

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039290**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.12.29**

(21) Номер заявки  
**201990749**

(22) Дата подачи заявки  
**2017.10.06**

(51) Int. Cl. **C07D 489/08** (2006.01)  
**A61K 31/485** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

### (54) СПОСОБ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ НАЛТРЕКСОНА

(31) **PP 5028-2016**

(32) **2016.10.11**

(33) **SK**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/SK2017/000008**

(87) **WO 2018/070943 2018.04.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**САНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛС А.С.**  
**(SK)**

(72) Изобретатель:  
**Кавала Мирослав, Вандак Душан,**  
**Палик Мирослав, Гашпар Ян, Герцек**  
**Рихард (SK)**

(74) Представитель:  
**Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.**  
**(RU)**

(56) **WO-A1-2006135650**

Anonymous: "Narcotic Antagonists:  
NALTREXONE PHARMACOCHEMISTRY AND  
SUSTAINED-RELEASE PREPARATIONS", NIDA  
Research Monographs, 1 January 1981 (1981-01-01),  
pages 1-277, XP055426237, Retrieved from  
the Internet: URL: <https://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/28.pdf> [retrieved on 2017-11-17] page  
207

**EP-A1-2813507**

**WO-A2-2004108084**

**RU-C1-2505542**

**KIYOSHI WATANABE ET AL.:** "Cyclopentyl  
Methyl Ether as a New and Alternative Process  
Solvent", ORGANIC PROCESS RESEARCH &  
DEVELOPMENT, vol. 11, no. 2, 1 March 2007  
(2007-03-01), pages 251-258, XP055037323, ISSN:  
1083-6160, DOI: 10.1021/op0680136 the whole  
document

(57) В изобретении описан способ очистки основания налтрексона из реакционной смеси, концентрированной выпариванием, и/или из смесей, содержащих налтрексон, в присутствии других органических или неорганических веществ путем тритурации и/или экстракции и кристаллизации из циклопентилметилового эфира (ЦПМЭ), необязательно из смеси циклопентилметилового эфира и органического растворителя. С помощью этого способа получают налтрексон высокого качества (по чистоте и содержанию), который может быть использован в лекарственной форме для парентерального применения.

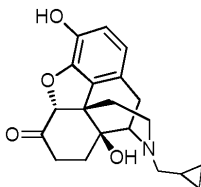
**B1****039290****039290****B1**

### Область техники

Изобретение относится к области фармацевтического производства. Оно относится к получению и очистке налтрексона, который используется в качестве антагониста опиоидных анальгетиков.

### Предшествующий уровень техники

Налтрексон, структура (1), и его соли, такие как гидрохлорид налтрексона, являются активными фармацевтическими ингредиентами (АФИ), которые используются, в частности, для снижения психологической зависимости у пациентов с наркотической зависимостью



Налтрексон (1)

Налтрексон может быть выделен или очищен путем кристаллизации или осаждения. Из патентной литературы известно несколько способов очистки (описанных в упомянутых ниже патентах) с использованием полярных, неполярных, протонных, а также апротонных растворителей.

В US 3332950 описано получение основания налтрексона путем осаждения из воды с последующей перекристаллизацией из ацетона. Данные о чистоте или содержании продукта не сообщаются.

В US 4141897 описан синтез налтрексона. Налтрексон получают из реакционной смеси путем экстракции в хлорированные растворители (дихлорметан и хлороформ) с последующим выпариванием до сухого состояния. Остаток после дистилляции кристаллизуют из ацетона. Более подробные данные о чистоте или содержании не сообщаются.

В WO 2004/108084 описаны сольваты налтрексона с бензиловым спиртом, диметилформамидом, метанолом, дихлорметаном, ацетоном, этилацетатом, толуолом, гексаном и моногидрат налтрексона, полученные быстрым или медленным охлаждением растворов налтрексона в подходящем растворителе, охарактеризованные с помощью порошковой рентгеновской дифракции, данных ДСК (дифференциальная сканирующая калориметрия) и ИК-спектров (инфракрасные).

В WO 2004/108084 моногидрат основания налтрексона получали быстрым охлаждением водного раствора. Моногидрат охарактеризован с помощью порошковой рентгеновской дифракции, данных ДСК и ИК-спектроскопии. Более подробно чистота или содержание в патенте не приведены.

В US 2010021675 описана не содержащая растворителей форма налтрексона, охарактеризованная с помощью порошковой рентгеновской дифракции. Под термином "не содержащий растворителей" авторы подразумевают форму, которая не является ни гидратом, ни сольватом. Объектом изобретения является физическая форма налтрексона, представляющая собой стабильный продукт с высокой чистотой, определенной с помощью ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография), более подробные характеристики которой, однако, не приведены. Также описан способ получения такой формы из любого субстрата, содержащего налтрексон (предпочтительно из смеси, содержащей по меньшей мере 80% налтрексона), который растворяют при высокой температуре в растворителе, содержащем по меньшей мере одну сложноэфирную группу, или в смеси таких растворителей. Авторы в описании изобретения перечисляют сложноэфирные соединения, такие как метилацетат, этилацетат, метилбутират, метилбензоат и т.д.

Авторы патента RU 2505542 обнаружили, что основание налтрексона в форме гемигидрата может быть получено с высоким выходом простым перемешиванием суспензии безводного основания налтрексона в течение указанного времени без необходимости растворения, в качестве альтернативы путем нагревания и последующей фильтрации гемигидрата налтрексона.

В большинстве случаев выход и чистота полученного налтрексона не сообщаются.

На основе патентного поиска были найдены патенты, в которых описано использование циклопентилметилового эфира для экстракции или кристаллизации различных соединений с неопиоидной основной структурой (WO 2006/121106 - способ получения производного индола, имеющего пиперидиновое кольцо, JP 2009-185187 - способ производства алкилфенолформальдегидной соконденсированной смолы, JP 2010-229042 - способ получения лауролактама, US 2011/0257401 - способ получения оптически активной карбоновой кислоты, US 2011/0272681 - материал светоизлучающего элемента и светоизлучающий элемент, JP 2010-195745 - способ получения соединения  $\gamma$ -кетоацетала и производного пиррола, JP 2005-289836 - способ очистки йопамидола; JP 2004-256434 - способ очистки 2,5-дигидроксibenзойной кислоты).

### Краткое описание изобретения

В литературе не описано применение простых эфиров для экстракции и кристаллизации основания налтрексона. Исследуя возможности использования простых эфиров, авторы обнаружили, что основание налтрексона либо имеет плохую растворимость, либо плохо очищается путем кристаллизации из этих растворителей, либо имеет низкий выход. Неожиданно было обнаружено, что применение циклопентилметилового эфира структуры 2 (ЦПМЭ) для кристаллизации налтрексона преодолевает недостатки

предшествующего уровня техники и приводит к получению продукта от белого до светло-бежевого цвета с высокой чистотой и содержанием выше 98% (данные ВЭЖХ). Это свойство также может быть использовано при перекристаллизации основания налтрексона с чистотой ниже 80 мас.%, когда обычно достаточно одной кристаллизации; если необходима более высокая чистота, можно использовать повторную кристаллизацию. Преимущество состоит в том, что основание налтрексона имеет хорошую растворимость в циклопентилметилом эфире уже при слегка повышенных температурах (разбавленные растворы) или при повышенных температурах (концентрированные растворы), что можно использовать, например, при выделении продукта из реакционной смеси. В смесях, где основание налтрексона является основным продуктом (помимо органических растворителей), циклопентилметилэфир можно использовать для экстракции, причем полученный таким образом экстракт можно непосредственно использовать для кристаллизации без дополнительных операций, в качестве альтернативы после эффективного удаления воды азеотропной перегонкой смеси циклопентилметилом эфир-вода.



Циклопентилметилом эфир

(2)  
(ЦПМЭ)

Циклопентилметилом эфир сам по себе имеет относительно много преимуществ, которые обеспечивают ему место нового промышленного растворителя, приемлемого для окружающей среды (Watanabe, K., Organic process research & development, 2007, 11, 251-258). Циклопентилметилом эфир может легко быть азеотропно обезвожен, образование (гидро)пероксидов подавлено благодаря структуре, он относительно стабилен как в кислотных, так и в основных условиях, имеет низкую энергию испарения и узкий диапазон взрывоопасности. Все эти свойства подходят для промышленного использования.

Кристаллизация может обычно быть проведена в простом устройстве, также в больших объемах и с высокими выходами (более 80%). Таким образом получают продукт с низким содержанием воды (менее 1%), и, если раствор азеотропно обезвоживают перед кристаллизацией, содержание воды в основании налтрексона может быть снижено до менее 0,1%.

Полученное таким образом основание налтрексона используют в лекарственной форме, предпочтительно в лекарственной форме для парентерального введения, такой как пластырь. Полученное таким образом основание налтрексона используют для получения подходящих солей, которые используются в лекарственных формах.

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение определено в формуле изобретения.

Определения терминов.

Тритурация означает перемешивание соединения в растворителе в форме суспензии, при котором растворимые примеси остаются в растворе, а кристаллическое вещество обогащается его основным плохо растворимым компонентом.

Применение циклопентилметилом эфира для кристаллизации основания налтрексона, содержащего приблизительно 75 мас.%, дает хорошие результаты (получают продукт с содержанием от 95 до 96 мас.%). В случае, когда такого качества недостаточно, можно повторить кристаллизацию с циклопентилметилом эфиром, где содержание в таком перекристаллизованном продукте повышается до 98 мас.% или более. Чистота по данным ВЭЖХ и содержание в полученном таким образом налтрексоне зависит от чистоты и содержания в исходном субстрате, но предпочтительно составляет более 93%. В лучшем случае, необязательно путем повторной кристаллизации получают продукт с чистотой налтрексона по данным ВЭЖХ 99,8% и более и с содержанием выше 99,0 мас.%. Для кристаллизации можно использовать сухой или влажный циклопентилметилом эфир. Достигаются выходы кристаллизации в диапазоне от 40 до 95%.

Методики получения, выделения и очистки налтрексона растворителем, используемым для выделения и очистки, являющимся одним и тем же растворителем из группы простых эфиров, в литературе не описаны. Неожиданно авторы обнаружили, что относительно хорошая растворимость основания налтрексона в циклопентилметилом эфире по сравнению с другими простыми эфирами (например, диэтиловым эфиром, ди-н-бутиловым эфиром или трет-бутилметилом эфиром) может быть выгодно использована также при выделении налтрексона из реакционной смеси, где еще одним неожиданным фактом является значительно более высокая очищающая способность и лучшие выходы (см. таблицу). В реакциях, где основным продуктом или одним из продуктов является основание налтрексона, реакционную смесь для его выделения можно экстрагировать циклопентилметилом эфиром. Преимущество экстракции основания налтрексона циклопентилметилом эфиром заключается в том, что он не экстрагирует очень полярные вещества (примеси), и экстракция сама по себе представляет собой стадию очистки. После отделения органическую фазу можно оставить кристаллизоваться естественным образом, необязательно часть растворителя можно выпарить для увеличения выхода кристаллизации и обезвожи-

вания.

В обоих вышеупомянутых случаях раствор налтрексона можно оставить для самопроизвольной кристаллизации, но кристаллизация также может быть вызвана затравливанием.

Как и в случае экстракции, для кристаллизации также можно использовать чистый циклопентилметиловый эфир, который может быть как сухим, так и влажным (содержание воды от 0,01 до 2%). Относительно небольшое содержание воды, которое способен растворять циклопентилметиловый эфир, не оказывает существенного влияния на селективность очистки или выход экстракции или кристаллизации.

При использовании циклопентилметилового эфира для экстракции основания налтрексона основание уже может находиться в виде суспензии в водной среде, в дальнейшем его растворяют в циклопентилметилом эфире, или циклопентилметиловый эфир можно добавить перед высвобождением основания из водного раствора соли налтрексона.

При необходимости циклопентилметиловый эфир может быть смешан с другим подходящим растворителем, таким как спирты или кетоны или их комбинация. Содержание дополнительного компонента может составлять от 0,5 до 95,0%. Предпочтительно использовать спирты, которые благодаря их более высокой полярности помогают удалять больше полярных примесей, предпочтительно из группы, состоящей из метанола, этанола, 2-пропанола, н-пропанола, 2-бутанола, н-бутанола, изобутанола, трет-бутанола, амилового спирта, изоамилового спирта, трет-амилового спирта, 4-метил-2-пентанола, или кетоны из группы, состоящей из ацетона, бутанона, 2-пентанона, 3-пентанона, метилизобутилкетона, метилизопропилкетона.

Циклопентилметиловый эфир можно использовать для очистки основания налтрексона путем три-туризации, при которой он удаляет примеси почти в той же степени, что и в случае кристаллизации, и получается чистый продукт. Можно использовать сухой циклопентилметиловый эфир, влажный циклопентилметиловый эфир, а также смешанный растворитель, содержащий большую долю циклопентилметилового эфира и другой подходящий растворитель (содержание циклопентилметилового эфира составляет от 50,1 до 99,5%), или другой растворитель с незначительным содержанием циклопентилметилового эфира (однако по меньшей мере в количестве 1 мол.экв. для основания налтрексона). Другим подходящим растворителем может быть необязательный растворитель или комбинация из группы, состоящей из метанола, этанола, 2-пропанола, н-пропанола, 2-бутанола, н-бутанола, изобутанола, трет-бутанола, амилового спирта, трет-амилового спирта, 4-метил-2-пентанола, или кетонов из группы, состоящей из ацетона, бутанона, 2-пентанона, 3-пентанона, метилизобутилкетона, метилизопропилкетона.

Продукт с высокой чистотой и содержанием (более 98%) получают после выделения основания налтрексона из реакционной смеси путем экстракции циклопентилметилом эфиром и последующей кристаллизации такого раствора (также после возможного концентрирования выпариванием).

Дополнительный продукт основания налтрексона может быть получен обработкой маточного раствора после кристаллизации.

Кристаллизация в циклопентилметилом эфире в смеси с другим подходящим растворителем (например, 10% метанолом) также приводит к продукту с высокой чистотой и содержанием (более 98%) и с выходом более 80%.

Наконец, что не менее важно, кристаллизация основания налтрексона из полярного растворителя (такого как метанол, этанол, 2-пропанол, н-пропанол, 2-бутанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, амиловый спирт, изоамиловый спирт, трет-амиловый спирт, 4-метил-2-пентанол или кетоны из группы, состоящей из ацетона, бутанона, 2-пентанона, 3-пентанона, метилизобутилкетона, метилизопропилкетона) с добавлением циклопентилметилового эфира (приблизительно 10% раствор циклопентилметилового эфира, однако по меньшей мере 1 мол.экв. циклопентилметилового эфира относительно налтрексона) дает продукт с высоким выходом (более 80%), а также с хорошей чистотой и содержанием.

Экстракцию основания налтрексона из реакционной смеси можно проводить с использованием чистого циклопентилметилового эфира или в сочетании с другим растворителем, упомянутым выше, причем содержание циклопентилметилового эфира составляет по меньшей мере 1 экв. основания налтрексона.

Основание налтрексона может быть осаждено из раствора в циклопентилметилом эфире в форме гидрохлорида путем добавления концентрированной соляной кислоты или соляной кислоты в спирте (например, метаноле, этаноле, 2-пропаноле и т.д.) или кетоне (например, 2-бутаноне). Таким образом, получают налтрексон с количественным выходом.

Основание налтрексона, полученное вышеупомянутыми способами, можно использовать для получения лекарственной формы для парентерального введения, такой как пластырь. Его также можно использовать для получения солей налтрексона, которые используются для получения других лекарственных форм.

#### **Примеры вариантов осуществления изобретения**

В таблице приведены результаты очистки смеси, содержащей 77% основания налтрексона. Эти эксперименты показывают, что помимо высокой очищающей способности циклопентилметиловый эфир также обеспечивает хорошие выходы продукта.

## Очистка смеси основания налтрексона, содержащей 77% налтрексона

| Растворитель                       | Выход<br>(относительно<br>содержания<br>налтрексона) | Чистота по<br>данным<br>ВЭЖХ<br>(% площади) |
|------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1. Метилизобутилкетон              | 13 %                                                 | ---                                         |
| 2. 2-пропанол                      | 69 %                                                 | 90,34                                       |
| 3. 2-бутанол                       | 53 %                                                 | 89,93                                       |
| 4. Тетрагидрофуран                 | 0 %                                                  | ---                                         |
| 5. Метилтетрагидрофуран            | 19 %                                                 | ---                                         |
| 6. Циклопентилметиловый эфир       | 75 %                                                 | 99,14                                       |
| 7. Метил-трет-бутиловый эфир       | 64 %                                                 | 94,81                                       |
| 8. Дибутиловый эфир                | нерастворим                                          | ---                                         |
| 9. Дибутиловый эфир/2-пропанол 5/1 | 45 %                                                 | 96,26                                       |

## Пример 1.

Основание налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 90%) перемешивают в циклопентилметиловом эфире (40 мл) для тритурации. Смесь охлаждают до температуры ниже 10°C после тритурации основания налтрексона и фильтруют продукт под вакуумом, промывают циклопентилметиловым эфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 8,05 г основания налтрексона (выход 87%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

## Пример 2.

По методике, аналогичной примеру 1, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира (36 мл) и этанола (4 мл), получают 7,14 г основания налтрексона (выход 77%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

## Пример 3.

По методике, аналогичной примеру 1, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира (30 мл) и ацетона (10 мл), получают 7,88 г основания налтрексона (выход 85%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

## Пример 4.

Гидрохлорид налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 95%) перемешивают в смеси циклопентилметилового эфира (80 мл) и этанола (35 мл) для тритурации. Смесь охлаждают до температуры ниже 10°C после тритурации гидрохлорида налтрексона и фильтруют продукт под вакуумом, промывают циклопентилметиловым эфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 9,25 г основания налтрексона (выход 97%) с высокой чистотой.

## Пример 5.

Циклопентилметиловый эфир (10-150 мл) используют для растворения основания налтрексона (10,0 г, массовое содержание 75%) при перемешивании и постепенном нагревании до растворения налтрексона. Нерастворимую часть отфильтровывают при более высокой температуре после растворения основания налтрексона и получают раствор налтрексона, растворенного в циклопентилметиловом эфире.

## Пример 6.

Циклопентилметиловый эфир (10-150 мл) используют для растворения основания налтрексона (10,0 г, массовое содержание 90%) при перемешивании и постепенном нагревании до растворения налтрексона. Нерастворимую часть отфильтровывают при более высокой температуре после растворения основания налтрексона и получают раствор налтрексона, растворенного в циклопентилметиловом эфире.

## Пример 7.

Смесь циклопентилметилового эфира (10-150 мл) и метанола (1-15 мл) используют для растворения основания налтрексона (10,0 г) при перемешивании и постепенном нагревании до растворения налтрексона. После растворения основания налтрексона получают раствор налтрексона, растворенного в смеси циклопентилметилового эфира и метанола.

## Пример 8.

Смесь циклопентилметилового эфира (10-150 мл) и метилизобутилкетона (1-15 мл) используют для

растворения основания налтрексона (10,0 г) при перемешивании и постепенном нагревании до растворения налтрексона. После растворения основания налтрексона получают раствор налтрексона, растворенного в смеси циклопентилметилового эфира и метилизобутилкетона.

Пример 9.

Смесь циклопентилметилового эфира (10-40 мл) и метанола (40-60 мл) используют для растворения гидрохлорида налтрексона (10,0 г) при перемешивании и постепенном нагревании до растворения налтрексона. После растворения основания налтрексона получают раствор гидрохлорида налтрексона, растворенного в смеси циклопентилметилового эфира и метанола.

Пример 10.

Циклопентилметиловый эфир (60 мл) добавляют к суспензии основания налтрексона (10,0 г) в воде, содержащей неорганические соли, и нагревают смесь до образования двух фаз. После растворения основания налтрексона водную фазу отделяют и путем экстракции получают раствор налтрексона в циклопентилметиловом эфире.

Пример 11.

Циклопентилметиловый эфир (60 мл) добавляют к водному раствору гидрохлорида налтрексона. Водную фазу постепенно нейтрализуют/подщелачивают и после нейтрализации/подщелачивания гетерогенную смесь нагревают до образования двух гомогенных фаз. После растворения основания налтрексона водную фазу отделяют и путем экстракции получают раствор налтрексона в циклопентилметиловом эфире.

Пример 12.

Метанол (10 мл) и циклопентилметиловый эфир (60 мл) добавляют к суспензии основания налтрексона (10,0 г) в воде, содержащей неорганические соли, и смесь нагревают до образования двух фаз. После растворения основания налтрексона водную фазу отделяют и путем экстракции получают раствор налтрексона в смеси циклопентилметилового эфира и метанола.

Пример 13.

Этанол (15 мл) и циклопентилметиловый эфир (50 мл) добавляют к водному раствору гидрохлорида налтрексона. Водную фазу постепенно нейтрализуют/подщелачивают и после нейтрализации/подщелачивания нагревают гетерогенную смесь до образования двух гомогенных фаз. После растворения основания налтрексона водную фазу отделяют и путем экстракции получают раствор налтрексона в смеси циклопентилметилового эфира и этанола.

Пример 14.

35% водную соляную кислоту по каплям добавляют к раствору налтрексона (5,0 г) в циклопентилметиловом эфире (50 мл), вызывая осаждение гидрохлорида налтрексона. Осажденную смесь азеотропно обезвоживают и отфильтровывают осадок под вакуумом. Получают гидрохлорид налтрексона с количественным выходом.

Пример 15.

3М раствор соляной кислоты в циклопентилметиловом эфире по каплям добавляют к раствору налтрексона (5,0 г) в циклопентилметиловом эфире (50 мл), вызывая осаждение гидрохлорида налтрексона. Осажденную смесь фильтруют под вакуумом. Получают гидрохлорид налтрексона с количественным выходом.

Пример 16.

Раствор соляной кислоты в изопропанол по каплям добавляют к раствору налтрексона (5,0 г) в циклопентилметиловом эфире (50 мл), вызывая осаждение гидрохлорида налтрексона. Осажденную смесь фильтруют под вакуумом. Получают гидрохлорид налтрексона с количественным выходом.

Пример 17.

Раствор соляной кислоты в метилэтилкетоне по каплям добавляют к раствору налтрексона (5,0 г) в циклопентилметиловом эфире (50 мл), вызывая осаждение гидрохлорида налтрексона. Осажденную смесь фильтруют под вакуумом. Получают гидрохлорид налтрексона с количественным выходом.

Примеры 18.

Циклопентилметиловый эфир (40 мл) применяют для растворения основания налтрексона (10,0 г, массовое содержание 75%) при перемешивании и постепенном нагревании до растворения налтрексона. После растворения основания налтрексона нерастворимую часть отфильтровывают при более высокой температуре и перемешивают фильтрат при постепенном охлаждении (происходит кристаллизация).

Кристаллизованный продукт отфильтровывают под вакуумом, промывают циклопентилметиловым эфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 6,25 г основания налтрексона (выход 81% относительно содержания налтрексона в субстрате) с чистотой по данным ВЭЖХ более 97% и массовым содержанием более 96%.

Пример 19.

Основание налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 95%) перемешивают в циклопентилметиловом эфире (40 мл) и нагревают до растворения налтрексона. После растворения основания налтрексона теплый раствор налтрексона в циклопентилметиловом эфире перемешивают, в то время как температура понижается до комнатной (происходит кристаллизация). Суспензию охлаждают до температуры

ниже 10°C и отфильтровывают кристаллизованный продукт под вакуумом, промывают циклопентилметилэфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 8,05 г основания налтрексона (выход 85% относительно содержания налтрексона в субстрате) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 20.

Циклопентилметилэфир (60 мл) добавляют к суспензии основания налтрексона (10,0 г) в воде, содержащей неорганические соли, и нагревают смесь до образования двух фаз. После растворения основания налтрексона теплый раствор налтрексона в циклопентилметилэфире отделяют от водной фазы. При необходимости водную фазу экстрагируют дополнительным количеством циклопентилметилового эфира. 20 мл циклопентилметилового эфира отгоняют (воду азеотропно отделяют) из органического слоя и охлаждают раствор налтрексона в циклопентилметилэфире до температуры ниже 10°C (происходит кристаллизация). Кристаллизованный продукт отфильтровывают под вакуумом, промывают циклопентилметилэфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 8,14 г основания налтрексона (выход 81%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 21.

Циклопентилметилэфир (60 мл) добавляют к водному раствору гидрохлорида налтрексона. Водную фазу постепенно нейтрализуют/подщелачивают и после нейтрализации/подщелачивания гетерогенную смесь нагревают до образования двух гомогенных фаз. После растворения основания налтрексона теплый раствор налтрексона в циклопентилметилэфире отделяют от водной фазы. При необходимости водную фазу экстрагируют дополнительным количеством циклопентилметилового эфира. Отделенный органический слой охлаждают до температуры ниже 10°C (происходит кристаллизация). Кристаллизованный продукт отфильтровывают под вакуумом, промывают циклопентилметилэфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 8,31 г основания налтрексона (выход 85%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 22.

Основание налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 95%) перемешивают в смеси циклопентилметилового эфира (21 мл) и метанола (19 мл) и нагревают до растворения основания. После растворения основания налтрексона теплый раствор налтрексона в смеси перемешивают, в то время как температура понижается до комнатной (происходит кристаллизация). Суспензию охлаждают до температуры ниже 10°C и отфильтровывают кристаллизованный продукт под вакуумом, промывают циклопентилметилэфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 7,77 г основания налтрексона (выход 82%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 23.

Основание налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 95%) перемешивают в смеси циклопентилметилового эфира (40 мл) и метанола (0,2 мл) и нагревают до растворения основания. После растворения основания налтрексона теплый раствор налтрексона перемешивают, в то время как температура понижается до комнатной (происходит кристаллизация). Суспензию охлаждают до температуры ниже 10°C и отфильтровывают кристаллизованный продукт под вакуумом, промывают циклопентилметилэфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 7,98 г основания налтрексона (выход 84%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 24.

Основание налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 95%) перемешивают в смеси циклопентилметилового эфира (3,3 мл, 1 мол.экв. для основания налтрексона) и метанола (33 мл) и нагревают до растворения налтрексона. После растворения основания налтрексона теплый раствор налтрексона в циклопентилметилэфире перемешивают, в то время как температура понижается до комнатной (происходит кристаллизация). Суспензию охлаждают до температуры ниже 10°C и отфильтровывают кристаллизованный продукт под вакуумом, промывают циклопентилметилэфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 7,49 г основания налтрексона (выход 79%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 25.

По методике, аналогичной примеру 23, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира (95%) и метанола (5%), получают 8,01 г основания налтрексона (выход 80%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 26.

По методике, аналогичной примеру 23, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира (10%) и амилового спирта (90%), получают 7,96 г основания налтрексона (выход 80%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 27.

Основание налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 90%) перемешивают в сухом циклопентилметилэфире (40 мл). Суспензию охлаждают до температуры ниже 10°C после тритурации основания налтрексона и отфильтровывают продукт под вакуумом, промывают циклопентилметилэфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу.

ром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 8,05 г основания налтрексона (выход 87%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 28.

По методике, аналогичной примеру 27, но с использованием влажного циклопентилметилового эфира (содержание воды 0,35%) получают 8,35 г основания налтрексона (выход 90%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 29.

По методике, аналогичной примеру 27, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира и метанола (50,1/49,9) получают 7,14 г основания налтрексона (выход 77%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 30.

По методике, аналогичной примеру 27, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира и метилэтилкетона (75/25) получают 8,44 г основания налтрексона (выход 91%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 31.

По методике, аналогичной примеру 27, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира и метанола (99,5/0,5), получают 7,88 г основания налтрексона (выход 85%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 32.

По методике, аналогичной примеру 27, но с использованием смеси циклопентилметилового эфира (1 мол.экв. для содержания основания налтрексона) и метанола получают 7,31 г основания налтрексона (выход 79%) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%.

Пример 33.

Основание налтрексона (10,0 г, массовое содержание более 95%) перемешивают в циклопентилметилом эфире (40 мл) и нагревают до растворения налтрексона. После растворения основания налтрексона теплый раствор налтрексона в циклопентилметилом эфире перемешивают, в то время как температура понижается до комнатной (происходит кристаллизация). Суспензию охлаждают до температуры ниже 10°C и отфильтровывают кристаллизованный продукт под вакуумом, промывают циклопентилметилом эфиром и сушат в вакуумном сушильном шкафу. Получают 8,05 г основания налтрексона (выход 85% относительно содержания налтрексона в субстрате) с чистотой по данным ВЭЖХ более 99% и массовым содержанием более 98%. Полученное таким образом основание налтрексона используют для лекарственной формы для парентерального введения, такой как пластырь. Полученное таким образом основание налтрексона используют для получения солей налтрексона, используемых в лекарственных формах, отличных от пластырей.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение циклопентилметилового эфира (ЦПМЭ) для выделения или очистки налтрексона и его солей.

2. Применение по п.1, где циклопентилметиловый эфир в смеси с налтрексоном или его солями, предпочтительно с основанием налтрексона, подвергают обработке, включающей по меньшей мере одну из следующих стадий:

тритурация,  
растворение,  
экстракция,  
осаждение,  
кристаллизация.

3. Применение по п.1, где циклопентилметиловый эфир применяют в комбинации с дополнительными растворителями, предпочтительно из группы спиртов, кетонов или их комбинации.

4. Применение по пп.1-3, где дополнительный растворитель представляет собой по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из метанола, этанола, 2-пропанола, н-пропанола, 2-бутанола, н-бутанола, изобутанола, трет-бутанола, амилового спирта, изоамилового спирта, трет-амилового спирта, 4-метил-2-пентанола, ацетона, бутанона, 2-пентанона, 3-пентанона, метилизобутилкетона и метилизопропилкетона.

5. Применение по пп.1-4, где налтрексон, его основание или его соли тритируют в смеси растворителей, содержащей ЦПМЭ.

6. Применение по пп.1-4, где налтрексон, его основание или его соли суспендируют в смеси растворителей, содержащей ЦПМЭ.

7. Применение по пп.1-4, где налтрексон, его основание или его соли растворяют в смеси растворителей, содержащей ЦПМЭ.

8. Применение по пп.1-4, где налтрексон, его основание или его соли экстрагируют в смеси растворителей, содержащей ЦПМЭ.



9. Применение по пп.1-4, где налтрексон, его основание или его соли осаждают из смеси растворителей, содержащей ЦПМЭ.

10. Применение по пп.1-4, где налтрексон, его основание или его соли кристаллизуют из смеси растворителей, содержащей ЦПМЭ.

11. Способ очистки налтрексона или его солей, характеризующийся тем, что налтрексон или его соль подвергают обработке в циклопентилметиловом эфире, в качестве альтернативы в смеси с дополнительными растворителями.

12. Способ по п.11, характеризующийся тем, что обработка включает тритурацию, растворение, экстракцию, осаждение или кристаллизацию налтрексона, его соли, предпочтительно его основания, в смеси с циклопентилметиловым эфиром, в качестве альтернативы в смеси с дополнительными растворителями.

13. Способ по п.11, характеризующийся тем, что способ осуществляют в безводной среде.

14. Способ по п.11, характеризующийся тем, что способ осуществляют в среде в присутствии воды.

15. Способ по пп.11-14, характеризующийся тем, что дополнительные растворители в смеси с циклопентилметиловым эфиром представляют собой метанол, этанол, 2-пропанол, н-пропанол, 2-бутанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, амиловый спирт, изоамиловый спирт, трет-амиловый спирт, 4-метил-2-пентанол, ацетон, бутанон, 2-пентанон, 3-пентанон, метилизобутилкетон или метилизопропилкетон.

16. Смесь, состоящая из циклопентилметилового эфира и налтрексона или его солей.

17. Смесь по п.16, характеризующаяся тем, что она состоит из циклопентилметилового эфира и основания налтрексона.

18. Смесь по п.16 или 17, характеризующаяся тем, что ее подвергают кристаллизации, и кроме циклопентилметилового эфира и налтрексона или его соли, предпочтительно его основания, смесь содержит по меньшей мере один дополнительный растворитель.

19. Смесь по любому из пп.16-18, характеризующаяся тем, что ее подвергают кристаллизации, и дополнительный растворитель представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол, н-пропанол, 2-бутанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, амиловый спирт, изоамиловый спирт, трет-амиловый спирт, 4-метил-2-пентанол, ацетон, бутанон, 2-пентанон, 3-пентанон, метилизобутилкетон или метилизопропилкетон.

20. Смесь по п.16 или 17, характеризующаяся тем, что ее подвергают тритурации, и кроме циклопентилметилового эфира и налтрексона или его соли, предпочтительно его основания, смесь содержит по меньшей мере один дополнительный растворитель.

21. Смесь по пп.16, 17 или 20, характеризующаяся тем, что ее подвергают тритурации, и дополнительный растворитель представляет собой метанол, этанол, 2-пропанол, н-пропанол, 2-бутанол, н-бутанол, изобутанол, трет-бутанол, амиловый спирт, изоамиловый спирт, трет-амиловый спирт, 4-метил-2-пентанол, ацетон, бутанон, 2-пентанон, 3-пентанон, метилизобутилкетон или метилизопропилкетон.

