



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106752** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)
C07D 489/00

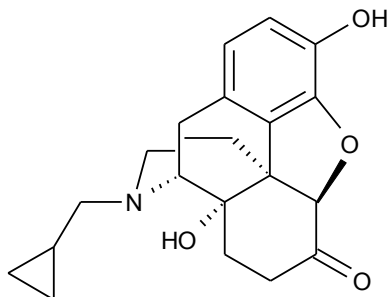
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2011 14599	(72) Винахідник(и):	Де Фавері Карла (ІТ), Касарін Мауро (ІТ), Брусеґан Мікеле (ІТ)
(22) Дата подання заявки:	21.05.2010	(73) Власник(и):	Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.10.2014	(74) Представник:	Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	РА 200900650	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 4751307 (A), 14.06.1988 US 4535157 (A), 13.08.1985 EP 0039066 (A2), 04.11.1981 EP 0352025 (A2), 24.01.1990 DAVID F. AYCOCK: "Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions" ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 11, no. 1, 6 December 2006, pages 156-159 HAHN ELLIOT F. ET AL.: "Narcotic antagonists. 4. Carbon-6 derivatives of N- substituted noroxymorphones as narcotic antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, vol. 18, no. 3, 1 January 1975, pages 259-262
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	25.05.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	DK		
(41) Публікація відомостей про заявку:	27.02.2012, Бюл.№ 4		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.10.2014, Бюл.№ 19		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/DK2010/050110, 21.05.2010		

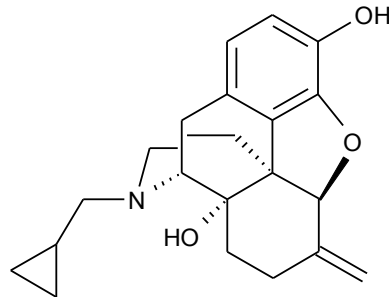
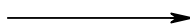
(54) ОДЕРЖАННЯ НАЛМЕФЕНУ ГІДРОХЛОРИДУ З НАЛТРЕКСОНУ

(57) Реферат:

Спосіб одержання гідрохлориду налмефену з налтрексону, де спосіб особливо добре придатний для великомасштабного промислового виробництва і, як встановлено, ефективно забезпечує високий вихід і надає дуже чистий налмефен у вигляді гідрохлоридної солі.



Налтрексон



Налмефен

UA 106752 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до вдосконаленого способу одержання налмефену гідрохлориду [17-(циклопропілметил)-4,5-альфа-епокси-6-метиленморфінан-3,14-діолу гідрохлориду] з налтрексону [17-(циклопропілметил)-4,5-альфа-епокси-3,14-дигідрокси-морфінан-6-ону] за реакцією Віттіга. Спосіб, розкритий в цій заявці, добре пристосований, зокрема, для великомасштабного промислового використання, і, як встановлено, ефективно забезпечує високий вихід і дає дуже чистий налмефен у вигляді гідрохлоридної солі.

Попередній рівень техніки

Налмефен є відомим антагоністом опіоїдних рецепторів, який може інгібувати фармакологічні ефекти як опіоїдних агоністів, що вводяться, так і ендогенних агоністів, що є похідними опіоїдної системи. Клінічна застосовність налмефену як антагоніста пояснюється його здатністю швидко (і селективно) усувати ефекти вказаних опіоїдних агоністів, включаючи часто спостережуване пригнічення центральної нервової системи і дихальної системи.

Налмефен спочатку був розроблений у вигляді гідрохлоридної солі для застосування при знятті алкогольної залежності, при цьому він показав гарний ефект в дозах 10-40 мг, що приймаються, коли пацієнт відчуває тягу до алкоголю (Karhuvaara et al., Alcohol. Clin. Exp. Res., (2007), Vol.31 № 7, pp.1179-1187). Крім того, також досліджували можливість застосування налмефену для лікування інших залежностей, таких як патологічна пристрасть до азартних ігор і пристрасть до покупок або шопінгу. При випробуванні даного лікарського засобу в таких експериментальних програмах налмефен використовували, наприклад, у формі розчину для ін'єкцій (Revex™).

Налмефен є опіатним похідним, вельми схожим за структурою з опіатним антагоністом налтрексоном. Переваги налмефену в порівнянні з налтрексоном включають триваліший період напіввиведення, вищу біодоступність при пероральному вживанні і відсутність спостережуваної дозозалежної гепатотоксичності.

Налмефен структурно відрізняється від налтрексону тим, що кетонна група в 6 положенні налтрексону замінена метиленовою (CH_2) групою, що значно підвищує афінність зв'язування з μ -опіоїдним рецептором. Налмефен також має високу афінність до інших опіоїдних рецепторів (κ і δ рецепторів) і відомий як "універсальний антагоніст", завдяки своїй здатності блокувати всі три типи рецепторів.

Налмефен може бути одержаний з налтрексону за реакцією Віттіга. Реакція Віттіга є відомим з рівня техніки способом синтетичного одержання олефінів (Georg Wittig, Ulrich Schöllkopf (1954). "Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien I". Chemische Berichte 87: 1318) і широко використовувалася в органічному синтезі.

Методику реакції Віттіга можна розділити на дві стадії. У першій стадії отримують ілід фосфору, обробляючи відповідну сіль фосфонію основою. У другій стадії ілід взаємодіє з основою, що містить карбонільну групу, з одержанням необхідного алкену.

Одержання налмефену за реакцією Віттіга було раніше описане Ханом і Фішманом (Hahn and Fishman, J. Med. Chem. 1975, 18, 259-262). У їх способі налтрексон реагує з ілідом метилентрифенілфосфорану, який отримують при обробці метилтрифенілфосфонійброміду гідридом натрію (NaH) в ДМСО. Відповідно до даної методики при одержанні налмефену використовується приблизно 60-ти еквівалентний надлишок іліду.

Для цілей промислового застосування, спосіб, розкритий Ханом і Фішманом, має недолік, пов'язаний з використанням великого надлишку іліду, при цьому дуже велику кількість фосфоровмісних побічних продуктів потрібно видалити перед одержанням налмефену в чистій формі. Крім того, NaH, використовуваний для одержання іліду, складний при застосуванні в промисловому масштабі, оскільки це край вогнебезпечна сполука. Використання NaH в ДМСО, як також відомо кваліфікованому фахівцеві, приводить до протікання небажаних неконтрольованих реакцій. Методика реакції Віттіга, описана Ханом і Фішманом, дає налмефен у формі вільної основи. Вільну основу остаточно виділяють за допомогою хроматографії, що може не бути ідеальним для промислового застосування.

У US 4535157 також описано одержання налмефену з використанням реакції Віттіга. У способі, розкритому у вказаному патенті, одержання іліду метилентрифенілфосфорану проводять при використанні тетрагідрофурану (ТГФ) як розчинника і трет-бутилату калію (KO-t-Bu) як основи. Приблизно 3 еквіваленти іліду використовуються в описаній методиці.

Хоча методика, розкрита в US 4535157, дозволяє уникнути використання NaH і великої кількості іліду, цей спосіб все ж таки має деякі недоліки, які обмежують його застосовність в промисловому масштабі. Зокрема, застосування ТГФ як розчинника в реакції Віттіга не вигідно із-за змішуваності ТГФ з водою. В ході обробки водою велика частина кінцевого продукту (налмефену) може бути втрачена у водних фазах, якщо не виконати багатократні повторні

екстракції з використанням розчинника, який не змішується з водою.

Крім того, в способі, описаному в US 4535157, проводять численні стадії очищення для видалення фосфіноксидних побічних продуктів, що виникають в реакції Віттіга. Вказані стадії очищення вимагають величезних кількостей розчинників, що є неекономічним і потребує великих витрат праці у разі проведення реакції в промисловому масштабі. Як і у разі методики реакції Віттіга, описаної Ханом і Фішманом (див. вище), методика реакції Віттіга, розкрита в US 4535157, також приводить до одержання налмефену у формі вільної основи, внаслідок чого потрібна додаткова стадія для одержання кінцевої фармацевтичної форми у вигляді солі, тобто гідрохлориду, з виділеного налмефену у формі основи.

У патенті US 4751307 також описано одержання налмефену за допомогою реакції Віттіга. Розкритий спосіб, в якому синтез проводять з використанням анізолу (метоксибензолу) як розчинника і KO-t-Bu як основи. У даній реакції використовували приблизно 4 еквіваленти іліду метилентрифенілфосфорану. Продукт виділяли екстракцією за допомогою води при кислотному рН, а потім осаджали при основному рН, з одержанням налмефену у формі основи.

Не дивлячись на те, що методика виділення налмефену у формі вільної основи є спрощеною, вона все ще має деякі недоліки. Автори цього винаходу повторили спосіб, розкритий в US 4751307, і виявили, що видалення побічних фосфіноксидних продуктів не було ефективним. Вказані домішки випадають в осад одночасно з налмефеном при підвищенні рН, що приводить до одержання продукту, забрудненого побічними сполуками фосфору і такого, що має, як наслідок, низьку хімічну чистоту, як показано в прикладі 2 цього опису винаходу.

Таким чином, в даній галузі техніки існує потреба в поліпшенні способу одержання налмефену за реакцією Віттіга. Зокрема, існує потреба в способі, який може бути з легкістю застосований у великомасштабному промисловому виробництві і в якому в реакції Віттіга не потрібно застосовувати розчинники, що змішуються з водою, такі як ТГФ, а також який забезпечує легке виділення налмефену в чистій формі, відповідній для її перетворення на кінцеву фармацевтичну форму у вигляді солі.

Автори цього винаходу виконали вказане завдання, розробивши вдосконалений спосіб одержання налмефену, який може застосовуватися в промисловому масштабі і приводить до дуже чистого налмефену у вигляді гідрохлоридної солі.

Суть винаходу

Цей винахід відноситься до способу одержання налмефену з налтрексону за реакцією Віттіга, в якому 2-метилтетрагідрофуран (МТГФ) використовується як при одержанні іліду фосфору, так і в подальшій реакції між ілідом і налтрексоном.

У іншому аспекті цей винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає налмефену гідрохлорид, одержаний за способом, описаним в цьому описі винаходу.

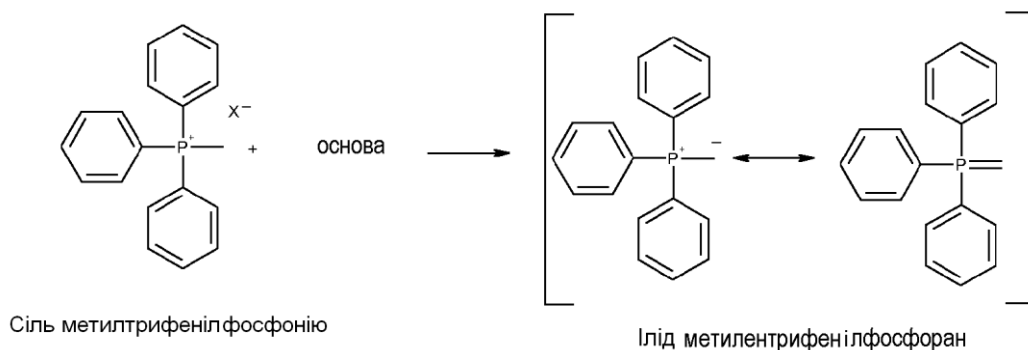
Докладний опис винаходу

Цей винахід відноситься до вдосконаленого способу одержання гідрохлориду 17-(циклопропілметил)-4,5-альфа-епокси-6-метилморфінан-3,14-діолу (налмефену гідрохлориду) з налтрексону [17-(циклопропілметил)-4,5-альфа-епокси-3,14-дигідроксиморфінан-6-ону].

Автори цього винаходу виявили, що використання 2-метилтетрагідрофурану (МТГФ) як розчинника приводить до високоефективного процесу Віттіга при одержанні налмефену. Фактично, використання МТГФ в реакції Віттіга не тільки приводить до ефективної реакції, але завдяки характерним властивостям МТГФ, це також спрощує виділення утвореного продукту. Повний процес і подальше виділення кінцевого продукту в необхідній фармацевтичній формі у вигляді солі і з необхідною чистотою можуть бути виконані за одностадійною методикою без виділення основи і одержання гідрохлоридної солі в подальшій і окремій стадії.

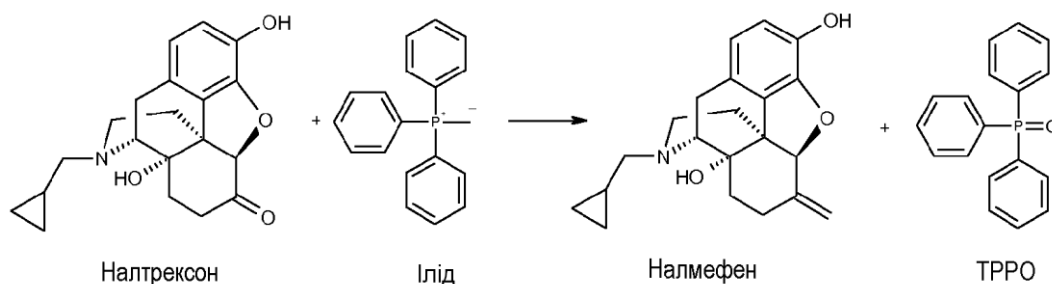
МТГФ є полярним, апротонним циклічним етерним розчинником з хорошими сольватуючими і розчинювальними властивостями, але на відміну, наприклад, від ТГФ, МТГФ тільки частково змішується з водою. Тобто, МТГФ перевершує такий розчинник, як ТГФ, оскільки його використання не вимагає додавання інших розчинників, таких як толуол, для забезпечення розділення фаз після реакції з метою виділення кінцевого продукту. Таким чином, при використанні МТГФ в ході водної обробки суміші реакції Віттіга втрата продукту у водних фазах досить обмежена або незначна, що робить, таким чином, багаторазну екстракцію водних фаз непотрібною.

У способі у відповідності з цим винаходом реакція Віттіга може бути проведена шляхом змішування солі метилтрифенілфосфонію з 2-метилтетрагідрофураном (МТГФ) і відповідною основою, з одержанням іліду метилентрифенілфосфорану:



Ілід, що утворили спочатку, потім піддають реакції *in situ* з налтрексоном, з одержанням налмефену і оксиду трифенілфосфіну (TPPO):

5



Таким чином, один варіант здійснення цього винаходу відноситься до способу одержання налмефену з використанням основних принципів реакції Віттіга, який включає наступні стадії:

10 а) одержання іліду фосфору, такого як метиленілід фосфору, такий як метилентрифенілфосфоран, шляхом змішування відповідної солі фосфонію, такої як сіль метилтрифенілфосфонію, з МТГФ і відповідною основою, і

б) додавання суміші, що включає налтрексон і МТГФ, до суміші, одержаної на стадії а), для одержання налмефену.

15 Передбачається, що стадії а) і б) можуть бути проведені одночасно в одній і тій же судині або стадії а) і б) можуть бути проведені послідовно.

У переважному варіанті здійснення сіллю фосфонію, використовуюваною на стадії а), є галогенід метилтрифенілфосфонію, такий як хлорид, бромід або йодид, і переважніше - метилтрифенілфосфонійбромід (МТРРВ (МТФФБ)).

20 Сіль фосфонію, переважно МТФФБ, зазвичай суспендують в МТГФ в надлишку по відношенню до налтрексону, що додається на стадії б). Типові діапазони молярних співвідношень солі метилтрифенілфосфонію відносно налтрексону складають від приблизно 1:1 до приблизно 4:1, переважніше приблизно 3:1.

25 Кількість МТГФ відносно солі метилтрифенілфосфонію, переважно МТФФБ, використовуюваної на стадії а), складає від приблизно (об./мас.) 1:1 до приблизно 4:1, переважно приблизно 2:1.

Сіль метилтрифенілфосфонію обробляють основою, переважно $KO-t-Bu$, отримуючи ілід, що є реагентом для стадії б). У переважному варіанті здійснення ця основа використовується в еквімолярній кількості відносно солі метилтрифенілфосфонію.

30 По відношенню до налтрексону, молярне відношення основи, використовуюваної на стадії а), складає від приблизно 1:1 до приблизно 4:1, переважно приблизно 3:1.

Кінцеву суміш, одержану на стадії а), відповідно перемішують протягом, щонайменше, 1 години, переважніше протягом приблизно двох годин.

35 На стадії б) налтрексон, у вигляді безводної твердої речовини або безводного розчину в МТГФ, додають до суміші, що включає ілід, одержаний в а).

У переважному варіанті здійснення безводний розчин налтрексону в МТГФ додають до попередньо утвореного іліду. Кількість (об./мас.) МТГФ відносно налтрексону може змінюватися в межах від приблизно 2:1 до приблизно 6:1, наприклад, від приблизно 3:1 до приблизно 5:1, або приблизно 4:1.

Суміш, одержану на стадії b), що включає налтрексон, потім відповідно перемішують протягом, щонайменше, 1 години, наприклад, від приблизно 2 до приблизно 16 годин, від приблизно 2 до приблизно 10 годин або від приблизно 2 до приблизно 5 годин, щоб повністю завершилося перетворення налтрексону в налмефен. Як правило, дане перетворення практично завершується в межах п'яти годин.

Повна реакція [тобто стадія a) і стадія b)] може бути проведена при температурі в діапазоні від приблизно 5 °C до приблизно 50 °C, наприклад, в діапазоні від 20 °C до 25 °C.

Виділення налмефену від побічних фосфіноксидних продуктів (таких як TPPO), що утворилися в ході реакції Віттіга і в процесі виділення продукту, необхідно виконати для одержання чистого налмефену. Спосіб цього винаходу, таким чином, також переважний тим, що він особливо пристосований для:

1) ефективного і селективного видалення побічних фосфіноксидних продуктів (TPPO і споріднених сполук); і

2) забезпечення виділення продукту безпосередньо із реакційної суміші і його перетворення на необхідну фармацевтичну форму у вигляді солі (тобто налмефену HCl) в одну стадію.

Таким чином, не існує ніякої необхідності проводити окрему стадію утворення солі (як це часто має місце у способах попереднього рівня техніки), що приводила б до втрати кінцевого продукту (налмефену HCl).

Крім того, виділення налмефену у формі гідрохлоридної солі замість вільної основи зручно з технологічної точки зору, оскільки гідрохлоридна сіль є необхідною фармацевтичною формою у вигляді солі. Також було встановлено, що хімічна чистота істотно підвищується при утворенні солі згідно способу цього винаходу. Фактично домішки залишаються селективно розчиненими в маточних розчинах, що дозволяє, таким чином, виділити продукт в дуже чистій формі.

Оскільки стадії реакції Віттіга і утворення солі в способі цього винаходу об'єднані, то вихід налмефену HCl з налтрексону є чудовим.

Винахід тому також відноситься до способу виділення налмефену, одержаного на стадії b) вище, який включає наступні стадії:

c) (i) змішування водного розчину, що включає хлорид амонію (NH_4Cl), з сумішшю, одержаною на стадії b), або

(ii) змішування кислоти або розчину, що містить кислоту, з сумішшю, одержаною на стадії b), або

(iii) змішування кетону з сумішшю, одержаною на стадії b), або

(iv) виконання комбінації вищезгаданих стадій (i), (ii) і (iii), та потім,

(v) необов'язково, розбавлення водою,

d) відділення органічної фази, одержаної на стадії c),

e) необов'язково, промивка суміші, одержаної на d), водою і відділення органічної фази,

f) упарювання у вакуумі органічної фази, одержаної на стадії d) або e), для видалення летких компонентів,

g) розчинення залишку, одержаного на стадії f), одним або декількома відповідними органічними розчинниками,

h) додавання хлористого водню (HCl) до суміші, одержаної на стадії g),

i) виділення одержаної твердої речовини,

j) необов'язково, ресуспендування твердої речовини, одержаної на стадії i), у одному або декількох відповідних розчинниках і виділення твердої речовини, і,

k) необов'язково, сушка кінцевої твердої речовини.

У одному варіанті здійснення стадії c), у реакційну суміш, одержану на стадії b), відповідно вливають розчин хлориду амонію (NH_4Cl), підтримуючи температуру нижче 30 °C. Звичайно, хлорид амонію використовується в еквімолярній кількості щодо основи, використовуваної на стадії a).

У одному додатковому варіанті здійснення стадії c), реакційну суміш, одержану на стадії (b), обробляють кислотою. Вказаною кислотою переважно є льодяна оцтова кислота або розчин льодяної оцтової кислоти в МТГФ. У одному варіанті здійснення вказаною кислотою є льодяна оцтова кислота. У іншому варіанті здійснення вказаною кислотою є льодяна оцтова кислота в МТГФ.

У ще одному варіанті здійснення стадії c), реакційну суміш, одержану на стадії (b), обробляють кетоном. Вказаним кетоном переважно є ацетон.

У іншому варіанті здійснення реакційну суміш, одержану на стадії (b), обробляють, проводячи комбінацію стадій c) (i), c) (ii) і c) (iii).

Суміш необов'язково можуть додатково розбавляти водою для повного розчинення солей (стадія c) (v)). Одержана в результаті суміш при цьому містить дві фази, органічну і водну фази,

які можуть бути розділені (стадія d). Виділена органічна фаза потім може бути необов'язково промита водою і відокремлена (стадія e).

Відокремлена органічна фаза (стадія d або e) містить налмефен і може бути сконцентрована у вакуумі з одержанням залишку (стадія f).

5 Кінцевий залишок, одержаний на стадії f), може бути розчинений у відповідному органічному розчиннику (стадія g). Відповідним розчинником є такий розчинник, в якому оксид трифенілфосфіну і схожі фосфіноксиди можуть зберігатися в розчині і який дозволяє отримувати гідрохлоридну сіль налмефену, а також здійснювати її осадження. Відповідні розчинники включають галогеновані вуглеводні, спирти, етери, кетони, естери і ароматичні вуглеводні. Переважними розчинниками є ацетон, етилацетат, МТГФ, 2-пропанол, толуол або дихлорметан або їх комбінація. Переважно використовується дихлорметан.

10 Потім органічний розчин обробляють хлористим воднем (HCl) для осадження налмефену у вигляді гідрохлоридної солі (стадія h). Кислота може бути додана у вигляді газу або у вигляді концентрованого водного розчину хлористоводневої кислоти. При використанні хлористоводневої кислоти концентрація HCl зазвичай складає від приблизно 30 до приблизно 37 % у воді, переважніше приблизно 37 % у воді.

Утворення гідрохлоридної солі проводять при температурі в діапазоні від приблизно 0 до приблизно 40 °C, переважно при 20-30 °C, при інтенсивному перемішуванні.

20 Продукт викристалізовується в ході додавання кислоти. Фосфіноксиди можуть бути включені в кристалічний продукт, а тому переважно підтримувати суспензію при перемішуванні протягом, щонайменше, 1 години, наприклад, в межах від приблизно 1 години до приблизно 5 годин або в межах від приблизно 1 години до приблизно 3 годин.

25 Тверда речовина, що утворилася в результаті, потім може бути виділена, наприклад, за допомогою фільтрування і промивки продукту (стадія i) відповідними розчинниками, такими як галогеновані вуглеводні, спирти, етери, кетони, естери або ароматичні вуглеводні. Переважними розчинниками є ацетон, етилацетат, МТГФ, 2-пропанол, толуол або дихлорметан або їх комбінація. Переважно використовується дихлорметан.

30 При необхідності продукт може бути ресуспендовано (стадія j) у відповідному розчиннику, вибраному з розчинників, перелічених вище, для додаткового видалення побічних фосфіноксидних продуктів, після чого налмефену гідрохлорид може бути відокремлений при фільтруванні і промитий відповідними розчинниками, як вказано вище. Переважним розчинником для вказаної останньої стадії є дихлорметан. Нарешті, продукт може бути висушений, наприклад, у вакуумі.

35 Налмефену HCl, одержаний згідно способу цього винаходу, може бути перетворений на форму, більш відповідну для фармацевтичної композиції, таку як дигідрат. Налмефену HCl, одержаний у вищеописаному процесі Віттіга, може бути перетворений на дигідрат налмефену HCl при перекристалізації з водного розчину, як описано в Прикладі 5 цього опису винаходу.

Наступний аспект цього винаходу, таким чином, відноситься до способу одержання дигідрату налмефену HCl, який може включати наступні стадії:

40 (1) змішування налмефену гідрохлориду, одержаного на стадії i, j або k, як описано вище, і води,

(2) нагрівання суміші для одержання по суті гомогенного розчину,

(3) необов'язково, видалення летких компонентів з розчину, одержаного на стадії (2),

45 (4) охолодження розчину, одержаного на стадії (2) або (3), і потім введення в розчин кристалів налмефену HCl як затравки, і

(5) виділення твердої речовини, що утворюється в результаті цього.

У цьому винаході термін "по суті гомогенний розчин" призначений для позначення рідкої суміші, що не містить видимого нерозчиненого матеріалу.

50 Кількість водного розчину, такого як вода, яка використовується на стадії 1), може змінюватися в межах від приблизно 0,9 мл до приблизно 4 мл води на грам налмефену гідрохлориду, наприклад, від приблизно 1 мл до приблизно 2 мл води на грам налмефену гідрохлориду, або приблизно 1,5 мл води на грам налмефену гідрохлориду.

55 Суспензія може бути нагріта до одержання по суті гомогенного розчину. Нагрівання на стадії 2) може бути виконано для одержання температури від приблизно 50 °C до приблизно 100 °C, наприклад, від приблизно 50 °C до приблизно 90 °C або від приблизно 70 °C до приблизно 85 °C.

Потім частковий вакуум може бути застосований з метою видалення слідів летких органічних компонентів, у разі їх присутності, на стадії 3).

60 Розчин, одержаний на стадії 2) або на стадії 3), необов'язково може бути профільтрований (наприклад, через фільтруючий картридж 0,65 мкм) для видалення сторонніх домішок перед

переходом до стадії 4).

На стадії 4) розчин може бути охолоджений до температури в діапазоні від 40 °C до 60 °C, наприклад, від 40 °C до приблизно 50 °C, і в нього вноситься затравка налмефену HCl. Переважно як матеріал затравки використовується дигідрат налмефену HCl.

5 У цьому винаході термін "внесення затравки" призначений для позначення додавання невеликої кількості кристалічної речовини з метою ініціації осадження продукту.

Кількість кристалів затравки, що додаються на стадії 4), може складати від приблизно 1/2000 (мас./мас.) затравочного кристала налмефену HCl/налмефену HCl, доданого на стадії 1), наприклад, від приблизно 1/1000 (мас./мас.) затравочного кристала або 1/200 затравочного кристала налмефену HCl/налмефену HCl, доданого на стадії 1).

10 Швидке охолодження і інтенсивне перемішування запобігають подальшому зростанню кристалів, що вже сформувалися, і сприяють одержанню продукту з добре визначеним, вузьким діапазоном розмірів і відносно малим розміром частинок. Охолодження від температури внесення затравки до температури виділення може бути виконане протягом декількох годин, переважно протягом 1 години. Суміш з внесеною затравкою, одержана на стадії 4), таким чином, може бути відповідно піддана процедурі швидкого охолодження, яка включає наступні стадії:

(4") додаткове охолодження суміші до температури приблизно 0-5 °C протягом періоду часу тривалістю приблизно 45 хвилин або більше, і

20 (4") витримання одержаної суміші при температурі приблизно 0-5 °C протягом приблизно 45 хвилин або більше,

перед виділенням твердої речовини, що утворилася, згідно стадії 5).

Тверда речовина, що утворилася на стадії 5), може бути виділена при температурі в діапазоні приблизно 0-20 °C, переважніше в діапазоні 0-5 °C, щоб мінімізувати розчинність продукту у воді і підвищити вихід. Тверда речовина може бути виділена шляхом фільтрації і промита відповідним розчинником. Відповідні розчинники для промивки включають воду, суміші водних і органічних розчинників, а також чисті органічні розчинники. Переважно використовується вода, а в іншому варіанті здійснення переважно використовувати заздалегідь охолоджену воду. У разі використання органічних розчинників, переважно використовуються розчинники класу 2 або 3, конкретніше ацетон.

30 Продукт переважно може бути висушений у вакуумі при температурі нижче 40 °C, переважніше при температурі в діапазоні 25-35 °C.

Одержаний продукт, як правило, є, щонайменше, на 98 % хімічно чистим, наприклад, щонайменше, на 99 % хімічно чистим або, щонайменше, на 99,5 % хімічно чистим. Термін "хімічно чистий" в даному контексті має своє стандартне значення в рівні техніки, при цьому хімічна чистота може бути визначена, наприклад, методом ВЕРХ.

Цей винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає налмефену гідрохлорид, одержаний за цим способом. Фармацевтична композиція може додатково включати, щонайменше, один фармацевтично прийнятний ексципієнт, носій і/або розріджувач, і може знаходитися в твердій лікарській формі, такій як пігулка, для перорального введення.

40 Методи приготування твердих фармацевтичних препаратів відомі з рівня техніки. Див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Тверді препарати, такі як пігулки, можуть бути приготовані шляхом змішування активних компонентів із звичайним носієм, таким як ад'ювант і/або розріджувач, з подальшим пресуванням суміші в таблетувальній машині. Необмежувальні приклади ад'ювантів і/або розріджувачів включають: кукурудзяний крохмаль, лактозу, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камедь і тому подібне. Будь-який інший відповідний ад'ювант або добавки, такі як барвники, ароматизатори і консерванти, також можуть використовуватися за умови, що вони сумісні з активними компонентами. Фармацевтичні композиції винаходу, таким чином, зазвичай включають ефективну кількість налмефену HCl і один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв.

Налмефену HCl, одержаний у відповідності з цим винаходом, можна вводити будь-яким відповідним способом, наприклад, перорально або парентерально, при цьому він може бути представлений в будь-якій відповідній формі для такого введення, наприклад, у формі пігулок, капсул, порошків, сиропів або розчинів, або дисперсій для ін'єкції. У одному варіанті здійснення фармацевтична композиція включає налмефен в терапевтично ефективній кількості. Термін "терапевтично ефективна кількість" відноситься до такої кількості/дозу сполуки або фармацевтичної композиції, що є достатньою, щоб викликати ефективну реакцію (тобто біологічну або медичну відповідь тканини, системи, тварини або людини, яка потрібна досліднику, ветеринару, медичному працівнику або іншому лікарю) при введенні пацієнтові.

"Терапевтично ефективна кількість" змінюється в залежності, серед іншого, від хвороби і її тяжкості, а також від віку, маси, фізичного стану і сприйнятливості пацієнта, що проходить лікування. Крім того, "терапевтично ефективна кількість" може змінюватися, якщо сполука винаходу скомбінована з однією або декількома сполуками. У такому разі кількість даної

5 сполуки могла б бути нижчою, такою як субефективна кількість.

Переважно, кількість налмефену HCl у фармацевтичній композиції в одиничній лікарській формі є кількістю від приблизно 10 мг до приблизно 100 мг, такою як від приблизно 10 мг до приблизно 60 мг, наприклад, від приблизно 10 мг до приблизно 40 мг, або приблизно 20 мг.

10 Зокрема передбачається, що фармацевтична композиція цього винаходу може застосовуватися для лікування алкогольної залежності. У іншому варіанті здійснення композиція, яка включає налмефену HCl, одержаний за цим способом, може застосовуватися для виготовлення лікарського засобу для лікування алкогольної залежності.

15 У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до способу лікування алкогольної залежності, який включає введення терапевтично ефективної кількості налмефену HCl, одержаного за цим способом, або фармацевтичної композиції, що містить його, пацієнтові, що потребує цього.

Термін "алкогольна залежність" є загальновідомим терміном для кваліфікованого фахівця. У переробленій 4-й редакції Діагностичного і статистичного керівництва щодо психічних розладів (DSM-IVTR) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000) термін "алкогольна залежність" визначається як

20 присутність трьох або більше з семи сфер порушення життя, пов'язаних з алкоголем за той же 12-місячний період. Вказані порушення включають нечутливість (толерантність), свідомість наявності синдрому відміни при припиненні або зменшенні споживання алкоголю, потенційне порушення виконання повсякденних дій, пов'язане з витратою великої кількості часу при

25 споживанні алкоголю, а також повернення до споживання, не дивлячись на ознаки фізичних або психологічних проблем.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1

Метилтрифенілфосфонійбромід (МТФФБ, 25,8 кг) суспендували в 2-метилтетрагідрофурані

30 (МТГФ, 56 літрів). При підтримці температури в діапазоні 20-25 °C порціями завантажували КО-t-Bu (8,8 кг) в інертній атмосфері протягом однієї години. Після забарвлення суспензії в жовтий колір її перемішували ще протягом двох годин. Потім безводний розчин налтрексону (8,0 кг) в МТГФ (32 літри) додавали протягом однієї години при 20-25 °C. Суспензію витримували при перемішуванні протягом декількох годин для завершення реакції. Потім суміш обробляли

35 розчином хлориду амонію (4,2 кг) у воді (30,4 літра), після чого додатково розбавляли водою (30,4 літра). Фази розділяли, нижню водну фазу відкидали, а органічну фазу двічі промивали водою (16 літрів). Органічну фазу випаровували у вакуумі до залишку, який потім розчиняли в дихлорметані (40 літрів) з одержанням прозорого розчину. Концентрований водний розчин соляної кислоти (37 % HCl, 2 літри) додавали протягом однієї години при 20-25 °C. Суспензію

40 перемішували протягом, щонайменше, трьох годин при тій же температурі, а потім фільтрували і осад на фільтрі промивали дихлорметаном (8 літрів) і потім ацетоном (16 літрів). Потім тверду речовину ресуспендували в дихлорметані (32 літри) при 20-25 °C протягом декількох годин, а потім відфільтровували і промивали дихлорметаном (16 літрів), отримуючи 9,20 кг налмефену гідрохлориду, що відповідає 7,76 кг налмефену гідрохлориду (чистота 99,7 % за даними ВЕРХ).

45 Молярний вихід 89 %.

Умови ВЕРХ хроматографії

Колонка:	Zorbax Eclipse XDB C-18, 5 мкм, 150 × 4,6 мм або еквівалентна
Рухома фаза А:	Ацетонітрил/Буфер pH=2,3 10/90
Рухома фаза В:	Ацетонітрил/Буфер pH=2,3 45/55
Буфер:	Розчинити 1,1 г октансульфонату натрію в 1 л води. Довести pH до 2,3 розбавленою H ₃ PO ₄ .
Температура колонки:	35°C

Детектор: УФ при 230 нм

Потік: 1,2 мл/хв.

Об'єм, що вводиться: 10 мкл

Час аналізу: 55 хвилин

Час (хв.)	Рухома фаза ААцетонітрил/буфер 10/90	Рухома фаза В Ацетонітрил/буфер 45/55
0	100	0
45	0	100
47	100	0
55	100	0

Приклад 2

Методику, описану в US 4751307, повторювали, виходячи з 10 г налтрексону і отримуючи на виході 8,5 г налмефену. Виділений продукт показав присутність побічних фосфіноксидних продуктів в молярному відношенні більше 15 % за даними аналізу ¹H-ЯМР.

Приклад 3

Метилтрифенілфосфонійбромід (МТФФБ, 112,9 г) суспендували в 2-метилтетрагідрофурані (МТГФ, 245 мл). При підтримці температури в діапазоні 20-25 °С порціями завантажували КО-t-Bu (38,7 г) в інертній атмосфері протягом однієї години. Суспензію перемішували протягом двох годин. Потім безводний розчин налтрексону (35 г) в МТГФ (144 мл) додавали протягом однієї години при 20-25 °С. Суспензію залишали при перемішуванні на ніч. Потім суміш обробляли розчином льодяної оцтової кислоти (17,7 г) в МТГФ. Потім додавали воду і доводили рН до 9-10. Фази розділяли, нижню водну фазу відкидали, а органічну фазу двічі промивали водою. Органічну фазу випаровували у вакуумі до залишку, який потім розчиняли в дихлорметані (175 мл) з одержанням прозорого розчину. Концентрований водний розчин соляної кислоти (37 % HCl, 10,1 г) додавали протягом однієї години при 20-25 °С. Суспензію перемішували, а потім фільтрували і промивали осад на фільтрі дихлорметаном і ацетоном. Продукт сушили з одержанням в результаті 38,1 г налмефену HCl.

Приклад 4

Приклад 3 повторювали, але реакційну суміш Віттіга обробляли ацетоном після завершення олефінування, а потім водним розчином хлориду амонію. Після розділення фаз, промивки, відгонки розчинника і розчинення залишку в дихлорметані продукт осаджували у вигляді гідрохлоридної солі, використовуючи 37 % HCl. Тверду речовину відфільтровували і сушили з одержанням 37,6 г налмефену HCl.

Приклад 5. Одержання дигідрату налмефену HCl з налмефену HCl

Налмефен HCl (7,67 кг, чистота 99,37 %, за даними аналізу 93,9 %) і воду (8,6 літра) завантажували у відповідний реактор. Суспензію нагрівали до 80 °С до повного розчинення субстрату. Потім прикладали вакуум для видалення органічних розчинників. Одержаний розчин фільтрували через 0,65 мкм картридж, а потім розбавляли водою (2,1 літра), яку використовували для промивки реактора і системи труб. Розчин охолоджували до 50 °С і додавали 7 г матеріалу затравки – дигідрату налмефену HCl. Суміш охолоджували до 0-5 °С протягом однієї години при інтенсивному перемішуванні, а потім залишали при перемішуванні ще на одну годину. Тверду речовину відфільтровували і промивали ацетоном. Вологий продукт сушили при 25 °С у вакуумі, отримавши в результаті 5,4 кг дигідрату налмефену HCl (чистота 99,89 %, KF 8,3 % (аналіз вмісту води за методом Карла Фішера), вихід 69 %).

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання налмефену з налтрексону за реакцією Віттіга, в якому 2-метилтетрагідрофуран (МТГФ) використовують як при утворенні іліду фосфору, так і в подальшій реакції між вказаним ілідом і налтрексоном.
2. Спосіб за п. 1, в якому здійснюють наступні стадії:
 - а) одержання іліду фосфору шляхом змішування солі метилтрифенілфосфонію з МТГФ і відповідною основою, і
 - б) додавання суміші, яка включає налтрексон і МТГФ, до суміші, одержаної на стадії а).
3. Спосіб за п. 2, де стадії а) і б) виконують одночасно в одній посудині або стадії а) і б) виконують послідовно.
4. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де сіль метилтрифенілфосфонію вибирають з метилтрифенілфосфонійброміду (МТФФБ), метилтрифенілфосфонійхлориду або метилтрифенілфосфоніййодиду.
5. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний МТГФ і вказану сіль метилтрифенілфосфонію змішують в співвідношенні МТГФ (об./мас.) до вказаної солі метилтрифенілфосфонію від приблизно 1:1 до приблизно 4:1, переважно приблизно 2:1.
6. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаною основою, що додають на стадії а), є трет-бутилат калію (KO-t-Bu).
7. Спосіб за п. 6, де вказаний KO-t-Bu додають в еквімолярній кількості відносно солі метилтрифенілфосфонію.
8. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де вказану суміш, одержану на стадії а), перемішують протягом щонайменше 1 години, переважніше двох годин, перед стадією б).
9. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де вказаний налтрексон, використовуваний на стадії б), додають у вигляді безводної твердої речовини або у вигляді безводного розчину в МТГФ.
10. Спосіб за п. 9, де кількість МТГФ відносно налтрексону (об./мас.) складає від приблизно 2:1 до приблизно 6:1, наприклад від приблизно 3:1 до приблизно 5:1 або приблизно 4:1.
11. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де суміш, одержану на стадії б), перемішують протягом щонайменше 1 години, наприклад від приблизно 2 до приблизно 16 годин, від приблизно 2 до приблизно 10 годин або від приблизно 2 до приблизно 5 годин.
12. Спосіб виділення налмефену, одержаного на стадії б, за будь-яким з попередніх пунктів, в якому здійснюють наступні стадії:
 - с) (i) змішування водного розчину, що включає хлорид амонію (NH_4Cl), з сумішшю, одержаною на стадії б), або
 - (ii) змішування кислоти або розчину, що містить кислоту, з сумішшю, одержаною на стадії б), або
 - (iii) змішування кетону з сумішшю, одержаною на стадії б), або
 - (iv) виконання комбінації вищезгаданих стадій (i), (ii) і (iii), а потім
 - (v) необов'язково, розбавлення водою,
 - д) відділення органічної фази, одержаної на стадії с),
 - е) необов'язково, промивку органічної фази, одержаної на с), водою і відділення органічної фази,
 - ф) упарювання у вакуумі органічної фази, одержаної на стадії d) або е), з видаленням летких компонентів,
 - г) розчинення залишку, одержаного на стадії f), у одному або декількох відповідних органічних розчинниках,
 - h) додавання хлористого водню (HCl) до суміші, одержаної на стадії g),
 - і) виділення одержаної твердої речовини,
 - ж) необов'язково, ресуспендування твердої речовини, одержаної на стадії і), у одному або декількох відповідних розчинниках і виділення твердої речовини, і
 - к) необов'язково, сушіння кінцевої твердої речовини.
13. Спосіб за п. 12, де вказаний органічний розчинник, використовуваний на стадії g), і) та/або стадії ж), вибирають з групи, яка включає галогеновані вуглеводні, спирти, етери, кетони, естери і ароматичні вуглеводні або їх комбінацію.
14. Спосіб за будь-яким з пп. 12-13, де вказаний органічний розчинник на стадії g), і) та/або стадії ж) вибирають з ацетону, етилацетату, МТГФ, 2-пропанолу, толуолу, дихлорметану або їх комбінації.
15. Спосіб за будь-яким з пп. 12-14, де вказаний органічний розчинник на стадії g), і) та/або стадії ж) являє собою дихлорметан та/або ацетон.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 12-15, де хлористий водень (HCl) на стадії h) додають у вигляді газу або у вигляді концентрованого водного розчину.
17. Спосіб за будь-яким з пп. 12-16, де концентрація HCl у воді на стадії h) складає від приблизно 30 до приблизно 37 %, переважніше 37 % у воді.
- 5 18. Спосіб за будь-яким з пп. 12-17, де хлористий водень (HCl) додають на стадії h) при інтенсивному перемішуванні і температурі, що знаходиться в діапазоні від приблизно 0 до приблизно 40 °C, переважно від 20 до 30 °C.
19. Спосіб за будь-яким з пп. 12-18, де вказану суміш, одержану на стадії h), перемішують протягом щонайменше 1 години, наприклад від приблизно 1 години до приблизно 5 годин або
- 10 від приблизно 1 години до приблизно 3 годин.
20. Спосіб за будь-яким з попередніх пунктів, де одержаний гідрохлорид налмефену перетворюють на дигідрат гідрохлориду налмефену перекристалізацією з водного розчину.
21. Фармацевтична композиція, яка містить налмефену гідрохлорид, одержаний за способом за будь-яким з пп. 1-20.
- 15 22. Фармацевтична композиція за п. 21, де налмефену гідрохлорид знаходиться у формі дигідрату.
23. Фармацевтична композиція за п. 21 або 22, що додатково містить щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, носій і/або розріджувач.
24. Фармацевтична композиція за п. 22 або 23, яка знаходиться в твердій лікарській формі, такий
- 20 як пігулка, для перорального введення.
25. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 22-24, яка містить гідрохлорид налмефену, одержаний за способом за будь-яким з пп. 1-20, в терапевтично ефективній кількості.
26. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 22-25, яка містить налмефену гідрохлорид, одержаний за способом за будь-яким з пп. 1-20, в кількості від приблизно 10 мг до приблизно
- 25 100 мг, наприклад від приблизно 10 мг до приблизно 60 мг, від приблизно 10 мг до приблизно 40 мг або приблизно 20 мг.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601