



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2441766 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 489/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.10.06
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.25
(86)	Europeisk søknadsnr	12150266.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.04
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.04.18
(30)	Prioritet	2008.12.05, DK, 200801729 2008.12.05, US, 120132 P
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(62)	Avdelt fra	EP2300479, med inndato 2009.12.04
(73)	Innehaver	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby-Copenhagen, DK-Danmark Biotie Therapies Corp., Tykistökatu 6, 20520 Turku, FI-Finland
(72)	Oppfinner	Lopez de Diego, Heidi, Hälderne 5, 2850 Närum, DK-Danmark De Faveri, Carla, Via dei Colli 28, 31010 Farra di Soligo, IT-Italia Huber, Florian Anton Martin, Via Zardo 5, 36050 Bolzano Vicentino, IT-Italia
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Nalmefenhydroklorid-dihydrat
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A2-2008/109156 MASON B J ET AL: "A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ORAL NALMEFENE FOR ALCOHOL DEPENDENCE", ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY, XX, XX, vol. 56, no. 8, 1 August 1999 (1999-08-01) , pages 719-724, XP009033908, 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, US, vol. 18, no. 3, 1 January 1975 (1975-01-01), pages 259-262, XP002500023, ISSN: 0022-2623

Beskrivelse

Foreliggende oppfinnelse angår en ny ikke-hygroskopisk form av nalmefenhydroklorid, nemlig nalmefenhydrokloriddihydrat, særlig for orale doseformer, og fremgangsmåter for fremstilling derav.

Bakgrunn

Nalmefen er en kjent opioidreseptorantagonist som kan hemme farmakologiske virkninger av både tilførte opioidagonister og endogent produserte agonister fra opioidsystemet. Den kliniske nytten av nalmefen som antagonist kommer av dets evne til hurtig (og selektivt) å reversere virkningene av disse opioidagonistene, herunder de ofte observerte depresjonene i sentralnervesystemet og åndedretsorganene.

Nalmefen er hovedsakelig utviklet for anvendelse til behandling av alkoholavhengighet, hvor det har vist god effekt i doser på 10 til 40 mg som ble tatt når pasienten mente det var overhengende fare for at han kom til å drikke (cirka 1–2 timer før drikking) (Karhuvaara et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), Vol. 31 Nr. 7. s. 1179-1187). Nalmefen er i tillegg undersøkt med hensyn til behandling av andre avhengighetstyper slik som patologisk spill- og shoppingavhengighet. I disse utviklingsprogrammene og testene er nalmefen anvendt for eksempel som en parental løsning (RevexTM).

Nalmefen er et opiatderivat som i oppbygning minner om opiatantagonisten naltrekson. Fordeler ved nalmefen fremfor naltrekson omfatter lengre halveringstid, større oral biotilgjengelighet og ingen observert doseavhengig levertoksisitet.

Nalmefen skiller seg fra naltrekson ved substitusjon av ketongruppen i 6-posisjonen på naltrekson med en metylengruppe (CH₂), hvilken vesentlig øker bindingsaffiniteten til μ -opioidreseptoren. Nalmefen har også høy affinitet for de andre opioidreseptorene (κ - og δ -reseptorene), og er kjent som en "universalantagonist" på grunn av evnen til å blokkere alle tre.

Nalmefen kan fremstilles ifølge fremgangsmåten beskrevet av Hanh et al., (*J. Med. Chem.*, 18, 259-262(1975), Mallinckrodt (US 4,751,307) og Meltzner et al. (US-patent nr. 4,535,157).

Ved hjelp av ovennevnte fremgangsmåter oppnås den fri basen av nalmefen, hvilken deretter kan omdannes til hydrokloridsalt ved hjelp av konvensjonelle fremgangsmåter.

5

Ifølge Brittain (*Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients* (1996), Vol 24, s. 351-395) kan nalmefenhydroklorid rekrystalliseres fra vann og gi et rent legemiddelstoff, som uvegerlig består av en monohydratkrystallfase. I samme undersøkelse er monohydratfasen av nalmefenhydroklorid beskrevet som i det

10

vesentlige ikke-hygroskopisk siden den bare kan absorbere opp til 1 % av tilfeldig forekommende fuktighet.

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har påvist at nalmefenhydroklorid som monohydrat stikk i strid med litteraturen er hygroskopisk.

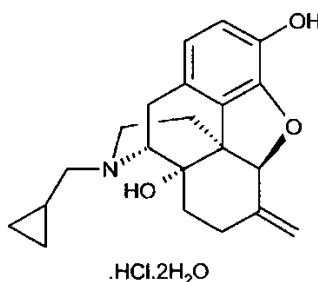
15

Det er derfor et behov for å stille til rådighet en hittil ukjent, stabil og ikke-hygroskopisk hydratform for nalmefen og fremgangsmåter for fremstilling derav.

Kort sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører nalmefenhydrokloriddihydrat representert ved formelen

20



hvor forbindelsen er i en krystallinsk form karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsspektrum i 2θ-verdier ved anvendelse av CuK_{α1}-stråling som har refleksjoner ved 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 og 17,20 (±0,1 °2θ). Nevnte nalmefenhydrokloriddihydrat er ikke-hygroskopisk.

25

Oppfinnelsen angår videre to fremgangsmåter for fremstilling av nalmefenhydrokloriddihydrat:

fremgangsmåte (I): omdannelse av nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved re-oppslemming i vandig løsning, eksemplifisert ved vann, slik som rent vann, og

5 fremgangsmåte (II): rekrySTALLISERING av nalmefenhydroklorid i vandig løsning, eksemplifisert ved vann, slik som rent vann.

Fremgangsmåten med re-oppslemming (fremgangsmåte I) omfatter:

- 10 1) blanding av nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning, eksemplifisert ved vann, slik som rent vann,
- 2) eventuell oppvarming av blandingen,
- 3) eventuell destillasjon av blandingen,
- 4) omrøring av blandingen til omdannelsen er fullført, slik som mindre enn 1 time, slik som cirka 1 time, slik som minst 1 time, og
- 15 5) isolasjon av det dannede faststoffet.

Fremgangsmåten med rekrySTALLISERING (fremgangsmåte II) omfatter:

- 20 a) blanding av nalmefenhydroklorid(17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning, eksemplifisert ved vann, slik som rent vann,
- b) oppvarming av blandingen for å oppnå en i det vesentlige homogen løsning,
- c) eventuell destillasjon av blandingen oppnådd i (b),
- 25 d) kjøling av løsningen oppnådd i trinn (b) eller (c), deretter kiming med nalmefenhydroklorid, og
- e) isolasjon av det dannede faststoffet.

Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse (fremgangsmåte III) er en fremgangsmåte for å gjenvinne eventuelt ubrukt nalmefen fra fremgangsmåte I og II, omfattende:

- 5 i) eventuell destillasjon av moderlut oppnådd fra fremgangsmåte (I) eller (II),
- ii) basedannelse av moderluten oppnådd i trinn (i), eller fra fremgangsmåte (I) eller (II),
- iii) ekstraksjon av blandingen med et egnet organisk løsemiddel,
- 10 iv) tilsetning av hydrogenklorid, og
- v) isolasjon av det dannede faststoffet.

Oppfinnelsen vedrører videre farmasøytiske sammensetninger omfattende nalmefenhydrokloriddihydrat, anvendelse av nalmefenhydrokloriddihydrat i medisiner og særlig anvendelse av nalmefenhydrokloriddihydrat til behandling av alkoholavhengighet.

Kort beskrivelse av figurene

Figur 1 viser nalmefenhydrokloriddihydratets TGA-termogram. Y-aksen viser prosenten i masse, og X-aksen viser temperaturene (°C).

20 Figur 2 viser DVS-forsøk utført ved 40 °C for nalmefenhydrokloriddihydrat (tørrgraf). Den første Y-aksen (t.v.) viser endringen i masse i forhold til vannfritt (%), og den andre Y-aksen (t.h.) viser den ønskede relative fuktigheten (RH)(%), mens X-aksen viser tiden i minutter. Den tynne streken viser endringene i ønsket RH, og den tykke streken endringene i forhold til massen.

25

Figur 3 viser nalmefenhydrokloriddihydratets røntgenpulverdiffraktogram. Y-aksen viser intensiteten (antall), og X-aksen viser 2Theta-vinkelen (°).

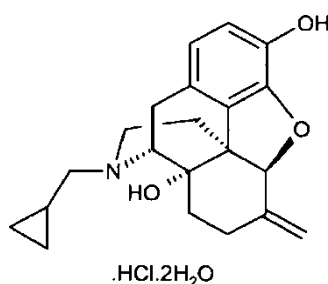
Figur 4 viser nalmefenhydrokloridmonohydratets TGA-termogram. Y-aksen viser prosenten i masse, og X-aksen viser temperaturene (°C).

Figur 5 viser DVS-forsøk utført ved 40 °C for nalmefenhydrokloridmonohydrat (tørrgraf). Den første Y-aksen (t.v.) viser endringen i masse i forhold til vannfritt (%), og den andre Y-aksen (t.h.) viser den ønskede relative fuktigheten (RH)(%), mens X-aksen viser tiden i minutter. Den tynne streken viser endringene i ønsket RH, og den tykke streken endringene i forhold til massen.

Figur 6 viser nalmefenhydrokloridmonohydratets røntgenpulverdiffrakto-gram. Y-aksen viser intensiteten (antall), og X-aksen viser 2Theta-vinkelen (°).

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse vedrører nalmefenhydrokloriddihydrat representert ved nedenstående formel



Nalmefenhydrokloridets dihydratform er særlig fordelaktig siden den er ikke-hygroskopisk. På grunn av dette ikke-hygroskopiske trekket kan de fysiske egenskapene enklere reguleres. Dette er av stor betydning ved fremstilling av faste doseformer slik som orale tilføringsformer, herunder faste enhetsdoseformer, f.eks. tabletter eller tyggetabletter og kapsler.

Som velkjent er i legemiddelbransjen, medfører bearbeiding av hygroskopiske produkter anvendelse av regulerte fuktighetskamre både til lagringen og selve bearbeidingen. De ferdige hygroskopiske produktene må videre emballeres i for-

seglede gjennomtrykspakninger for å forhindre stabilitetsproblemer på grunn av fuktighet. Disse ulempene forhindres ved anvendelse av nalmefenhydroklorid som ikke-hygroskopisk dihydrat.

5 Nalmefenhydrokloriddihydrat er karakterisert ved å være ikke-hygroskopisk og stabil i sitt vanninnhold. Forbindelsen verken absorberer eller mister vann når den eksponeres for en relativ fuktighet (RH) på mellom 10 % og 95 %.

10 Som angitt i eksempel 1 ifølge foreliggende oppfinnelse ble DVS-forsøkene (DVS, Dynamic Vapour Sorption) utført ved 25 °C og 40 °C. Resultatene viste at nalmefenhydrokloriddihydrat ikke absorberte vann selv ved 95 % RH. Som angitt i eksempel 2 absorberte nalmefenhydroklorid som monohydrat til sammenligning cirka 2,5 % vann når det ble eksponert for 95 % RH og 40 °C.

15 Resultatet i eksempel 2 viste videre at i motsetning til dihydratet endrer monohydratformen seg i vanninnholdet med den omkringliggende fuktigheten, og ved RH over 50 % endrer monohydratformen seg til en ny struktur med høyere vanninnhold.

20 Det er derfor en viktig karakteristikk ved nalmefenhydrokloriddihydrat at det er ikke-hygroskopisk, som definert ovenfor. Den foreliggende oppfinnelse vedrører således nalmefenhydrokloriddihydrat som er ikke-hygroskopisk, hvilket vil si at mindre enn 1 %, slik som mindre enn 0,5 %, slik som mindre enn 0,3 % fuktighet, absorberes når det eksponeres for 95 % RH ved 25 °C.

25 Nalmefenhydrokloriddihydrat er et krystallinsk faststoff karakterisert ved røntgenrefleksjoner i vinklene 8,99; 10,63; 15,24; 16,55 og 17,20°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) som målt ved bruk av CuK α_1 -stråling og med et vanninnhold på cirka 8 til cirka 9 %, slik som cirka 8,7 %, mens monohydrat av nalmefenhydroklorid er et krystallinsk faststoff karakterisert ved røntgenrefleksjoner i vinklene 7,39; 11,33; 30 11,52; 17,70 og 24,27°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) og et vanninnhold på 4–7 % avhengig av den relative fuktigheten i omgivelsene.

35 Foreliggende oppfinnelse vedrører også anvendelse av nalmefenhydrokloriddihydrat til fremstilling av et legemiddel.

- Oppfinnelsen vedrører særlig anvendelse av nalmefenhydrokloriddihydrat til fremstilling av et legemiddel, hvor nalmefenhydrokloriddihydrat omfatter minst 5 vekt-%, slik som minst 10 vekt-%, minst 30 vekt-%, minst 50 vekt-%, slik som minst 70 vekt-%, minst 90 vekt-%, minst 95 vekt-%, minst 99 vekt-%, eller 100 vekt-% av den farmasøytiske doseformen, særlig en oral doseform, f.eks. en enkelt enhetsdoseform slik som en tablett. Nalmefenhydrokloriddihydrat er særlig forbundet med anvendelse til fremstilling av et legemiddel for behandling av alkoholavhengighet.
- I en ytterligere utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse nalmefenhydrokloriddihydrat, f.eks. i en farmasøytisk sammensetning (slik som en fast doseform, f.eks. tablett for oral tilførsel) for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av alkoholavhengighet. Med betegnelsen "terapeutisk virkningsfull mengde" menes den mengde/dose av en forbindelse eller farmasøytisk sammensetning som er tilstrekkelig til å gi en virkningsfull respons (dvs. en biologisk eller medisinsk respons for et vev, system, dyr eller menneske ønsket av en forsker, veterinær, lege eller annen kliniker) ved tilførsel til en pasient. Den "terapeutisk virkningsfulle mengden" vil variere avhengig av blant annet sykdommen og dens alvorlighetsgrad, og alderen, vekten, den fysiske tilstanden og mottageligheten til den pasienten som skal behandles. Den "terapeutisk virkningsfulle mengden" kan variere hvis forbindelsen ifølge oppfinnelsen kombineres med én eller flere forbindelser, i hvilket tilfelle mengden av en bestemt forbindelse kan være lavere, slik som en sub-virkningsfull mengde.
- Med betegnelsen "destillere" menes en fremgangsmåte for separasjon av blandinger basert på forskjeller i deres volatilitet i en kokende væskeblanding. Anvendelse av vakuum slik som partialvakuum er et eksempel på en slik fremgangsmåte for separasjon.
- Med "kjemisk renhet" menes den normale betydning i teknikken og således i hvilken grad en oppnådd forbindelse er kontaminert med urenheter. En oppnådd forbindelse som er minst 98 % kjemisk ren, omfatter følgelig høyst 2 % urenheter. Kjemisk renhet kan måles med for eksempel HPLC.
- Med "analyse" menes det virkningsfulle innholdet av ønsket stoff uttrykt som vektprosent (vekt-%).

Med "ekstraksjon" menes en væske-væske-ekstraksjon hvor den fri nalmefenbasen overføres fra en vandig fase til en organisk fase.

5 Med "re-oppslemming" menes en fremgangsmåte hvor det krystallinske materialet suspenderes i et løsemiddel eller en løsemiddelblanding ved en egnet temperatur hvorved det krystallinske materialet delvis oppløses og delvis krystalliseres igjen og således gir mulighet for dets transformasjon til ønsket form og/eller dets rensing.

10

Med KF menes "Karl Fisher titration".

Med TGA menes "Thermo-Gravimetric Analysis".

15

Med DVS menes "Dynamic Vapour Sorption".

Med "i det vesentlige homogen løsning" menes i den foreliggende oppfinnelse en væskeblanding fri for synlig uoppløst materiale.

20

Med "kiming" menes i den foreliggende oppfinnelse tilsetning av en liten mengde av krystaller for å starte utfelling av produktet.

Med "ikke-hygroskopisk" menes i den foreliggende sammenheng at mindre enn 1 vekt-%, slik som mindre enn 0,5 vekt-%, slik som mindre enn 0,3 vekt-% fuktighet, absorberes når det eksponeres for 95 % RH ved 25 °C.

25

I den foreliggende sammenheng fastsettes partikkelstørrelser ved laserdiffraksjon ved hjelp av et Malvern Mastersizer S-instrument som beskrevet nærmere i introduksjonen til forsøksavsnittet.

30

Mengden av nalmefenhydrokloriddihydrat i en farmasøytisk sammensetning er fortrinnsvis i en mengde fra cirka 10 mg til cirka 100 mg, slik som cirka 10 mg til cirka 60 mg, cirka 10 mg til cirka 40 mg, eller cirka 20 mg.

35

Med "alkoholavhengighet" menes et velkjent begrep for en fagperson, hvilket i den reviderte 4. utgave av Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

(DSM-IVTR) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000) er definert som forekomst av tre eller flere av de sju livssvekkelsesområdene forbundet med alkohol i samme 12-månedersperiode. Disse svekkelsene omfatter toleranse, tegn på et abstinenssyndrom når alkohol er seponert eller inntaket er redusert, potensiell interferens med livsfunksjonen forbundet med bruk av mye tid på å bruke alkohol og tilbakevendelse til bruk tross tegn på fysiske eller psykologiske problemer.

Den farmasøytiske sammensetningen omfattende nalmefenhydrokloriddihydrat kan videre omfatte ett eller flere farmasøytisk akseptable bærestoffer.

Fremgangsmåter for fremstilling av faste farmasøytiske fremstillinger er velkjente i teknikken. Se for eksempel Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Faste fremstillinger, slik som tabletter, kan fremstilles ved blanding av virkestoffene med et alminnelig bærestoff, slik som et hjelpestoff og/eller fortynningsmiddel, og deretter ved sammentrykking av blandingen i en tableetteringsmaskin. Ikke-begrensende eksempler på hjelpestoffer og/eller fortynningsmidler omfatter: maisstivelse, laktose, talk, magnesiumstearat, gelatin, laktose, gummier og lignende. Eventuelle andre hjelpe- eller tilsetningsstoffer slik som fargestoffer, aromastoffer og konserveringsmidler kan også anvendes, forutsatt at de er forenlige med virkestoffene. De farmasøytiske sammensetningene ifølge oppfinnelsen omfatter således vanligvis en virkningsfull mengde av nalmefenhydrokloriddihydrat og ett eller flere farmasøytisk akseptable bærestoffer.

Ifølge den foreliggende oppfinnelse kan det tenkes at nalmefenhydrokloriddihydrat kan tilføres på en egnet måte, f.eks. oralt eller parenteralt, og det kan presenteres i enhver egnet form for slik tilførsel, f.eks. i form av tabletter, kapsler, pulvere, siruper eller løsninger eller dispergeringer for injeksjon. I en utførelsesform tilføres nalmefenhydrokloriddihydrat fortrinnsvis i form av en fast farmasøytisk enhet, etter formålet som en tablett eller kapsel.

Et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse vedrører fremgangsmåter for oppnåelse av nalmefenhydrokloriddihydrat. Nalmefenhydrokloriddihydrat kan oppnås ved en hvilken som helst av fremgangsmåte (I) og (II), som beskrevet nedenfor.

Omdannelse ifølge fremgangsmåte (I) av nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved re-oppslemming i vandig løsning, slik som vann, slik som rent vann og

5 Rekrystallisering ifølge fremgangsmåte (II) av nalmefenhydroklorid i vandig løsning, slik som vann, slik som rent vann

Ifølge ett aspekt av oppfinnelsen omfatter fremgangsmåten med re-oppslemming (fremgangsmåte (I)):

- 10 1) blanding av nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning, slik som vann, slik som rent vann,
- 2) eventuell oppvarming av blandingen,
- 3) eventuell destillasjon av blandingen,
- 4) omrøring av blandingen, og
- 15 5) isolasjon av det dannede faststoffet.

I en utførelsesform for fremgangsmåte (I) omdannes nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved re-oppslemming i vandig løsning. I en annen utførelsesform omdannes nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved re-oppslemming i vann. I enda en annen utførelsesform omdannes nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved re-oppslemming i rent vann.

20

Forholdet av vandig løsning slik som vann, slik som rent vann, anvendt i trinn (1) kan være fra cirka 0,5 ml til cirka 4 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), slik som fra cirka 1 ml til cirka 2 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), mer foretrukket cirka 1,5 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g). Det anvendte nalmefenhydrokloridet kan velges fra en hvilken som helst hydrert eller oppløst form av nalmefen eller blandinger av hydrerte og/eller oppløste former med eller uten løsemidler. I en utførelsesform anvendes nalmefenhydroklo-

25

30

rid som monohydrat. I en annen utførelsesform for fremgangsmåte (I) anvendes nalmefenhydroklorid i hydrert form. I en annen utførelsesform anvendes nalmefenhydroklorid i oppløst form. I enda en annen utførelsesform anvendes nalmefenhydroklorid i en blanding av hydrert, oppløst form.

5

I en utførelsesform for fremgangsmåte (I) er løsemidler i nevnte hydrerte og/eller oppløste former valgt fra gruppen bestående av acetone, n-propanol, isopropanol, diklormetan og vann. I en utførelsesform er nevnte løsemiddel acetone. I en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel n-propanol. I enda en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel isopropanol. I enda en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel diklormetan. I enda en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel vann.

10

15

Oppvarmingen i trinn (2) er et valgfritt trinn, som på visse betingelser kan være gunstig for å øke oppløsningshastigheten for blandingen oppnådd i trinn (b). Oppvarmingstemperaturen kan avhenge av omstendighetene. Under visse omstendigheter vil blandingen bli virkningsfullt utført ved romtemperatur (20–25 °C). Det kan tenkes at i en utførelsesform er oppvarmingen i trinn (2) til cirka 50 °C. I en annen utførelsesform er oppvarmingen i trinn (2) til 50 °C eller mindre. I en annen utførelsesform er oppvarmingen i trinn (2) fra cirka 20 °C til cirka 40 °C. I enda en annen utførelsesform er oppvarmingen i trinn (2) til cirka 30 °C.

20

Trinn (2) og trinn (3) kan utføres med eller uten omrøring.

25

Destillasjonen i trinn (3) kan utføres for å fjerne organiske løsemidler hvis de finnes i blandingen. Destillasjonen kan utføres ved anvendelse av vakuum.

30

Omrøringen i trinn (4) kan utføres ved en temperatur på cirka 0 °C til cirka 50 °C, slik som 45 °C, slik som fra 20 °C til cirka 40 °C. I en utførelsesform omrøres blandingen i mindre enn én time. I en annen utførelsesform omrøres blandingen i cirka én time. I enda en annen utførelsesform omrøres blandingen i minst én time.

35

Faststoffet kan isoleres ved en temperatur i området på cirka 0–25 °C slik som 0–20 °C og mer foretrukket i området på 0–5 °C for å senke produktets løselighet, slik som i vann, og for å øke utbyttet. Faststoffet kan isoleres ved filtrering

og vaskes med et egnet løsemiddel. Løsemidler for vasking omfatter vann og blandinger av vann / organiske løsemidler eller rene organiske løsemidler. Vann anvendes fortrinnsvis, og i en ytterligere utførelsesform foretrekkes forhåndskjølt vann. Når organiske løsemidler anvendes, foretrekkes løsemidler i klasse 2 eller 3 (ICH Q3C(R4)-retningslinjene). I en utførelsesform anvendes løsemidler i klasse 3 slik som aceton og etylacetat. I en annen utførelsesform anvendes aceton. I en annen utførelsesform anvendes etylacetat.

Produktet kan tørkes under vakuum under 40 °C og mer foretrukket ved en temperatur i området 25–35 °C.

Det kan tenkes at den oppnådde forbindelsen er minst 98 % kjemisk ren, slik som minst 99 % kjemisk ren, eller minst 99,5 % kjemisk ren.

Ifølge ett aspekt av oppfinnelsen omfatter fremgangsmåten for rekrystallisering (fremgangsmåte (II)):

a) blanding av nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning, slik som vann, slik som rent vann,

b) oppvarming av blandingen for å oppnå en i det vesentlige homogen løsning,

c) eventuell destillasjon av blandingen oppnådd i trinn (b),

d) kjøling av løsningen oppnådd i trinn (b) eller (c), deretter kiming med nalmefenhydroklorid, og

e) isolasjon av det dannede faststoffet.

I en utførelsesform for fremgangsmåte (II) omdannes nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved rekrystallisering i vandig løsning. I en annen utførelsesform omdannes nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved re-oppslemming i vann. I enda en annen utførelsesform omdannes nalmefenhydroklorid til nalmefenhydrokloriddihydrat ved re-oppslemming i rent vann.

- Mengden av vandig løsning, slik som vann, slik som rent vann, som er anvendt i trinn (a), kan være fra cirka 0,9 ml til cirka 4 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), slik som fra cirka 1 ml til cirka 2 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), eller cirka 1,5 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g). Det anvendte nalmefenhydrokloridet kan velges fra en hvilken som helst hydrert eller oppløst form av nalmefen eller blandinger av hydrerte og/eller oppløste former med eller uten løsemidler.
- 5
- 10 I en utførelsesform for fremgangsmåte (II) anvendes nalmefenhydroklorid i hydrert form. I en annen utførelsesform anvendes nalmefenhydroklorid i oppløst form. I enda en annen utførelsesform anvendes nalmefenhydroklorid i en blanding av hydrert, oppløst form.
- 15 I en utførelsesform for fremgangsmåte (II) er løsemidler i nevnte hydrerte og/eller oppløste former valgt fra gruppen bestående av aceton, n-propanol, isopropanol, diklormetan og vann. I en utførelsesform er nevnte løsemiddel aceton. I en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel n-propanol. I enda en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel isopropanol. I enda en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel diklormetan. I enda en annen utførelsesform er nevnte løsemiddel vann.
- 20
- 25 Suspensjonen kan oppvarmes til en i det vesentlige homogen løsning oppnås, dvs. en løsning. Oppvarmingen i trinn (b) kan utføres for å nå en temperatur på cirka 50 °C til cirka 100 °C, slik som cirka 50 °C til cirka 90 °C, eller cirka 70 °C til cirka 85 °C.
- 30 Partialvakuum kan deretter anvendes for å fjerne spor av eventuelle organiske flyktige stoffer i trinn (c).
- 35 Løsningen oppnådd enten fra trinn (b) eller trinn (c) kan eventuelt filtreres (f.eks. gjennom en 0,65 µm patron) for å fjerne fremmedlegemer før trinn (d) påbegynnes.
- I trinn (d) kan løsningen kjøles til en temperatur mellom 40 °C til cirka 50 °C og kimes. I en utførelsesform for oppfinnelsen utføres kiming ved en temperatur

mellom 40 °C og 50 °C. Kimingen utføres med nalmefenhydrokloriddihydratkrystaller. Nalmefenkimematerialet kan i en utførelsesform for oppfinnelsen oppnås ved fremgangsmåten for re-oppstlemming (I) beskrevet ovenfor.

- 5 Mengden av kimkrystall tilsatt i trinn (d) kan være fra cirka 1/2000 vekt-% kimkrystall av nalmefenhydroklorid / nalmefenhydroklorid tilsatt i trinn (a), slik som fra cirka 1/1000 vekt-% kimkrystall eller 1/200 vekt-% kimkrystall av nalmefenhydroklorid / nalmefenhydroklorid tilsatt i trinn (a).
- 10 En egnet kjølerampe, slik som en hurtigkjølerampe, og en egnet omrøring, slik som en energisk omrøring, forhindrer de allerede dannede krystallene i å vokse ytterligere og bidrar til å stille til rådighet et produkt med en veldefinert, smal og forholdsvis liten partikkelstørrelse. Kjølingen fra kimetemperatur til isolasjonstemperatur kan oppnås i løpet av noen få timer og mer foretrukket innen 1 time. Den kimedede blandingen oppnådd i trinn (d) kan derfor videre utsettes for kjøling, slik som hurtigkjøling, som omfatter:
 - d') en ytterligere kjøling av blandingen til en temperatur på cirka 0–5 °C slik som over et tidsrom på cirka 45 minutter eller mer, og
 - d'') eventuell etterfølgende opprettholdelse av blandingen på en temperatur på cirka 0–5 °C i for eksempel cirka 45 minutter eller mer før det dannede faststoffet isoleres ifølge trinn (e).
- 20

- 25 Faststoffet dannet i trinn (e) kan isoleres. Faststoffet kan isoleres ved en temperatur i området på cirka 0–20 °C og mer foretrukket i området på 0–5 °C for å senke produktets løselighet i vann og derved øke utbyttet. Faststoffet kan isoleres ved filtrering og vaskes med et egnet løsemiddel. Løsemidler for vasking omfatter vann og blandinger av vann / organiske løsemidler eller rene organiske løsemidler. I en utførelsesform er løsemidlene for vasking valgt fra gruppen bestående av aceton og vann. I en annen utførelsesform anvendes aceton. I en annen utførelsesform anvendes en blanding av aceton og vann. I enda en annen utførelsesform anvendes vann. I en ytterligere utførelsesform er det anvendte vannet forhåndskjølt vann. Når organiske løsemidler anvendes til vasking, foretrekkes løsemidler i klasse 2 eller 3 (ICH Q3C(R4)-retningslinjene), mer fore-
- 30

trukket løsemidler i klasse 3 slik som aceton og etylacetat. I en utførelsesform anvendes etylacetat.

5 Produktet kan tørkes under vakuum under 40 °C og mer foretrukket ved en temperatur i området 25–35 °C.

Det kan tenkes at den oppnådde forbindelsen er minst 98 % kjemisk ren, slik som minst 99 % kjemisk ren, eller minst 99,5 % kjemisk ren.

10 Det kan videre tenkes at nalmefenhydrokloriddihydratet oppnådd med ovenstående fremgangsmåte (II) har følgende partikkelstørrelsesfordeling: D90 lik eller under 400 µm og D50 lik eller under 200 µm, og D10 lik eller under 50 µm, og med et D90/D50-forhold likt eller under 2,5, hvor D"XX" (XX er gitt som 10, 50 eller 90) er definert som verdien for hvilken en "XX-prosent" (angitt i volum) av partiklene har en diameter under den angitte verdien. For D10 har således 10 prosent av partikkelstørrelsen (i volum) en diameter lik eller under 50 µm.

Gjenvinning av nalmefenhydroklorid fra moderlut (fremgangsmåte III):

20 Nalmefenhydroklorid er svært løselig i vandige løsninger slik som vann, slik som rent vann, og derfor går en del av dette materialet tapt i moderluten. For å gjenvinne eventuelt ubrukt nalmefenhydroklorid fra fremgangsmåte I eller II beskrevet ovenfor er det utviklet en fremgangsmåte for gjenvinning som omfatter

i) eventuell destillasjon av moderlut oppnådd fra fremgangsmåte (I) eller (II),

25 ii) basedannelse av moderluten oppnådd i trinn (i), eller fra fremgangsmåte (I) eller (II),

iii) ekstraksjon av blandingen med et egnet organisk løsemiddel,

iv) tilsetning av hydrogenklorid, og

v) isolasjon av det dannede faststoffet.

Basedannelsen i trinn (ii) utføres for å få pH-en til området 8–10, slik som 8–9, ved hjelp av en organisk eller uorganisk base. I en utførelsesform for fremgangsmåten (III) utføres basedannelsen i trinn (ii) med ammoniumhydroksid.

- 5 I ekstraksjonstrinnet (iii) kan det organiske løsemiddelet velges fra gruppen omfattende halogenerte hydrokarboner, etere, estere, ketoner og fortrinnsvis diklormetan, 2-metyl-tetrahydrofuran, etylacetat, 2-butanon, enda mer foretrukket diklormetan. I en utførelsesform er det organiske løsemiddelet halogenerte hydrokarboner. I en annen utførelsesform er det organiske løsemiddelet etere. I 10 en annen utførelsesform er det organiske løsemiddelet valgt fra gruppen av estere. I en annen utførelsesform er det organiske løsemiddelet valgt fra gruppen av ketoner. I en annen utførelsesform er det organiske løsemiddelet diklormetan. I en annen utførelsesform er det organiske løsemiddelet 2-metyl-tetrahydrofuran. I en annen utførelsesform er det organiske løsemiddelet etylacetat. I en annen 15 utførelsesform er det organiske løsemiddelet 2-butanon.

Løsningen av nalmefenbase i et organisk løsemiddel oppnådd i trinn (iii) behandles med hydrogenklorid for å utfelle nalmefenhydroklorid.

- 20 Mengden av hydrogenklorid tilsatt i trinn (iv) avhenger av forskjellige faktorer slik som mengden av nalmefen i den anvendte moderluten, og vil være åpenbar for fagpersonen. Etter at saltsyre er tilsatt til blandingen i trinn (iv), blir produktet utfelt.
- 25 Det utfelte faststoffet kan isoleres som beskrevet for fremgangsmåte I og II.

Det kan tenkes at den oppnådde forbindelsen er minst 98 % kjemisk ren, slik som minst 99 % kjemisk ren, eller minst 99,5 % kjemisk ren.

Eksempler

30

I den foreliggende sammenheng måles kjemisk renhet med HPLC på følgende betingelser:

Kromatografiske betingelser:

Kolonne:	YMC Basic B-03-5, 5 µm, 250 × 4,6 mm eller tilsvarende	
Mobil fase A:	Buffer	
Mobil fase B:	Metanol	
Buffer:	Løs opp 1,1 g natriumoktansulfonat (FW 216.28) i 1 l vann. Juster pH-en til 3,8 med fortynnet H ₃ PO ₄ .	
Kolonnetempera- tur:	35 °C	
Detektor:	UV ved 230 nm	
Strømning:	1,5 ml/min	
Injeksjonsvolum:	20 µl	
Analysetid:	50 minutter	
Tid (min)	Mobil fase A	Mobil fase B
0	90	10
10	70	30
25	50	50
40	20	80
50	20	80

5 I den foreliggende sammenheng bestemmes partikkelstørrelser ved laserdiffraksjon ved hjelp av et Malvern Mastersizer S-instrument satt sammen av en laser-sender (LASER HELIUM-NEON – bølgelengde 632 nm), et optisk system (300 F-linse, området 0,5–900 µm), en målecelle for suspensjon (strålelengde 2,4 mm) og en fotodiodedetektor. Prøven analyseres med mineralolje (CAS 8042-47) som sprengstoff.

10

Eksempel 1

1.1a Fremstilling av dihydratet

Dihydrat ble fremstilt på følgende måte:

20 g ubehandlet nalmefenhydroklorid (kjemisk renhet 99,26 %, analyse 92,9 %) ble suspendert i 24 ml vann. Blandingen ble oppvarmet og faststoffet helt oppløst ved 60–65 °C. Løsningen ble oppvarmet til 70 °C og holdt på denne temperaturen i 15 minutter. Løsningen ble kjølt ned fra 70 °C til 20 °C i 3 timer ved hjelp av en lineær rampe.

Ved 50 °C ble nalmefenhydroklorid tilsatt som kiming. Kimen ble ikke oppløst, og nalmefenet begynte å krystalliseres. Da kjølerampen var ferdig, ble suspensjonen holdt under omrøring ved 20 °C i 2,5 dager. Faststoffet ble filtrert og vasket med aceton (50 ml). Våtproduktet ble tørket over natten under vakuum ved 40 °C og ga 13,2 g nalmefenhydrokloriddihydrat (kjemisk renhet 99,74 %, vanninnhold 8,54 vekt-% som målt ved Karl Fisher-titrering).

1.1b Fremstilling av dihydratet

20 g ubehandlet nalmefenhydroklorid (kjemisk renhet 97,2 %, analyse 82,6 %) ble suspendert i 30 ml vann. Blandingen ble oppvarmet og faststoffet helt oppløst ved 80 °C. Organiske flyktige stoffer ble fjernet ved vakuumdestillasjon. Løsningen ble kjølt ned til 50 °C.

Ved 50 °C ble nalmefenhydrokloriddihydrat tilsatt som kiming. Blandingen ble holdt på 50 °C i 3 timer og ble deretter kjølt ned til 20 °C. Suspensjonen ble holdt under omrøring ved 20 °C i cirka 2,5 dager. Faststoffet ble filtrert og vasket med aceton (20 ml). Våtproduktet ble tørket over natten under vakuum ved 30 °C og ga 11,5 g nalmefenhydrokloriddihydrat (kjemisk renhet 99,78 %, vanninnhold 8,78 vekt-% som målt ved Karl Fisher-titrering).

1.2 Dihydratets egenskaper

I TGA (figur 1) ble cirka 10 mg prøve oppvarmet 10°/min i en åpen skål under nitrogenstrømning. Termogrammet viser et vekttap på cirka 8,5 %, fra 0 °C romtemperatur og til 125–150 °C.

DVS-forsøk ble utført ved 25 °C og 40 °C. Kurvenes form var den samme ved de to temperaturene; kurven ved 40 °C er angitt på figur 2. Dihydratet beholdes ved en relativ fuktighet på 10–95 %. Adsorpsjonen til overflaten ved høy relativ

fuktighet er mindre enn 0,2 %. Desorpsjonen av krystallvannet skjer langsomt under 10 % RH. DVS-kurven viser imidlertid fullstendig rehydrering etter tørking ved 0 % RH; krystallgitteret beholdes således ved denne behandlingen.

- 5 Røntgenpulverdiffraktogrammet for nalmefenhydrokloriddihydrat som oppnådd med Cu K α 1-stråling er angitt på figur 3. Diffraktogrammet er målt i refleksjonsmodus i området 5–40°2 θ . Det er karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 og 17,20°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

Eksempel 2

10 **2.1a Fremstilling av monohydratet**

25 g nalmefenhydroklorid (kjemisk renhet 99,24, analyse 84,1) ble suspendert i 32 ml vann. Blandingen ble oppvarmet til 80 °C. Vakuum ble anvendt for å destillere organiske løsemidler med lavt kokepunkt. Løsningen ble kjølt ned til 20 °C i én time ved hjelp av en lineær rampe. Suspensjonen ble holdt under omrøring i to timer og deretter videre kjølt til 4 °C i én time og holdt under omrøring ved denne temperaturen i én time til. Faststoffet ble filtrert og vasket med 25 ml aceton. Det våte faststoffet ble tørket over natten under vakuum ved 30 °C og ga 13,5 g nalmefenhydrokloridmonohydrat (vanninnhold 4,74 vekt-% som målt ved Karl Fisher-titrering, utbytte 61 %).

20 **2.1b Fremstilling av monohydratet**

I en dobbeltvegget reaktor ble nalmefenhydroklorid (72,3 g) og vann (100 ml) ladet. Suspensjonen ble oppvarmet til 85 °C for å oppnå en løsning. Det ble anvendt nitrogenstrømning. Løsningen ble kjølt ned til 60 °C i cirka 50 minutter og deretter holdt ved denne temperaturen i 10 minutter. Produktet begynte å utfelles ved 60 °C. Suspensjonen ble videre kjølt til 55 °C og opprettholdt ved 55 °C i 10 minutter. Suspensjonen ble kjølt til 8 °C i cirka én time og holdt på denne temperaturen i 30 minutter før isolasjon. Faststoffet ble filtrert og vasket med 83 ml aceton. Faststoffet ble tørket og ga 48,6 g nalmefenhydrokloridmonohydrat.

30 **2.2 Monohydratets egenskaper**

I TGA (figur 4) ble cirka 5 mg prøve oppvarmet 10°/min i en åpen skål under nitrogenstrømning. Termogrammet viste et vekttap på cirka 4 %, fra romtemperatur og til 100–110 °C.

5 DVS-forsøk ble utført ved 25 °C og 40 °C. Kurvenes form var den samme, bare kurven ved 40 °C er angitt (figur 5).

Mesteparten av hydreringsvannet (4 %) ble absorbert ved 10 % RH. Deretter økte vekten trinnvis med fuktigheten opp til 4,3 % ved 50 % RH, men ved 60 %
 10 RH økte den plutselig til 6,9 % og deretter økte den igjen trinnvis til 7,3 % ved 95 % RH. Mengdene her er angitt som vektøkning i % i forhold til tørt; vektøkningen tilsvarende monohydratet var således 4,8 %, og et 1,5-hydrat tilsvarer en økning på 7,2 %. Kurven viste derfor at monohydratets vanninnhold ikke var konstant, men endres med den relative fuktigheten.

15 Røntgenpulverdiffraktogrammet (figur 6) for nalmefenhydrokloridmonohydrat som oppnådd med Cu K α 1-stråling er angitt på figur 6. Diffraktogrammet er målt i refleksjonsmodus i området 5–40°2 θ . Det er karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 og 24,27°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

20 **Eksempel 3**

Fremstilling av nalmefenhydrokloriddihydrat

Ubehandlet nalmefenhydroklorid (7,67 kg, analyse 93,9 %) og vann (8,6 liter) ble ladet i en egnet reaktor. Suspensjonen ble oppvarmet til 80 °C til substratet ble helt oppløst. Vakuum ble deretter anvendt for å fjerne organiske løsemidler.
 25 Den resulterende løsningen ble deretter filtrert gjennom en 0,65 μ m patron og deretter fortynnet med vann (2,1 liter) anvendt for å skylle reaktoren og rørledningene. Løsningen ble kjølt ned til 50 °C, og 7 g nalmefenhydrokloriddihydrat-kimemateriale ble tilsatt. Blandingen ble kjølt ned til 0–5 °C i én time under effektiv omrøring og deretter holdt under omrøring i ytterligere én time. Faststoffet ble filtrert og vasket med aceton. Våtproduktet ble tørket ved 25 °C under
 30 vakuum for å stille til rådighet nalmefenhydrokloriddihydrat (5,4 kg; utbytte 73 %) med en kjemisk renhet på 99,89 % (HPLC).

Det således oppnådde nalmefenhydrokloriddihydratets partikkelstørrelse ble fastsatt ved laserdiffraksjon ved hjelp av et Malvern Mastersizer S-instrument. Partikkelstørrelsesfordelingen er angitt i tabellen nedenfor:

D10	D50	D90
14 µm	122 µm	287 µm

5 **Eksempel 4**

Gjenvinning av nalmefenhydroklorid

Moderluten oppnådd i eksempel 3 ble konsentrert under vakuum. Ammoniumhydroksid ble tilsatt til pH 8–9. Blandingen ble ekstrahert med diklormetan ved en temperatur på 30–35 °C. Den organiske fasen ble separert og kjølt ned til 25 °C. Konsentrert saltsyre ble tilsatt, og produktet ble utfelt. Faststoffet ble filtrert og vasket med diklormetan og ga således 1,35 kg nalmefen-HCl med en kjemisk renhet på 98,9 %, hvilket kan omdannes til dihydrat ved hjelp av fremgangsmåten beskrevet i eksempel 3.

15 **Eksempel 5**

Omdannelse av nalmefen-HCl til nalmefen-HCl-dihydrat ved reoppslemming

50 g nalmefen-HCl (blanding av monohydrat, acetonsolvat og dihydrat) ble suspendert i 50 ml vann ved romtemperatur. Vakuum ble anvendt i én time for å fjerne aceton. Suspensjonen ble videre omrørt ved romtemperatur i to timer. Faststoffet ble filtrert og tørket under vakuum ved 30 °C, hvilket ga 39,9 g rent nalmefen-HCl-dihydrat (vanninnhold 8,76 vekt-% som målt med Karl Fisher-titrering).

Eksempel 6

25 **Omdannelse av nalmefen-HCl til nalmefen-HCl-dihydrat ved reoppslemming**

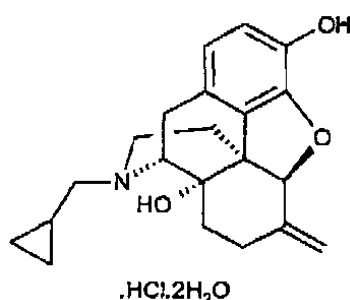
3,6 g nalmefen-HCl-monohydrat ble suspendert ved romtemperatur i 5 ml vann. Suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur. Omdannelsen til dihydrat ble fullført etter 1,5 timer.

5

Foreliggende oppfinnelse kan oppsummeres ved henvisning til de følgende utførelsesformene.

Utførelsesform 1. Forbindelse representert ved formelen

10



Utførelsesform 2. Forbindelse ifølge utførelsesform 1, hvori forbindelsen er nalmefen HCl dihydrat.

15

Utførelsesform 3. Forbindelse ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 1 eller 2, hvori forbindelsen er i en krystallinsk form.

Utførelsesform 4. Forbindelse ifølge utførelsesform 3, hvori forbindelsen i en krystallinsk form er karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsspekter i 2θ-verdier ved bruk av Cu K_{α1}-stråling med en topp på 8,99.

20

Utførelsesform 5. Forbindelse ifølge utførelsesform 4, hvori forbindelsen i en krystallinsk form er ytterligere karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsspekter i 2θ-verdier ved bruk av Cu K_{α1}-stråling med en topp på én eller flere av 10,63; 15,24; 16,55 og/eller 17,20.

25

Utførelsesform 6. Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående utførelsesformene, hvilken er ikke-hygroskopisk og således blir mindre enn 1 %, slik som mindre enn 0,5 %, slik som mindre enn 0,3 vekt-% fuktighet absorbert når den eksponeres for 95 % RH ved 25 °C.

30

Utførelsesform 7. Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående utførelsesformene, hvori vanninnholdet er fra cirka 8 % til cirka 9 % i en relativ fuktighet på cirka 10 % til cirka 95 %.

5

Utførelsesform 8. Fremgangsmåte for oppnåelse av en forbindelse ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 1–7, omfattende følgende trinn:

10

1) blanding av nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning slik som vann,

2) eventuell oppvarming av blandingen,

3) eventuell destillasjon av blandingen,

4) omrøring av blandingen til transformasjonen er fullført, og

5) isolasjon av det dannede faststoffet.

15

Utførelsesform 9. Fremgangsmåte ifølge utførelsesform 8 hvori blandingen i (4) omrøres i minst 1 time.

20

Utførelsesform 10. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 8 og 9, hvori forholdet av vandig løsning slik som vann anvendt i trinn (1) er fra cirka 0,9 ml til cirka 4 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), slik som fra cirka 1 ml til cirka 2 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), mer foretrukket 1,5 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g).

25

Utførelsesform 11. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 8-10, hvori nalmefenhydroklorid anvendt i trinn (1) er i en hydrert form slik som monohydratform.

30

Utførelsesform 12. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 8-10, hvori nalmefenhydroklorid anvendt i trinn (1) er i en solvatert form eller en blanding av hydrerte og solvaterte former.

Utførelsesform 13. Fremgangsmåte ifølge et hvilke som helst av utførelsesformene 8-12, hvori omrøringen er utført i trinn (2) og/eller (3).

5 Utførelsesform 14. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 8-13, hvori omrøringen i trinn (4) er utført ved en temperatur på cirka 0 °C til cirka 45 °C, slik som fra 20 °C til cirka 40 °C.

10 Utførelsesform 15. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 8-14, hvori det dannede faststoffet i trinn (5) er isolert ved en temperatur fra cirka 0 °C til cirka 20 °C, slik som fra cirka 0 °C til cirka 5 °C.

15 Utførelsesform 16. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 8-15, hvori den oppnådde forbindelsen er minst 98 % kjemisk ren, slik som minst 99 % kjemisk ren eller minst 99,5 % kjemisk ren.

Utførelsesform 17. Fremgangsmåte ifølge et hvilke som helst av utførelsesformene 8-16, for oppnåelse av en forbindelse som definert i hvilke som helst av kravene 1-7 for anvendelse i et farmasøytisk preparat.

20 Utførelsesform 18. Fremgangsmåte for oppnåelse av en forbindelse ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 1-7, omfattende følgende trinn:

a) blanding av nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning slik som vann,

25 b) oppvarming av blandingen for å oppnå en i det vesentlige homogen løsning,

c) eventuell destillasjon av blandingen oppnådd i (b),

d) kjøling av løsningen oppnådd i trinn (b) eller (c), deretter kiming med nalmefenhydroklorid, og

30 e) isolasjon av det dannede faststoffet.

Utførelsesform 19. Fremgangsmåte ifølge utførelsesform 18, hvori mengden av vandig løsning slik som vann anvendt i trinn (a) er fra cirka 0,9 ml til cirka 4 ml

vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), slik som fra cirka 1 ml til cirka 2 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g), eller cirka 1,5 ml vandig løsning / nalmefenhydroklorid (g).

5 Utførelsesform 20. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-19, hvori oppvarming i trinn (b) er utført for å nå en temperatur på cirka 50 °C til cirka 100 °C, slik som cirka 50 °C til cirka 90 °C, eller cirka 70 °C til cirka 85 °C.

10 Utførelsesform 21. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-20, hvori løsningen i trinn (d) er kjølt til en temperatur mellom 40 til 50 °C, og kiming er utført ved denne temperaturen.

15 Utførelsesform 22. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-21, hvori mengden av kimkrystall tilsatt i trinn (d) er fra cirka 1/2000 vekt-% kimkrystall av nalmefenhydroklorid/nalmefenhydroklorid tilsatt i trinn (a), slik som fra cirka 1/1000 vekt-% kimkrystall eller 1/200 kimkrystall av nalmefenhydroklorid/nalmefenhydroklorid tilsatt i trinn (a).

20 Utførelsesform 23. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-22, hvori nalmefenet anvendt til kiming er nalmefenhydrokloriddihydrat.

25 Utførelsesform 24. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-23, hvori kimkrystallet tilsatt i trinn (d) er oppnådd ved en fremgangsmåte ifølge kravene 8-16.

Utførelsesform 25. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-24, hvori blandingen oppnådd i trinn (d) omfattende kimkrystallene videre underlegges:

30 (d') ytterligere kjøling av blandingen til en temperatur på cirka 0–5 °C over et tidsrom på cirka 45 minutter eller mer, og

(d'') etterfølgende opprettholdelse av blandingen ved en temperatur på cirka 0–5 °C i cirka 45 minutter eller mer,

før isolering av det dannede faststoffet ifølge trinn (e) ifølge krav 18.

Utførelsesform 26. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-25, hvori det dannede faststoffet isoleres ved en temperatur på cirka 0–5 °C i trinn (e) ifølge krav 16.

5

Utførelsesform 27. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-26, hvori den oppnådde forbindelsen er minst 98 % kjemisk ren, slik som minst 99 % kjemisk ren eller minst 99,5 % kjemisk ren.

10

Utførelsesform 28. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-27, hvori den oppnådde forbindelsen har følgende partikkelstørrelsesfordeling: D90 lik eller under 400 µm, D50 lik eller under 200 µm, D10 lik eller under 50 µm, med et D90/D50-forhold likt eller under 2,5, som målt under betingelsene angitt heri.

15

Utførelsesform 29. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 18-28, for oppnåelse av en forbindelse som definert i hvilke som helst av kravene 1–7 for anvendelse i en farmasøytisk sammensetning.

20

Utførelsesform 30. Fremgangsmåte for gjenvinning av nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) anvendt i fremgangsmåtene ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 8-29, omfattende følgende trinn:

i) eventuell destillasjon av blandingen oppnådd i trinn (e) eller (5),

25

ii) basedannelse av blandingen oppnådd i trinn (i), (e) eller (5),

iii) ekstraksjon av blandingen med et egnet organisk løsningsmiddel,

iv) tilsetning av hydrogenklorid, og

v) isolasjon av det dannede faststoffet.

30

Utførelsesform 31. Fremgangsmåte ifølge utførelsesform 30 hvori basedannelsen i trinn (ii) utføres til pH-en er i området 8–10.

Utførelsesform 32. Fremgangsmåte ifølge utførelsesform 31, hvori basedannelsen i trinn (ii) utføres til pH-en er i området 8–9.

5 Utførelsesform 33. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 31–32, hvori basedannelsen i trinn (ii) er utført med ammoniumhydroksid.

10 Utførelsesform 34. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 31–33, hvori løsningsmidlene anvendt i ekstraksjonstrinnet (iii) er valgt fra gruppen omfattende halogenerte hydrokarboner, etere, estere, ketoner, mer foretrukket diklormetan, 2-metyl-tetrahydrofuran, etylacetat, 2-butanon, og mer foretrukket diklormetan.

15 Utførelsesform 35. Fremgangsmåte ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 31–34, hvori den oppnådde forbindelsen er minst 98 % kjemisk ren, slik som minst 99 % kjemisk ren eller minst 99,5 % kjemisk ren.

Utførelsesform 36. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse som definert i hvilke som helst av utførelsesformene 1–7.

20 Utførelsesform 37. Farmasøytisk sammensetning ifølge utførelsesform 36, hvori nalmefenhydrokloriddihydrat omfatter minst 5 vekt-%, slik som minst 10 vekt-%, minst 30 vekt-%, minst 50 vekt-%, minst 70 vekt-%, minst 90 vekt-%, minst 95 vekt-%, minst 99 vekt-%, eller 100 vekt-% av den farmasøytiske doseformen.

25 Utførelsesform 38. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 36 eller 37, hvori den videre omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

30 Utførelsesform 39. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 36–38, i en fast doseform, slik som en tablett, for oral tilførsel.

35 Utførelsesform 40. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 36–39, omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1–7 i en terapeutisk virkningsfull mengde.

Utførelsesform 41. Farmasøytisk sammensetning ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 36-40 omfattende en forbindelse ifølge hvilke som helst av kravene 1-7 i en mengde på cirka 10 mg til cirka 100 mg, slik som cirka 10 mg til cirka 60 mg, cirka 10 mg til cirka 40 mg eller cirka 20 mg.

5

Utførelsesform 42. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammensetning ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 36-41, omfattende en fremgangsmåte ifølge hvilken som helst av utførelsesformene 8-17 eller 18-35.

10

Utførelsesform 43. Forbindelse ifølge utførelsesformene 1-7, for anvendelse i medisin.

15

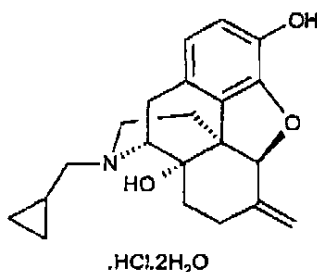
Utførelsesform 44. Anvendelse av en forbindelse ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 1-7, eller et farmasøytisk preparat ifølge hvilke som helst av utførelsesformene 36-41, for fremstilling av et medikament for behandling av alkoholavhengighet.

20

Utførelsesform 45. Forbindelse ifølge hvilken som helst av utførelsesformene 1-7, eller en farmasøytisk sammensetning ifølge hvilken som helst av utførelsesformene 36-41, for anvendelse til behandling av alkoholavhengighet.

Patentkrav

- 1.** Forbindelse representert ved formelen



5

hvor i forbindelsen er i en krystallinsk form karakterisert ved et røntgenpulverdiffraksjonsspekter i 2θ -verdier ved bruk av Cu K α 1-stråling som har refleksjoner ved 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 og/eller 17,20 ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

10

- 2.** Fremgangsmåte for oppnåelse av en forbindelse ifølge krav 1, hvor i den omfatter følgende trinn

1) blande nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning slik som vann,

15

2) eventuell oppvarming av blandingen,

3) eventuell destillasjon av blandingen,

4) omrøring av blandingen til omdannelsen er fullført, og

5) isolasjon av det dannede faststoffet.

20

- 3.** Fremgangsmåte for oppnåelse av en forbindelse ifølge krav 1, hvor i den omfatter følgende trinn

1) blande nalmefenhydroklorid (17-(syklopropylmetyl)-4,5- α -epoksy-6-metylenmorfinan-3,14-diolhydroklorid) og vandig løsning slik som vann,

b) oppvarming av blandingen for å oppnå en i det vesentlige homogen løsning,

c) eventuell destillasjon av blandingen oppnådd i (b),

5 d) kjøling av løsningen oppnådd i trinn (b) eller (c), deretter kiming med nalmefenhydroklorid, og

e) isolasjon av det dannede faststoffet.

4. Farmasøytisk blanding, hvori den omfatter en forbindelse som definert i krav 1.

10 **5.** Farmasøytisk blanding ifølge krav 4, hvori nalmefenhydroklorid-dihydrat omfatter minst 5 vekt-%, slik som minst 10 vekt-%, minst 30 vekt-%, minst 50 vekt-%, minst 70 vekt-%, minst 90 vekt-%, minst 95 vekt-%, minst 99 vekt-%, eller 100 vekt-% av den farmasøytiske doseformen.

15 **6.** Farmasøytisk blanding ifølge hvilke som helst av kravene 4 eller 5, hvori den videre omfatter én eller flere farmasøytisk akseptable bærere.

7. Farmasøytisk blanding ifølge hvilke som helst av kravene 4-6, hvori den er i en fast doseform, slik som en tablett, for oral administrering.

20

8. Farmasøytisk blanding ifølge hvilke som helst av kravene 4-7, hvori den omfatter en forbindelse ifølge krav 1 i en mengde på omtrent 10 mg til omtrent 100 mg, slik som omtrent 10 mg til omtrent 60 mg, omtrent 10 mg til omtrent 40 mg, eller omtrent 20 mg.

25

9. Forbindelse ifølge krav 1, for anvendelse i medisin.

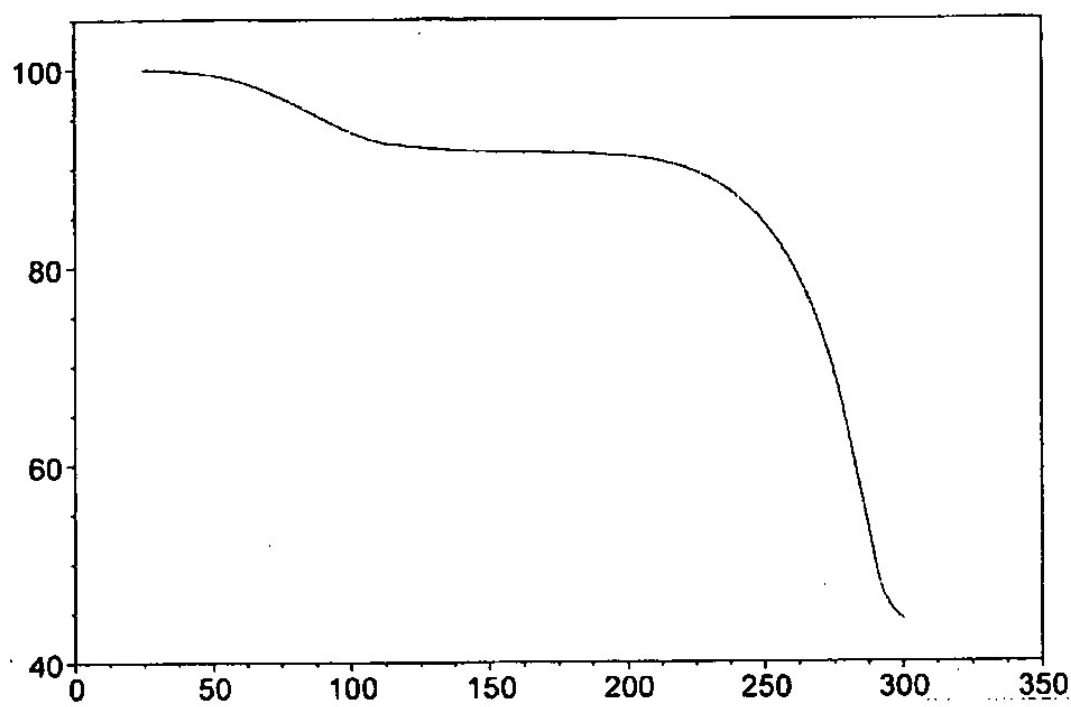
10. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk preparat ifølge hvilke som helst av kravene 4-8, for fremstilling av et medikament for behandling av alkoholavhengighet.

30

11. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk preparat ifølge hvilke som helst av kravene 4-8, for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av alkoholavhengighet.

32

1/6



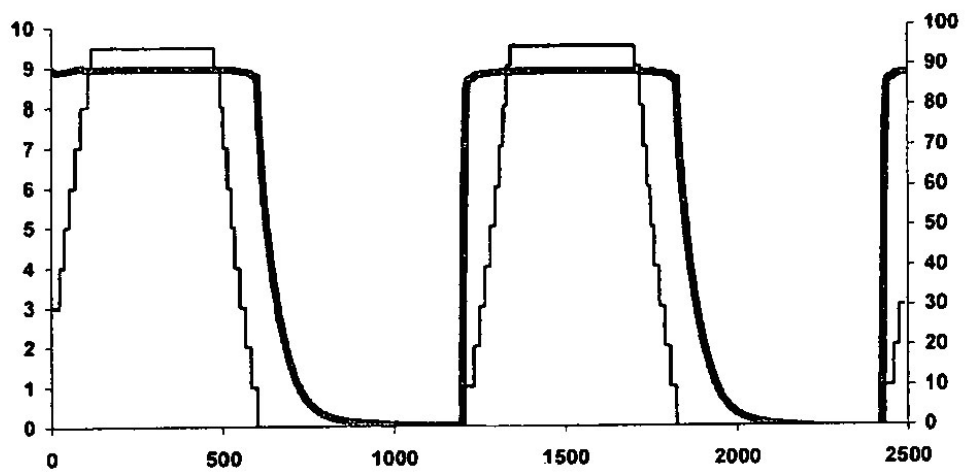
Figur 1

5

10

33

2/6



Figur 2

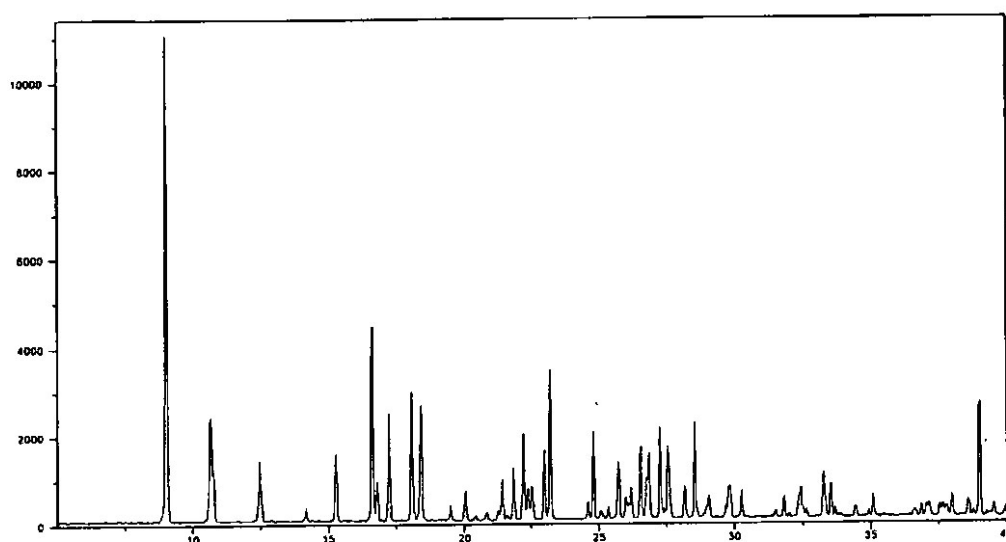
5

10

34

3/6

5

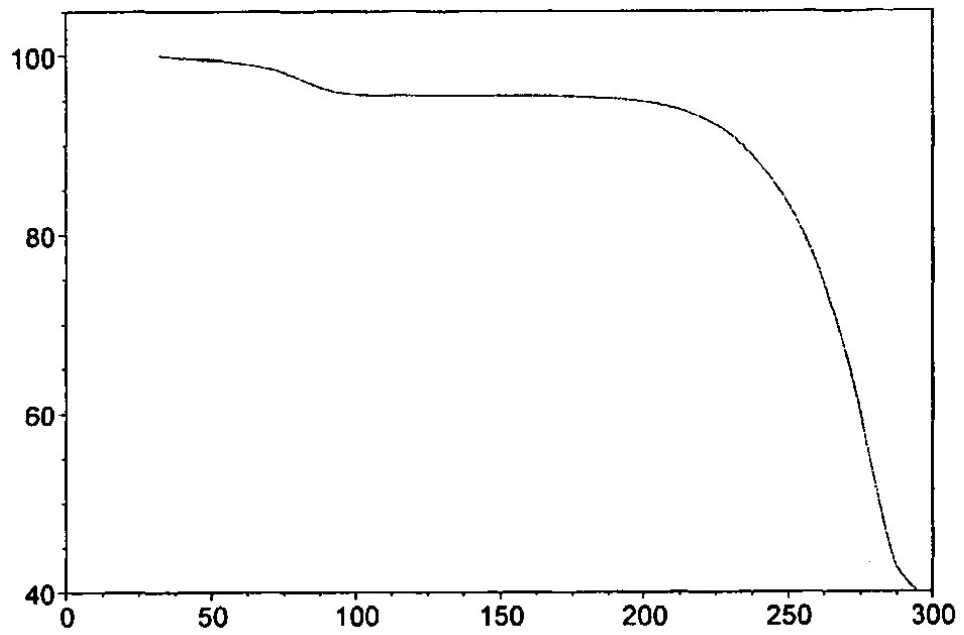


Figur 3

10

35

4/6



Figur 4

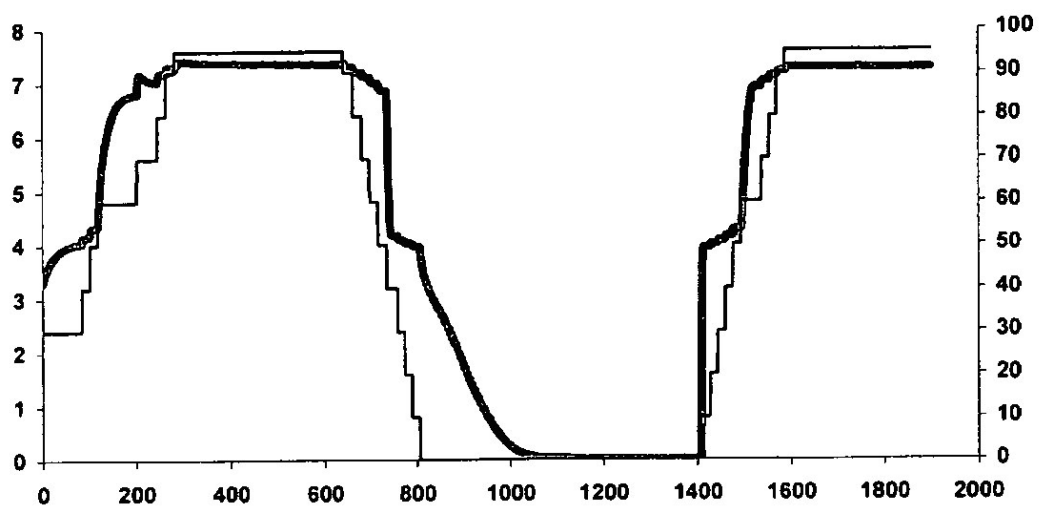
5

10

36

5/6

5



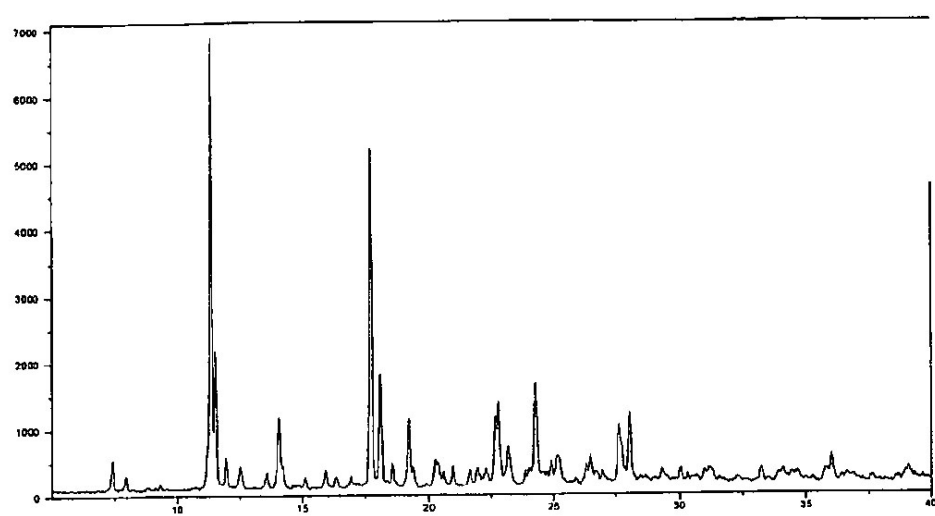
Figur 5

10

37

6/6

5



Figur 6