura 1" se entiende la forma cristalina de una sal de nalmefeno que tiene una XRPD sustancialmente similar a la Figura 1, es decir, que exhibe un patrón XRPD con reflejos sustancialmente en los ángulos como se ejemplifica en esa Figura y medido en condiciones comparables como se describe en este documento o por cualquier método comparable.

En el presente contexto, "composición farmacéutica" se refiere a una forma de dosis sólida, tal como una forma de dosis oral sólida, típicamente comprimidos o cápsulas. "Composiciones farmacéuticas de la presente invención" se refiere a todas las composiciones farmacéuticas cubiertas por las reivindicaciones y la descripción.

En el presente contexto, una "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad de formulación de una composición farmacéutica, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.

En el presente contexto, "cantidad terapéuticamente efectiva" de nalmefeno significa la cantidad o dosis de nalmefeno que es suficiente para producir una respuesta efectiva (es decir, una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano buscado por un investigador, veterinario, médico u otro clínico) tras la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar 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 nalmefeno se combina con uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos; en tal caso, la cantidad de nalmefeno podría ser menor, como una cantidad sub-efectiva. En una realización, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de nalmefeno es 18 mg calculados como la forma de base libre.

En el presente contexto, "tratamiento" y "tratar" se refieren al manejo y el cuidado de un paciente con el propósito de combatir una afección, como una enfermedad o un trastorno. Se entiende que el término incluye el espectro completo de tratamientos para una condición dada, de la que el paciente está padeciendo, como la administración del compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, para retrasar la progresión de la enfermedad, trastorno o condición, para aliviar o aliviar los síntomas y complicaciones, y/o curar o eliminar la enfermedad, trastorno o afección, así como prevenir la afección, en donde la prevención debe entenderse como el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir la enfermedad, la condición o el trastorno e incluye la administración de los compuestos activos para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones. En un aspecto de la presente invención, "tratamiento" y "tratar" se refieren al tratamiento profiláctico (preventivo). En otro aspecto, "tratamiento" y "tratar" se refieren al tratamiento (curativo). El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano.

El término "dependencia del alcohol" es un término comúnmente conocido por una persona experta y se describe en la 4ª edición revisada del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, revisión de texto 4ª ed., American Psychiatric Publishing, 2000). Como se usa en este documento, el término "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. Estos deterioros incluyen 1) tolerancia, 2) abstinencia, 3) el alcohol se toma a menudo en mayores cantidades o durante un período más largo de lo previsto, 4) deseo persistente o esfuerzos fallidos para recortar o controlar la ingestión de alcohol, 5) gran parte del tiempo que se dedica a las actividades necesarias para obtener alcohol, ingerir alcohol o recuperarse de sus efectos, 6) se abandonan o reducen importantes actividades sociales, ocupacionales o recreativas debido al consumo de alcohol, 7) el consumo de alcohol continúa a pesar de que se sabe que se tiene un problema físico o psicológico persistente o recurrente que es probable que haya sido causado o exacerbado por el consumo de alcohol.

Descripción detallada de la invención

El autor de la presente invención ha encontrado sorprendentemente que ciertas sales de nalmefeno no forman hidratos cuando se precipitan en agua y/o que dichas sales no forman solvatos cuando se precipitan en disolventes orgánicos, tales como, por ejemplo, EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2.2.2-trifluoroetanol.

Las sales de nalmefeno no formadoras de hidratos de la presente invención tienen la ventaja de que son fáciles de trabajar, tanto desde la perspectiva de la producción química como de la producción y almacenamiento farmacéutico. Por ejemplo, ciertos procesos farmacéuticos, como la granulación por mezcla de alto cizallamiento o procesamiento por lecho fluido, implica que la sal de nalmefeno se disolverá parcial o totalmente en el líquido de granulación. Si la sal de nalmefeno es formadora de hidratos, esto induciría el riesgo de convertir la sal en una forma hidratada. Además, el posterior secado de un granulado implica el riesgo de que una forma de sal hidratada pierda agua y se convierta en una forma menos hidratada. Dichos cambios implican que la estequiometría se puede cambiar durante el procesamiento, lo que tiene ciertos inconvenientes como el riesgo de obtener un producto final que no cumple con las especificaciones.

Los procesos farmacéuticos que implican el riesgo de formación de hidrato o bien de pérdida de agua de un hidrato son, por ejemplo, granulación húmeda; procesamiento en lecho fluido; secado a temperatura elevada tal como a una temperatura en el intervalo de 60 a 90 °C; secado por pulverización con base acuosa; revestimiento a base de agua de granulos, pelets o comprimidos; molienda a temperatura elevada, como a una temperatura en el intervalo de 60 a

150 °C. Una sal de nalmefeno no formadora de hidratos dejaría el procesamiento farmacéutico del compuesto con un mayor grado de libertad, es decir, dejaría más opciones para diseñar el mejor proceso posible para el compuesto.

5 También en el procesamiento químico, evitar las sales formadoras de hidratos podría ser ventajoso desde el punto de vista del proceso, ya que permite el uso de agua como disolvente en el proceso de purificación y también como disolvente para la precipitación sin el riesgo de formación de hidratos.

10 En términos de formación de hidratos, se ha demostrado que las siguientes sales de nalmefeno no forman hidratos cuando se precipitan en agua pura a temperatura ambiente y presión atmosférica; la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno malonato, la sal hidrógeno fumarato, la sal hidrógeno succinato, la sal bencenosulfonato, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato. Esto era inesperado, ya que se sabe por la bibliografía (Brittain, H. G., *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*; 1996, Vol. 24: 351 - 395 y documento WO 2010/063292) que la sal HCl de nalmefeno, única sal de nalmefeno conocida previamente, solo es termodinámicamente estable en forma hidratada o solvatada. Otros detalles relacionados con intentos de formar hidratos a partir de sales de nalmefeno se describen en el Ejemplo 6.

15 Las sales de nalmefeno no formadoras de hidratos de la presente invención se caracterizan además por ser anhidras y estables durante el almacenamiento a 40 °C/75% HR durante al menos una semana. Se observa que las sales de nalmefeno no formadoras de hidratos de la presente invención no son higroscópicas; todas absorben menos del 1% de agua a 90% de HR, lo que se refleja en los experimentos de DVS en el Ejemplo 5, Tabla 3.

20 Las sales de nalmefeno no formadoras de solvatos de la presente invención implican la ventaja, en relación con el procesamiento químico, de que la ausencia de formación de solvatos permite seleccionar el disolvente orgánico óptimo para el proceso de cristalización y, por tanto, optimizar la purificación y el rendimiento. Se sabe por la bibliografía (Brittain, H. G., *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*; 1996, Vol. 24: 351 - 395), que el hidrocloreto de nalmefeno forma un solvato cuando se precipita en etanol.

25 La formación de solvatos de las sales de la presente invención se evaluó en los siguientes disolventes: EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol. No se formaron solvatos a partir de las siguientes sales cuando precipitaron en varios disolventes orgánicos a temperatura ambiente y presión atmosférica: la sal hidrógeno adipato, la sal L-lactato y la sal hidrógeno maleato. La sal hidrógeno malonato formó un solvato cuando precipitó en MeOH, la sal bencenosulfonato formó un solvato cuando precipitó en EtOH y THF, y la sal salicilato cuando precipitó en IPA. Además, se demostró que las sales hidrógeno fumarato e hidrógeno succinato formaron solvato cuando se precipitaron en 2,2,2-trifluoroetanol (que, sin embargo, no es un disolvente estándar utilizado normalmente en procesos químicos). Incluso aunque ciertas sales de la presente invención forman un solvato cuando precipitan a partir de un disolvente orgánico particular, generalmente dichas sales no son propensas a la formación de solvatos, ya que pueden precipitarse en otros disolventes orgánicos sin formación de solvatos. A modo de comparación, se demostró que la sal hidrocloreto formaba solvato en todos los disolventes. En el Ejemplo 7 se describen detalles adicionales con respecto a la formación de solvatos a partir de sales de nalmefeno.

35 Ciertas sales de la presente invención poseen ventajas adicionales en términos de solubilidad en agua. La solubilidad en agua de la sal salicilato es de 3 mg de base/mL, la solubilidad en agua de la sal hidrógeno fumarato, la sal hidrógeno maleato y de la sal bencenosulfonato está en el margen de 27 - 29 mg de base/mL, y la solubilidad en agua de la sal hidrógeno adipato es 65 mg base/mL (véase la tabla 4). Por tanto, estas cinco sales poseen una solubilidad acuosa que es considerablemente más baja que la solubilidad en agua de la sal hidrocloreto de nalmefeno conocida, que es 109 mg de base/mL (datos no publicados). Esto implica las ventajas de obtener una mejor recuperación del compuesto de la recrystalización en una solución acuosa y, además, una sal con baja solubilidad en agua puede facilitar la eliminación de ciertas impurezas con mayor solubilidad.

45 La solubilidad acuosa de un ingrediente activo también es importante para la elección de la forma de dosificación, ya que puede tener un impacto directo en la formulación de ciertas formas de dosificación. Algunos pacientes, por ejemplo pacientes de edad avanzada, pueden tener dificultades para tragar comprimidos, y las soluciones de gotas orales pueden ser una alternativa adecuada para evitar la necesidad de tragar comprimidos. Para limitar el volumen de una solución de gotas orales, es necesario tener una alta concentración del ingrediente activo en la solución, lo que de nuevo requiere una alta solubilidad del compuesto. Se encontró que la solubilidad en agua de las sales lactato e hidrógeno succinato de nalmefeno era de 439 y 424 mg de base/mL, respectivamente (Tabla 4), que es considerablemente más alta que la solubilidad en agua de la sal hidrocloreto de nalmefeno conocida, que es de 109 mg base/mL.

55 En resumen, las sales de nalmefeno de la presente invención pueden prepararse mediante el método general siguiente. Se añade a la base de nalmefeno una cantidad equivalente del ácido correspondiente (por ejemplo, ácido adipico, ácido malónico, ácido L-láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido bencenosulfónico, ácido maleico y ácido salicílico, respectivamente) en un disolvente apropiado como IPAc (acetato de isopropilo) o EtOH. La suspensión se calienta al menos a 60 °C y posteriormente se enfría lentamente a temperatura ambiente. La sal precipitada se aísla y opcionalmente se recrystaliza en un disolvente apropiado tal como IPA (isopropanol). Otros detalles con respecto a la preparación de las sales de la invención se describen en los Ejemplos 1 y 2.

Las sales de nalmeveno de acuerdo con la presente invención pueden usarse en la preparación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además al 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.

5 Los métodos para la elaboración de preparados farmacéuticos sólidos son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Los preparados sólidos, como los comprimidos, se pueden obtener mezclando los ingredientes activos con un vehículo ordinario, como un adyuvante y/o un diluyente, y comprimiendo posteriormente la mezcla en una máquina de comprimidos. Los ejemplos no limitantes de adyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, 10 estearato de magnesio, gelatina, gomas y similares. También se puede utilizar cualquier otro adyuvante o aditivo apropiado, como colorantes, aromas y conservantes, siempre que sean compatibles con los ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas de la invención, por tanto, comprenden típicamente una cantidad efectiva de una sal de la presente invención y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

15 Las sales de nalmeveno de la presente invención pueden administrarse de cualquier manera adecuada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, y pueden presentarse en cualquier forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones de gotas orales o en forma de soluciones o dispersiones para inyección. En una realización, la composición farmacéutica comprenderá una sal nalmeveno de la presente invención, en una cantidad terapéuticamente efectiva.

20 Preferiblemente, la cantidad de sal de nalmeveno de la presente invención en una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, tal como de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg o aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad de una sal de nalmeveno de la presente invención en una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria corresponde a 18 mg de base libre nalmeveno.

25 En particular, se prevé que pueda usarse una composición farmacéutica que comprende una sal de nalmeveno de la presente invención para reducir el consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol. En otra realización, una composición que comprende una sal de nalmeveno de la presente invención puede usarse para la preparación de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia del alcohol.

30 Debe interpretarse que el uso de los términos "un" y "uno" y "el" y "la", y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención, abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en este documento o se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, la expresión "el compuesto" debe entenderse como que se refiere a diversos "compuestos" de la invención o aspecto particular descrito, a menos que se indique otra cosa.

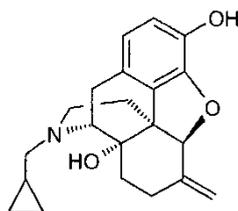
35 La descripción en el presente documento de cualquier aspecto, o aspecto de la invención, que usa términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos está destinada a proporcionar soporte para un aspecto o aspecto similar de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en" o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto (por ejemplo, una composición descrita en el presente documento que comprende un elemento particular debe entenderse también que describe una composición que consta de ese elemento, a menos que se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto).

40 Debe entenderse que los diversos aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionadas en el presente documento pueden reivindicarse por separado o en cualquier combinación.

Realizaciones de acuerdo con la descripción

A continuación, se describen realizaciones de la descripción. La primera realización se denomina E1, la segunda realización se denomina E2, y así sucesivamente.

45 E1. Una sal del compuesto de fórmula [I]



[I]

ES 2 749 614 T3

en donde dicha sal entra dentro de al menos una de las dos categorías siguientes:

- a) sal no formadora de hidratos;
- b) sal no formadora de solvatos.

- E2. La sal de acuerdo con la realización 1, la cual sal está en forma sólida.
- 5 E3. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 - 2, la cual sal es cristalina.
- E4. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 - 3, que se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno malonato, la sal hidrógeno fumarato, la sal hidrógeno succinato, la sal sulfonato de benceno, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato del compuesto de fórmula [I].
- 10 E5. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 - 3, en donde dicha sal es una sal no formadora de hidratos.
- E6. La sal de acuerdo con la realización 5, en donde hay menos de 30% en moles de agua presentes en la red cristalina de dicha sal.
- 15 E7. La sal de acuerdo con la realización 6, en donde hay menos del 25% en moles de agua, tal como menos del 20% en moles de agua, tal como menos del 15% en moles de agua, tal como menos del 10% en moles de agua, tal como menos de 5 % en moles de agua, tal como menos de 4, 3, 2 o 1 % en moles de agua presentes en la red cristalina de dicha sal.
- E8. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 5 - 7, en donde sustancialmente no hay agua presente en la red cristalina de dicha sal.
- 20 E9. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 5 - 8, la cual sal se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno malonato, la sal hidrógeno fumarato y la sal hidrógeno succinato, la sal bencenosulfonato, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato del compuesto de fórmula [I].
- E10. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 - 3, en donde dicha sal es una sal no formadora de solvatos.
- 25 E11. La sal de acuerdo con la realización 10, la cual sal no forma solvatos cuando se precipita en cualquiera de los disolventes seleccionados entre EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol.
- E12. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 10 - 11, la cual sal se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal lactato y la sal hidrógeno maleato del compuesto de fórmula [I].
- 30 E13. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 - 3, la cual sal, cuando precipita en uno de los disolventes seleccionados entre EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol, solamente forma solvato en uno o dos de dichos disolventes.
- E14. La sal de acuerdo con la realización 13, que se selecciona entre la sal hidrógeno malonato, la sal hidrógeno fumarato, la sal hidrógeno succinato, la sal bencenosulfonato y la sal salicilato de nalmefeno.
- 35 E15. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 11 o 13, la cual sal no forma solvato cuando precipita en cualquiera de los solventes seleccionados entre EtOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol.
- E16. La sal de acuerdo con la realización 15, la cual sal se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno maleato y la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula [I].
- 40 E17. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 11 o 13, la cual sal no forma solvato cuando precipita en cualquiera de los disolventes seleccionados entre EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK y tolueno.
- E18. La sal de acuerdo con la realización 17, la cual sal se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno maleato, la sal hidrógeno fumarato y la sal hidrógeno succinato del compuesto de fórmula [I].
- 45 E19. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 11 o 13, la cual sal no forma solvato cuando precipita en cualquiera de los disolventes seleccionados entre MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol.

- E20. La sal de acuerdo con la realización 19, la cual sal se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno maleato y la sal bencenosulfonato del compuesto de fórmula [I].
- 5 E21. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 11 o 13, la cual sal no forma solvato cuando precipita en cualquiera de los disolventes seleccionados entre EtOH, MeOH, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol.
- E22. La sal de acuerdo con la realización 21, la cual sal se selecciona entre la sal de hidrógeno adipato, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato del compuesto de fórmula [I].
- E23. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 8 y 10 - 11, en la que dicha sal es tanto una sal no formadora de hidratos como una sal no formadora de solvatos.
- 10 E24. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 15 a 23, la cual sal es la sal hidrógeno adipato del compuesto de fórmula [I].
- E25. La sal de acuerdo con la realización 24, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 7,66, 11,40, 12,92, 14,90, 15,63, 16,21, 18,22, 18,64, 20,48 y 21,18 °.
- 15 E26. La sal de acuerdo con la realización 25, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 7,66, 11,40, 12,92, 14,90 y 16,21 °.
- E27. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 24 a 26, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 1.
- 20 E28. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 24 a 27, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza de DSC que muestra un pico endotérmico con un inicio de aproximadamente 179 °C.
- E29. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9 y 13 a 16, la cual sal es la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula [I].
- 25 E30. La sal de acuerdo con la realización 29, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 10,48, 10,74, 11,31, 11,92, 12,14, 14,40, 15,43, 15,61, 16,63 y 21,03 °.
- E31. La sal de acuerdo con la realización 30, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 10,48, 10,74, 11,31, 11,92 y 12,14 °.
- 30 E32. La sal según cualquiera de las realizaciones 29 a 31, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 2.
- E33. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 29 a 32, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza DSC que muestra un endotermo con un inicio de aproximadamente 191 °C (con degradación).
- 35 E38. La sal de acuerdo con la realización 37, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 10,41, 11,16, 11,80, 12,46, 15,23, 15,85, 16,64, 19,23, 19,71 y 20,11 °.
- E39. La sal de acuerdo con la realización 38, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 10,41, 11,16, 11,80, 12,46 y 15,85 °.
- 40 E40. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 37 a 39, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 3.
- E41. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 37 a 40, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza de DSC que muestra un endotermo con un inicio de aproximadamente 183 °C (con degradación).
- 45 E42. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, 13 - 14 y 17 - 18, la cual sal es la sal hidrógeno fumarato del compuesto de fórmula [I].

ES 2 749 614 T3

- E43. La sal de acuerdo con la realización 42, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 8,00, 10,90, 13,04, 13,70, 14,90, 16,95, 17,68, 18,34, 18,85 y $20,77^\circ$.
- 5 E44. La sal de acuerdo con la realización 43, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 8,00, 10,90, 13,04, 13,70 y $14,90^\circ$.
- E45. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 42 a 44, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 4.
- 10 E46. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 42 a 45, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza de DSC que muestra un endotermo con un inicio de aproximadamente 254°C (con degradación).
- E47. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, 13 - 14 y 17 - 18, la cual sal es la sal hidrógeno succinato del compuesto de fórmula [I].
- 15 E48. La sal de acuerdo con la realización 47, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 8,03, 10,72, 10,90, 11,52, 13,00, 13,70, 14,79, 16,86, 17,72 y $18,26^\circ$.
- E49. La sal de acuerdo con la realización 48, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 8,03, 10,90, 13,00, 13,70 y $14,79^\circ$.
- 20 E50. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 47 a 49, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 5.
- E51. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 47 a 50, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza de DSC que muestra un endotermo con un inicio de aproximadamente 188°C .
- E52. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, 13 - 14 y 19 - 20, la cual sal es la sal bencenosulfonato del compuesto de fórmula [I].
- 25 E53. La sal de acuerdo con la realización 52, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 7,07, 10,77, 13,42, 13,62, 14,98, 16,34, 17,06, 17,79, 19,64 y $20,39^\circ$.
- 30 E54. La sal de acuerdo con la realización 53, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 7,07, 10,77, 13,42, 13,62, 14,98 y $16,34^\circ$.
- E55. La sal según cualquiera de las realizaciones 52 a 54, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 6.
- E56. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 52 a 55, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza DSC que muestra un endotermo con un inicio de aproximadamente 222°C .
- 35 E57. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 12 y 15 a 23, la cual sal es la sal hidrógeno maleato del compuesto de fórmula [I].
- E58. La sal de acuerdo con la realización 57, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 7,64, 10,59, 11,03, 11,81, 12,94, 14,92, 15,32, 15,92, 16,13 y $16,86^\circ$.
- 40 E59. La sal de acuerdo con la realización 58, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 7,64, 10,59, 12,94, 14,92 y $15,32^\circ$.
- E60. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 57 a 59, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}_{\alpha 1}$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 7.
- 45 E61. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 57 a 60, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza de DSC que muestra un endotermo con un inicio de aproximadamente 213°C (con degradación).

- E62. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 9, 13 a 14 y 21 a 22, la cual sal es la sal salicilato del compuesto de fórmula [I].
- 5 E63. La sal de acuerdo con la realización 62, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 8,44, 9,78, 11,08, 12,16, 13,21, 14,40, 16,24, 16,71, 17,43 y $19,62^\circ$.
- E64. La sal de acuerdo con la realización 63, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ : 8,44, 9,78, 11,08, 12,16 y $13,21^\circ$.
- 10 E65. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 62 a 64, cuya forma cristalina se caracteriza por un XRPD obtenido usando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) como se representa en la figura 8.
- E66. La sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 62 a 65, cuya forma cristalina se caracteriza por tener una traza DSC que muestra un endotermo con un inicio de aproximadamente 196°C .
- E67. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 66.
- 15 E68. La composición farmacéutica de acuerdo con la realización 67, caracterizada porque dicha composición se elabora mediante un proceso que comprende una o más etapas del proceso seleccionadas entre granulación húmeda, procesamiento en lecho fluido, secado a temperatura elevada tal como una temperatura superior a la temperatura ambiente, secado por pulverización de base acuosa, revestimiento de base acuosa de gránulos, pelets o comprimidos, molienda a temperatura elevada.
- 20 E69. Una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 66 para uso como medicamento.
- E70. Una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 66 para uso en terapia.
- E71. Una sal de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 66 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 67 - 68 para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol.

25 Ejemplos

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes. La sal lactato del nalmefeno se aporta como ejemplo de referencia.

Ejemplo 1: Preparación de la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno malonato, la sal lactato, la sal hidrógeno fumarato y la sal hidrógeno succinato de nalmefeno.

- 30 A la base nalmefeno (5,5 g) se le añadió un equivalente molar del ácido correspondiente (ácido adípico, ácido malónico, ácido L-láctico, ácido fumárico o ácido succínico, respectivamente) en IPAc (125 mL de acetato de isopropilo). La suspensión se calentó a al menos 60°C (no completamente disuelta) y a continuación se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente.

- 35 El primer lote de la sal hidrógeno malonato de nalmefeno contenía un exceso de la base libre, y el primer lote de la sal hidrógeno fumarato de nalmefeno contenía un exceso de ácido fumárico como se ve por XRPD. Estos dos lotes se recrystalizaron en IPA.

Ejemplo 2: Preparación de la sal bencenosulfonato, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato de nalmefeno.

- 40 Bencenosulfonato: se calentó a reflujo una mezcla de base libre nalmefeno (5,0 g) y un equivalente molar de ácido bencenosulfónico en 25 mL de EtOH, con lo que se disolvió todo. La mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Como no se produjo ninguna precipitación después de 1 h, se obtuvo material de siembra mediante la adición de unas gotas de IPAc hasta un total de 1 mL de la solución en un tubo pequeño. Esto dio un precipitado, que luego se añadió a la mezcla de reacción, lo que condujo a la posterior cristalización. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 a 3 h. La sal resultante se aisló por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de etanol y se secó bajo vacío a 50°C durante la noche. La sal resultante era un solvato. Este se suspendió posteriormente en agua con agitación durante unas pocas horas, y posteriormente se filtró y se secó al vacío. Se encontró que este precipitado estaba libre de disolventes.
- 45

Maleato y salicilato: una mezcla de la base libre nalmefeno (5,0 g) y un equivalente molar del ácido correspondiente (ácido maleico o ácido salicílico) en acetato de isopropilo (50 mL) se calentó a reflujo y luego se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Se produjo precipitación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 a 3 h. El

precipitado se aisló por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de isopropilo y se secó al vacío a 50 °C durante la noche. La sal hidrógeno maleato mostró algunos reflejos adicionales en la XRPD y endotermos extra en DSC. Después de ser suspendidos en agua (para determinar la solubilidad en agua), desaparecieron estos reflejos/endotermos adicionales.

5 Ejemplo 3: caracterización por XRPD.

Los difractogramas de rayos X en polvo se midieron en un difractor de rayos X PANalytical X'Pert PRO utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$. Las muestras se midieron en modo de reflexión en el margen de 2θ de 2 - 40 ° utilizando un detector acelerador X'. Los patrones XRPD de sales hidrógeno adipato, hidrógeno malonato, L-lactato, hidrógeno fumarato, hidrógeno succinato, bencenosulfonato, hidrógeno maleato y salicilato se muestran en las Figuras 1 a 8 y los picos principales característicos se presentan en la Tabla 1 a continuación.

10

Tabla 1: XRPDs característicos sobre sales de nalmefeno, obtenidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha_1$ ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) que muestra picos en los siguientes ángulos 2θ .

Sal	Picos principales característicos (expresado en grados de ángulo de difracción 2θ)
hidrógeno adipato	7,66, 11,40, 12,92, 14,90, 15,63, 16,21, 18,22, 18,64, 20,48, 21,18
hidrógeno malonato	10,48, 10,74, 11,31, 11,92, 12,14, 14,40, 15,43, 15,61, 16,63, 21,03
L-lactato	10,41, 11,16, 11,80, 12,46, 15,23, 15,85, 16,64, 19,23, 19,71, 20,11
hidrógeno fumarato	8,00, 10,90, 13,04, 13,70, 14,90, 16,95, 17,68, 18,34, 18,85, 20,77
hidrógeno succinato	8,03, 10,72, 10,90, 11,52, 13,00, 13,70, 14,79, 16,86, 17,72, 18,26
bencenosulfonato	7,07, 10,77, 13,42, 13,62, 14,98, 16,34, 17,06, 17,79, 19,64, 20,39
hidrógeno maleato	7,64, 10,59, 11,03, 11,81, 12,94, 14,92, 15,32, 15,92, 16,13, 16,86
salicilato	8,44, 9,78, 11,08, 12,16, 13,21, 14,40, 16,24, 16,71, 17,43, 19,62

Ejemplo 4: Análisis térmico.

15 Las medidas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se realizan utilizando el equipo DSC-Q2000 de TA-Instruments calibrados a 5 °/min para dar el punto de fusión como valor de inicio. Se calientan aproximadamente 2 mg de muestra a 5 °/min bajo flujo de nitrógeno en una bandeja cerrada con un *pinhole* en la tapa.

El análisis termogravimétrico (TGA) se realiza utilizando un instrumento TA TGA-Q500. La muestra de 1 - 10 mg se calienta a 10 °/min en un recipiente abierto bajo flujo de nitrógeno.

20 Los termogramas de TGA y DSC de las sales hidrógeno adipato, hidrógeno malonato, L-lactato, hidrógeno fumarato, hidrógeno succinato, bencenosulfonato, hidrógeno maleato y salicilato se muestran en las Figuras 9 a 16 y los datos de DSC se muestran en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: datos de DSC de sales de nalmefeno.

Sal	Inicio de endotermo DSC (°C)	Pico de endotermo DSC (°C)	dH (J/g)
hidrógeno adipato	179,4	179,8	124
hidrógeno malonato	191,1	191,5	256
L-lactato	182,5	187,4	72
hidrógeno fumarato	254,0	254,4	157
hidrógeno succinato	188,4	188,4	108
bencenosulfonato	222,0	223,0	75
hidrógeno maleato	213,4	215,7	167
salicilato	195,6	196,2	107

25 Ejemplo 5: Experimentos de DVS.

Se realizaron experimentos de sorción dinámica de vapor utilizando SMS DVS Advantage 01 que cambia la humedad relativa de 30 - 40% de HR hasta 90 - 95% de HR en pasos de 10% HR. Los datos se muestran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Absorción de agua a 90% de HR determinada por DVS.

sal	% abs. a 90% HR
hidrógeno adipato	0,35%
hidrógeno malonato	0,35%

L-lactato	1,2%
hidrógeno fumarato	0,6%
hidrógeno succinato	<0,1%
bencenosulfonato	<0,2%
hidrógeno maleato	0,2%
salicilato	0,4%

Ejemplo 6: Determinación de la solubilidad en agua e intento de formar hidratos.

5 La solubilidad termodinámica de las sales hidrógeno adipato, hidrógeno malonato, L-lactato, hidrógeno fumarato, hidrógeno succinato, bencenosulfonato, hidrógeno maleato y salicilato se midió agitando una cantidad en exceso de las ocho sales de nalmefeno en agua pura en un recipiente sellado a una temperatura constante a temperatura ambiente ($23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$). Una vez alcanzado el equilibrio, se extrajo una muestra, el sólido se filtró o se centrifugó, y el filtrado o sobrenadante transparente se diluyó y se analizó por HPLC. Los experimentos con hidrógeno succinato y L-lactato condujeron a la disolución completa en la primera determinación. Estas soluciones se dejaron para evaporar el agua, lo que conduce a un aceite. Estos experimentos se repitieron posteriormente utilizando una mayor cantidad de sólido. Excepto para el L-lactato, todos los precipitados fueron los mismos que el compuesto inicial, así que no se formaron hidratos. El L-lactato condujo a un precipitado con una XRPD diferente que el compuesto inicial y TGA mostró una pérdida de peso del 4,0% hasta $135\text{ }^{\circ}\text{C}$ que corresponde a un monohidrato.

La solubilidad en agua de las sales de nalmefeno se presenta en la Tabla 4. Todas las solubilidades se normalizan a la solubilidad relativa de la base libre nalmefeno.

15 *Tabla 4: Solubilidad en agua de sales de nalmefeno a $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}$.*

sal	pH	Solubilidad (mg base/mL)
hidrógeno adipato	4,72	65
hidrógeno malonato	4,08	130
L-lactato	5,64	439
hidrógeno fumarato	3,49	27
hidrógeno succinato	4,61	424
bencenosulfonato	3,12	28
hidrógeno maleato	5,93	29
salicilato	7,14	3,0

Ejemplo 7: Determinación de la solubilidad en disolventes orgánicos e intento de formar solvatos.

20 La solubilidad de las sales hidrógeno adipato, hidrógeno malonato, L-lactato, hidrógeno fumarato, hidrógeno succinato, benceno sulfonato, hidrógeno maleato y salicilato se determinó en los siguientes disolventes orgánicos: EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol. Las suspensiones se calentaron con el fin de obtener una disolución completa y luego se enfriaron a temperatura ambiente y se dejaron alcanzar el equilibrio. El sobrenadante claro se diluyó y se analizó mediante HPLC. Todos los precipitados fueron analizados por XRPD. Excepto el hidrógeno malonato en MeOH, el bencenosulfonato en EtOH y THF, el hidrógeno fumarato y el hidrógeno succinato en 2,2,2-trifluoroetanol y salicilato en IPA, todos los precipitados tenían la misma forma cristalina que el material inicial, así que no se formaron solvatos.

A título comparativo, se investigó también la formación de solvatos en el hidrocloreto de nalmefeno. Se demostró que la sal hidrocloreto formaba solvato a partir de todos los disolventes orgánicos (EtOH, MeOH, IPA, EtOAc, acetona, ACN, THF, MIBK, tolueno y 2,2,2-trifluoroetanol). Las solubilidades de las sales de nalmefeno en disolventes orgánicos se presentan en la Tabla 5. Todas las solubilidades se normalizan a la solubilidad relativa de la base libre nalmefeno.

30 *Tabla 5: Solubilidad de sales de nalmefeno en disolventes orgánicos a $23\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2$ (mg base/mL).*

Sal	EtOH	MeOH	IPA	EtOAc	acetona	ACN
hidrógeno adipato	27	143	8,3	2,1	6,0	1,85
hidrógeno malonato	26	167*	11	0,7	2,7	10
L-lactato	143	299	31	5,3	11,9	9,2
hidrógeno fumarato	16	73	2,5	3,6	0,67	0,22
hidrógeno succinato	51	237	11	1,6	6,84	4,7
benceno sulfonato	13*	152	3,1	0,14	2,5	26
hidrógeno maleato	48	121	3,4	0,55	3,7	12
salicilato	19	91	0,5*	2,0	9,7	8,2

Tabla 5 cont.

Sal	THF	MIBK	tolueno	2,2,2-trifluoro-EtOH
hidrógeno adipato	65	2,6	0,21	236
hidrógeno malonato	4,9	0,73	0,13	325
L-lactato	44,5	5,2	0,43	>370
hidrógeno fumarato	6,6	0,1	0,01	24*
hidrógeno succinato	29	1,6	0,13	154*
benceno sulfonato	0,35	0,19	n.a.	314
hidrógeno maleato	2,1	0,64	n.a.	248
salicilato	35	2,9	n.a.	120

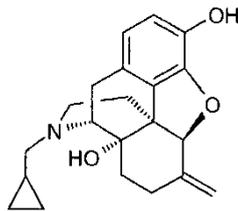
* precipitado como solvato

n. a.: no disponible; n. d.: no detectado

5 El análisis por HPLC de las muestras de solubilidad de acuerdo con los Ejemplos 6 y 7 se realizó en una columna XBridge C-18 usando tampón fosfato 25 mM pH 6,0/MeOH 50/50 como fase móvil y detección por UV a 230 nm.

REIVINDICACIONES

1. Una sal del compuesto de fórmula [I]



[I]

- 5 la cual sal se selecciona entre la sal hidrógeno adipato, la sal hidrógeno malonato, la sal hidrógeno fumarato, la sal hidrógeno succinato, la sal benceno sulfonato, la sal hidrógeno maleato y la sal salicilato del compuesto de fórmula [I].
2. La sal según la reivindicación 1, la cual sal es la sal hidrógeno adipato del compuesto de fórmula [I].
3. La sal según la reivindicación 1, la cual sal es la sal hidrógeno malonato del compuesto de fórmula [I].
4. La sal según la reivindicación 1, la cual sal es la sal hidrógeno fumarato del compuesto de fórmula [I].
- 10 5. La sal según la reivindicación 1, la cual sal es la sal hidrógeno succinato del compuesto de fórmula [I].
6. La sal según la reivindicación 1, la cual sal es la sal benceno sulfonato del compuesto de fórmula [I].
7. La sal según la reivindicación 1, la cual sal es la sal hidrógeno maleato del compuesto de fórmula [I].
8. La sal según la reivindicación 1, la cual sal es la sal salicilato del compuesto de fórmula [I].
9. Una composición farmacéutica que comprende una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 15 10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque dicha composición se elabora mediante un proceso que comprende uno o más de los pasos del proceso seleccionados entre granulación húmeda, procesamiento en lecho fluido, secado a temperatura elevada tal como a una temperatura superior a la temperatura ambiente, secado por pulverización de base acuosa, recubrimiento con base acuosa de gránulos, pelets o comprimidos, molienda a temperatura elevada.
- 20 11. Una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en terapia.
12. Una sal según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 9-10 para uso en la reducción del consumo de alcohol en un paciente con dependencia del alcohol.

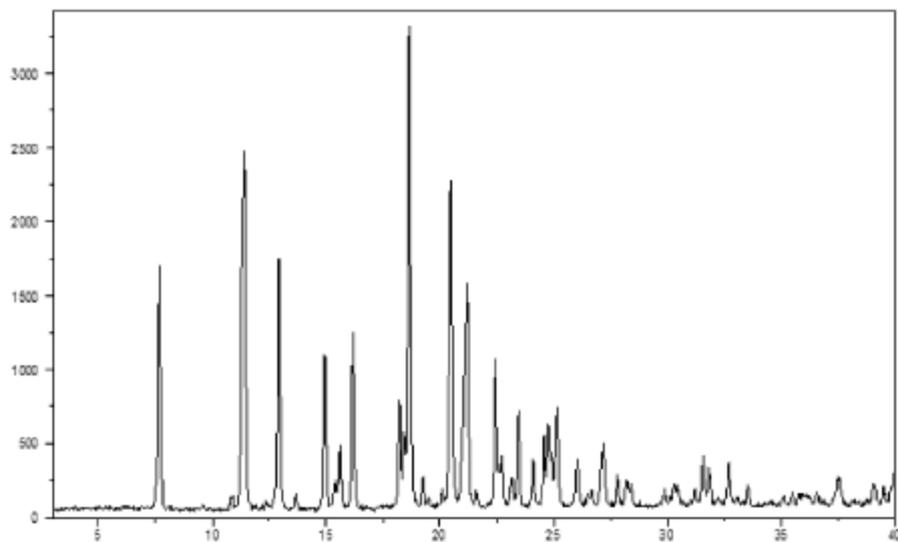


Fig. 1

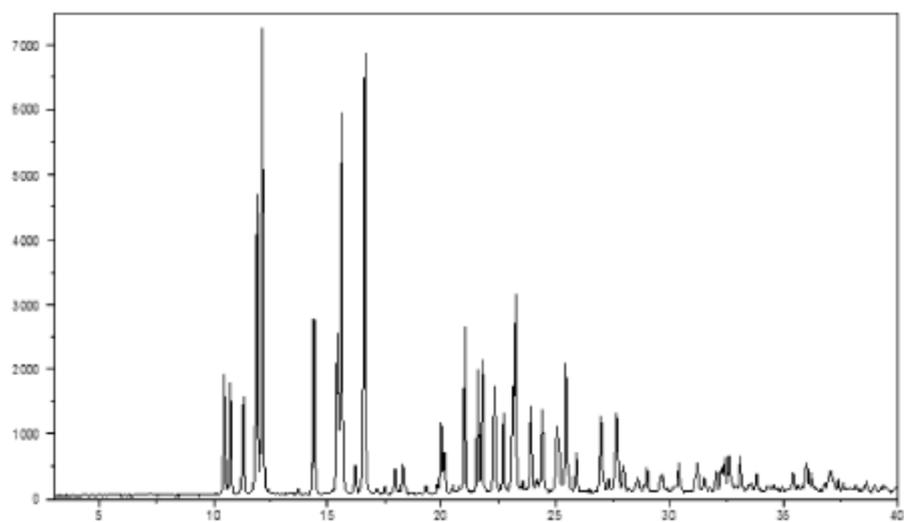


Fig. 2

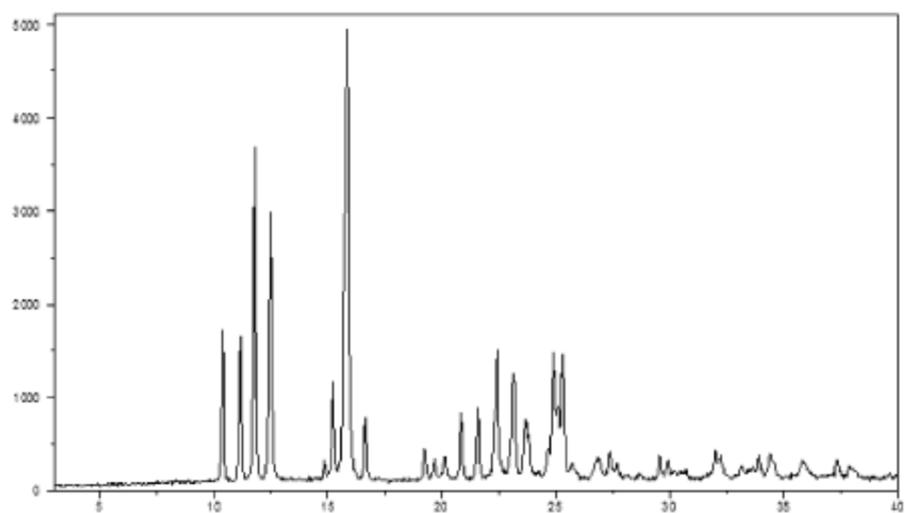


Fig. 3

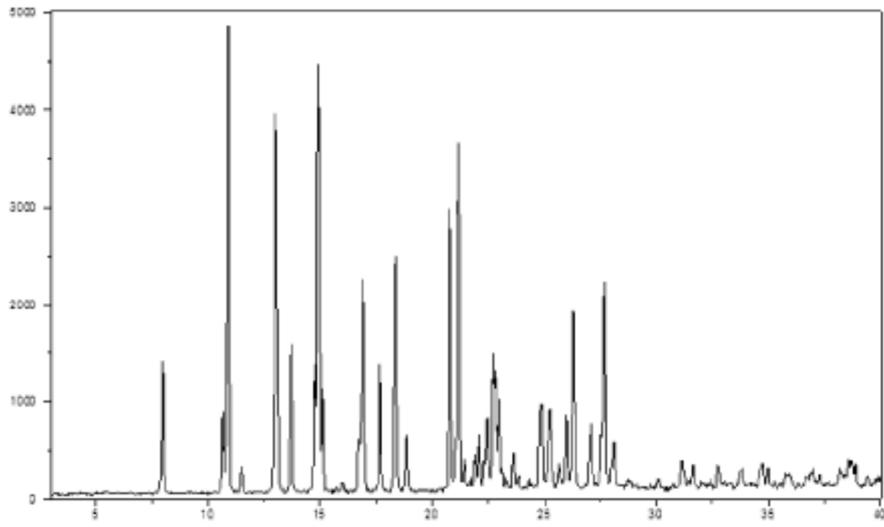


Fig. 4

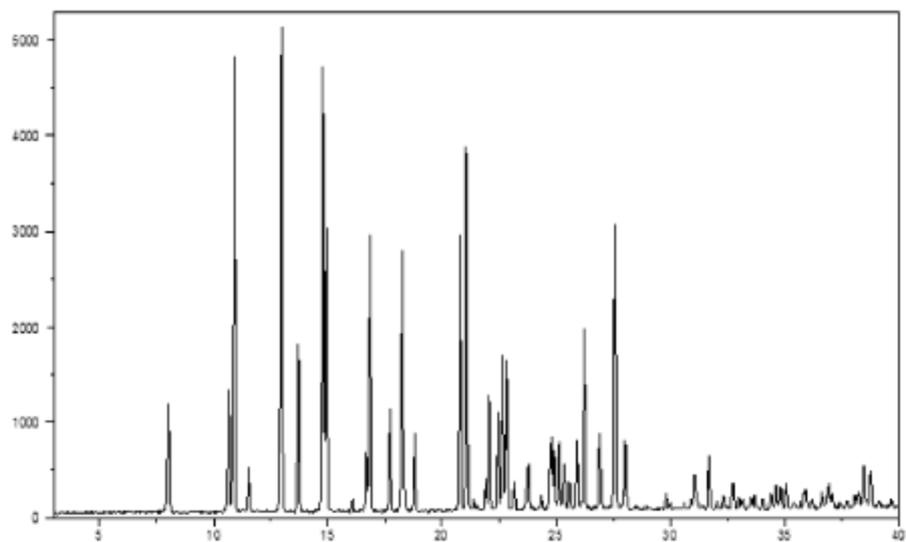


Fig. 5

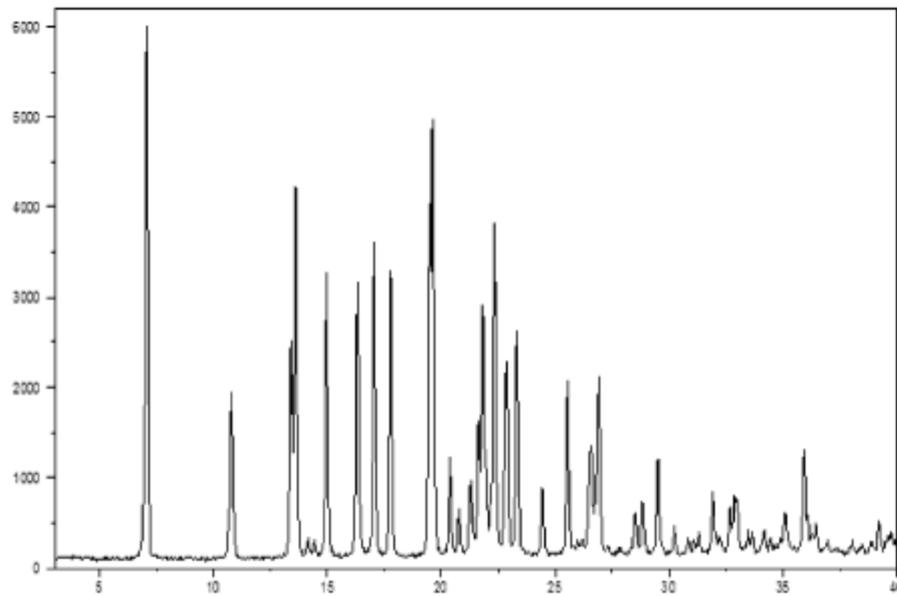


Fig. 6

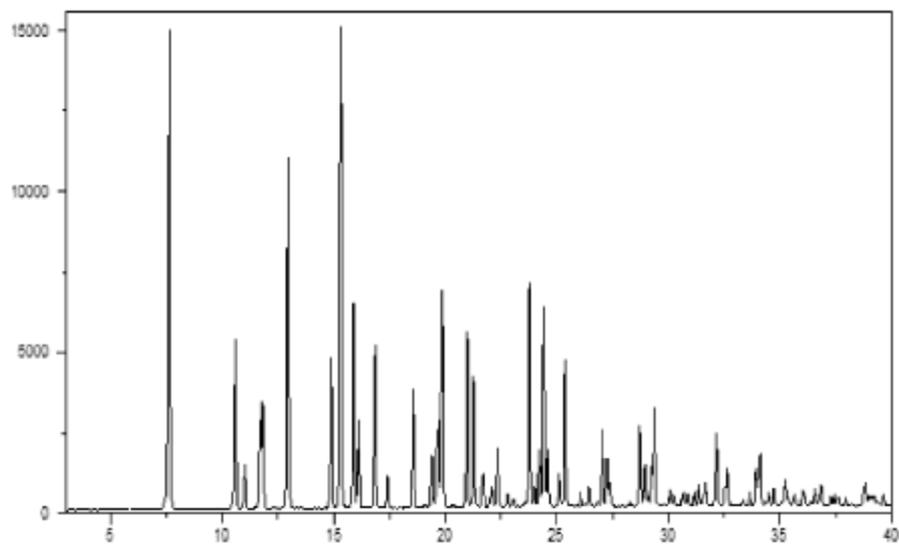


Fig. 7

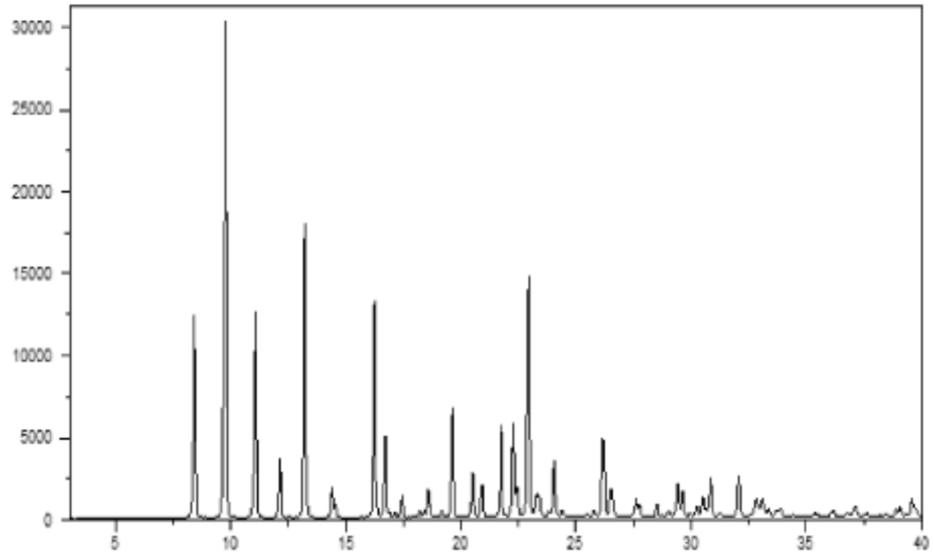


Fig. 8

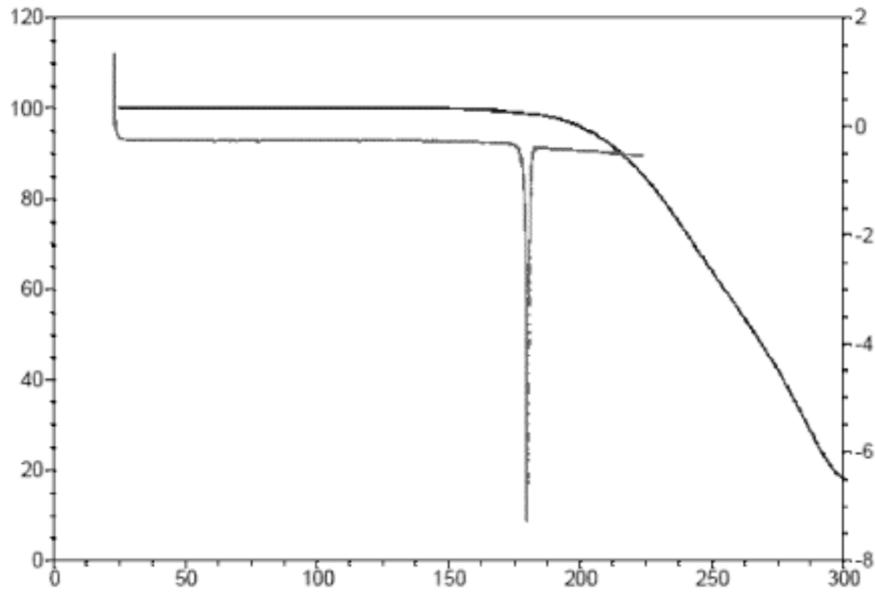


Fig. 9

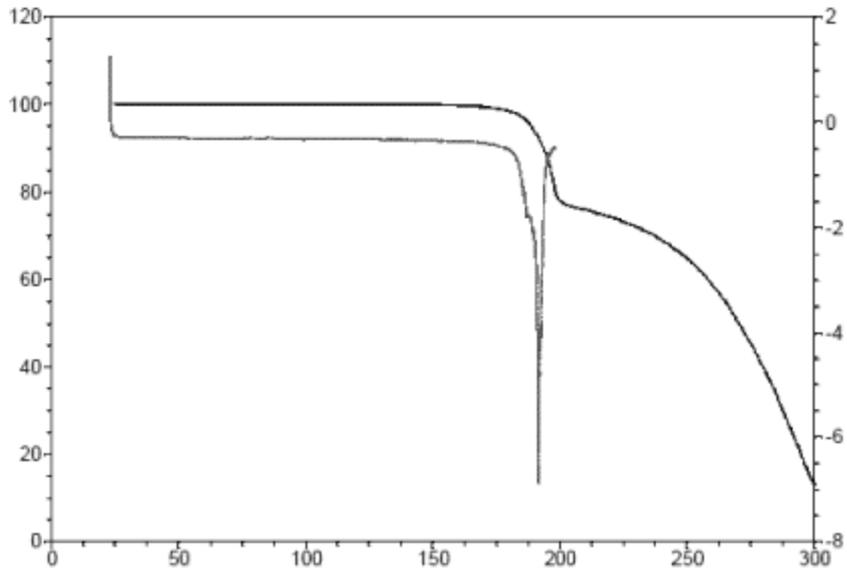


Fig. 10

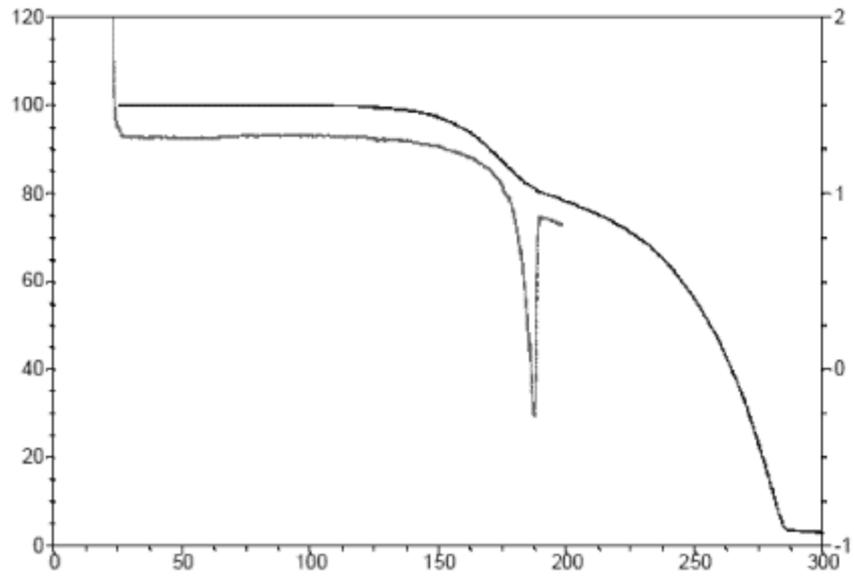


Fig. 11

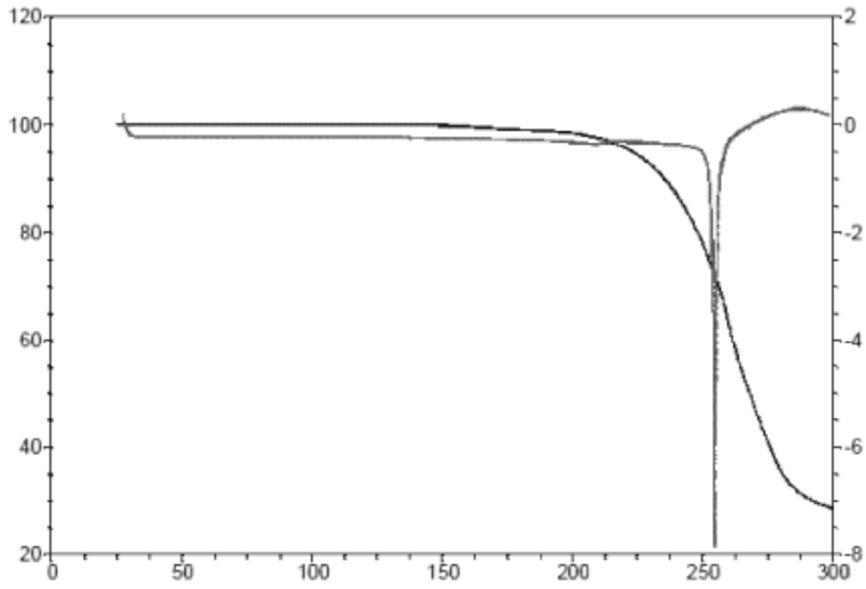


Fig. 12

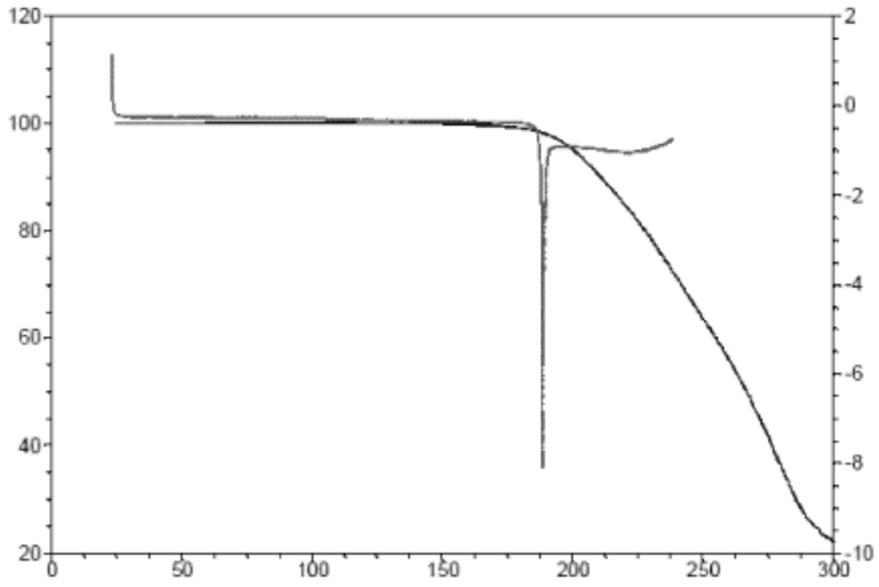


Fig. 13

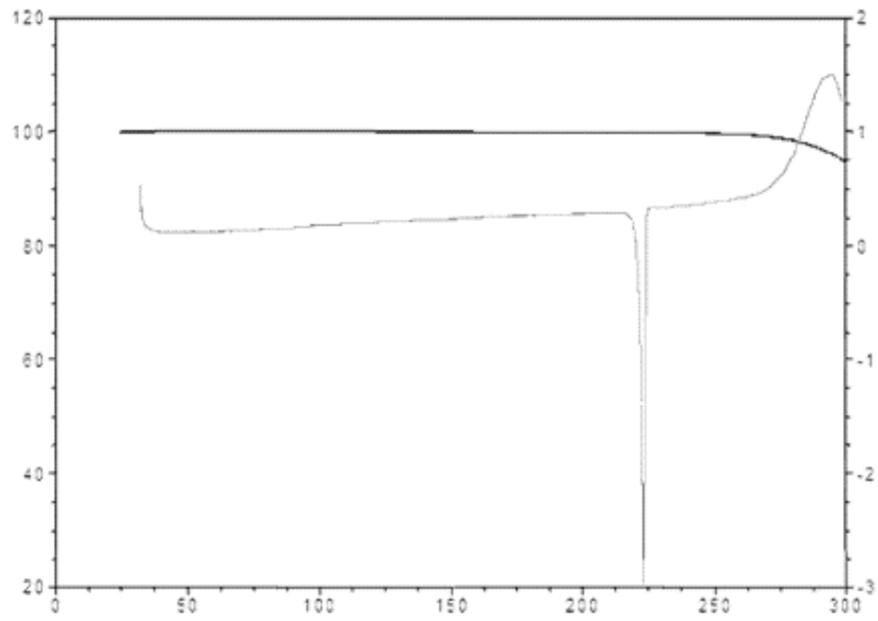


Fig. 14

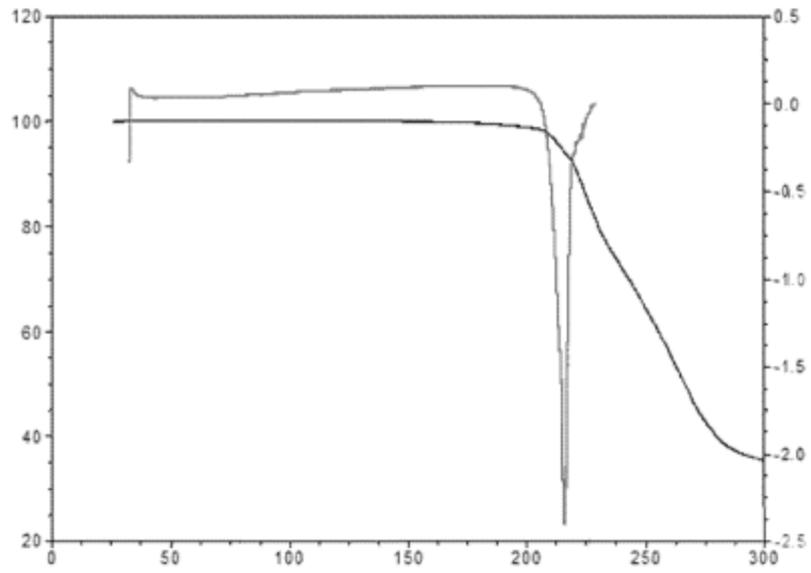


Fig. 15

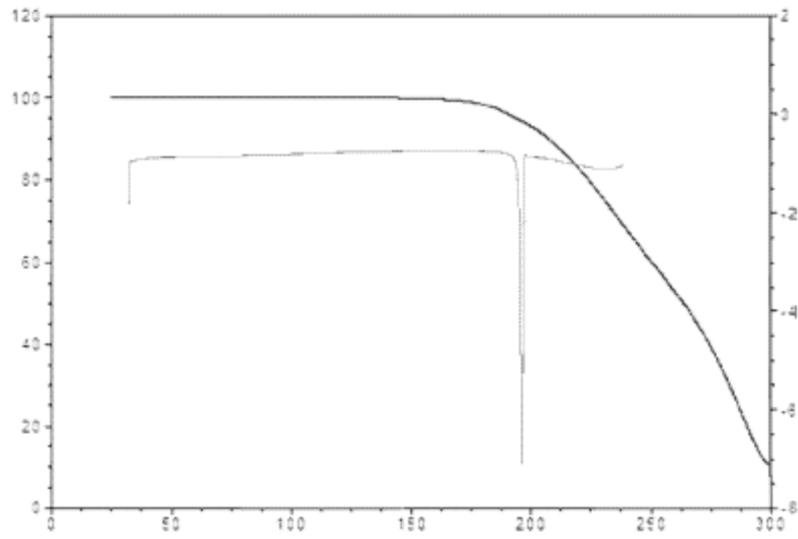


Fig. 16

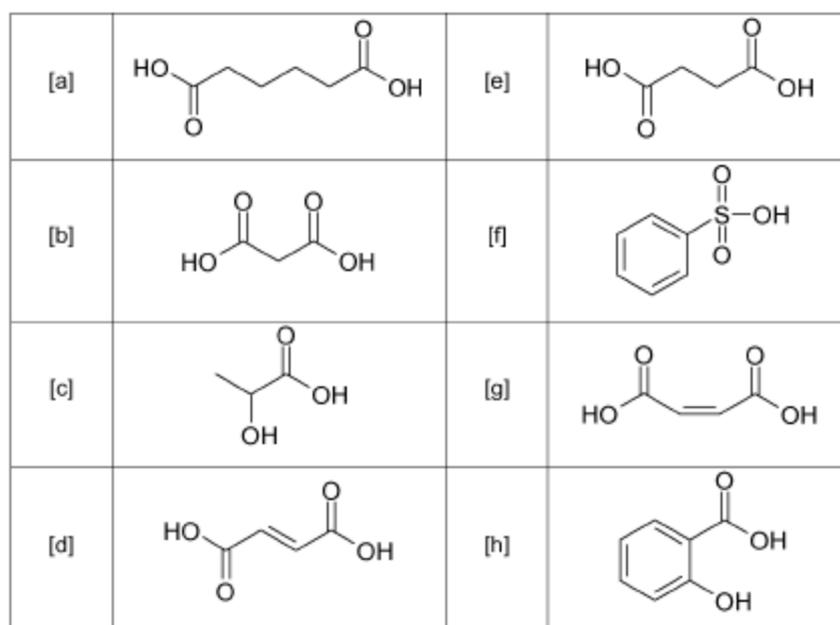


Fig. 17