

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2009.12.04	(73) Titular(es): H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridade(s): 2008.12.05 DK 200801729 2008.12.05 US 120132 P	OTTILIAVEJ 9 2500 VALBY	DK
(43) Data de publicação do pedido: 2011.03.30	BIOTIE THERAPIES CORP.	FI
(45) Data e BPI da concessão: 2012.02.22 070/2012	(72) Inventor(es): CARLA DE FAVERI	IT
	FLORIAN ANTON MARTIN HUBER	AT
	HEIDI LOPEZ DE DIEGO	DK
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS	
	RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **DI-HIDRATO DE CLORIDRATO DE NALMEFENO**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO RELACIONA-SE COM O DI-HIDRATO DE CLORIDRATO DE NALMEFENO, MÉTODOS DE FABRICO DE DIHIDRATO DE CLORIDRATO DE NALMEFENO, UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO DI-HIDRATO DE CLORIDRATO DE NALMEFENO E UM MÉTODO DE TRATAMENTO COMPREENDENDO A ADMINISTRAÇÃO DE DI-HIDRATO DE CLORIDRATO DE NALMEFENO.

RESUMO

"DI-HIDRATO DE CLORIDRATO DE NALMEFENO"

A presente invenção relaciona-se com o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno, métodos de fabrico de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno, uma composição farmacêutica compreendendo di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno e um método de tratamento compreendendo a administração de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno.

DESCRIÇÃO

"DI-HIDRATO DE CLORIDRATO DE NALMEFENO"

A presente invenção relaciona-se com uma nova forma não higroscópica de Cloridrato de Nalmefeno, nomeadamente di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno, em particular para formas de dosagem oral, e métodos para a sua produção.

Antecedentes

O Nalmefeno é um antagonista do receptor opióide conhecido que pode inibir os efeitos farmacológicos de ambos os agonistas opióides administrados e agonistas endógenos produzidos a partir do sistema de opióides. A utilidade clínica do Nalmefeno como antagonista vem da sua capacidade para rapidamente (e selectivamente) inverter os efeitos desses agonistas opióides, incluindo as depressões frequentemente observadas do sistema nervoso central e do sistema respiratório.

O Nalmefeno foi desenvolvido principalmente para uso no tratamento de dependência de álcool, onde tem mostrado um bom efeito em doses de 10 até 40 mg tomadas quando o doente sente que está na iminência de beber (cerca de 1-2 horas antes de beber) (Karhuvaara et al, *Alcohol*.

Clin. Exp. Res., (2007), Vol. 31 No. 7. pp 1179-1187). Adicionalmente, o Nalmefeno tem sido também investigado para o tratamento de outras adições tais como jogo patológico e dependência das compras. Nestes programas de desenvolvimento e de testes, o Nalmefeno tem sido utilizado, por exemplo como uma solução parentérica (RevexTM).

O Nalmefeno é um derivado de opiáceos, semelhante em estrutura ao antagonista opiáceo Naltrexona. As vantagens do Nalmefeno em relação à Naltrexona incluem semivida mais longa, uma maior biodisponibilidade oral e sem toxicidade observada para o fígado dependente da dose.

O Nalmefeno difere da Naltrexona pela substituição do grupo cetona na posição 6 da Naltrexona por um grupo metileno (CH₂), o qual aumenta consideravelmente a afinidade de ligação para o receptor μ -opióide. O Nalmefeno também tem elevada afinidade para os outros receptores de opióides (receptores κ e δ), e é conhecido como um "antagonista universal" dada a sua capacidade para bloquear todos os três.

O Nalmefeno pode ser produzido de acordo com o método descrito por Hanh et al., (*J. Med. Chem.*, 18, 259-262(1975), Mallinckrodt (US 4,751,307), e Meltzner et al., (patente US No. 4,535,157).

Usando os métodos acima mencionados, é obtida a base livre de Nalmefeno, a qual pode ser subsequentemente convertida num sal cloridrato, usando métodos convencionais.

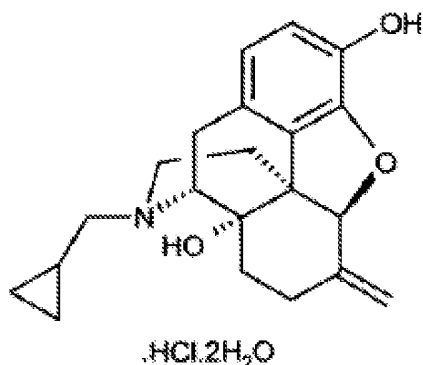
De acordo com Brittain, (*Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients* (1996), Vol 24, pp. 351-395) o cloridrato de Nalmefeno pode ser recristalizado a partir da água, dando uma substância farmacológica pura, a qual inevitavelmente consiste de uma fase de cristal monohidrato. Na mesma revisão a fase monohidrato de cloridrato de Nalmefeno é descrita como essencialmente não higroscópica uma vez que pode somente absorver até 1% de humidade fortuita.

Os inventores da presente invenção verificaram que, contrariamente à literatura, o cloridrato de Nalmefeno como um monohidrato é higroscópico.

Há portanto necessidade de fornecer uma nova, estável e não higroscópica forma de hidrato de Nalmefeno e métodos para o seu fabrico.

Sumário da invenção

A presente invenção relaciona-se com di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno representado pela fórmula



preferencialmente numa forma cristalina. O referido di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno é não higroscópico.

A invenção relaciona-se também com dois métodos de produção de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno:

Método (I): transformação de cloridrato de Nalmefeno em di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno por re-suspensão em solução aquosa, por exemplo em água, tal como água pura, e

Método (II): recristalização de cloridrato de Nalmefeno em solução aquosa, por exemplo em água, tal como água pura.

O método de re-suspensão (Método I) compreende os passos de:

- (1) misturar cloridrato de Nalmefeno (cloridrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) e solução aquosa, por exemplo em água,, tal como água pura,
- (2) opcionalmente, aquecer a mistura,
- (3) opcionalmente, destilar a mistura,

- (4) agitar a mistura até a transformação estar completa, tal como menos de 1 hora, tal como cerca de 1 hora, tal como pelo menos 1 hora, e
- (5) isolar o sólido formado.

O método de recristalização (Método II) compreende os passos de:

- (a) misturar o cloridrato de Nalmefeno (cloridrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) e solução aquosa, por exemplo em água, tal como água pura,
- (b) aquecer a mistura para obter uma solução substancialmente homogênea,
- (c) opcionalmente, destilação da mistura obtida em (b),
- (d) arrefecer a solução obtida no passo (b) ou (c), semeando subsequentemente com cloridrato de Nalmefeno, e
- (e) isolamento do sólido formado.

Um aspeto adicional da presente invenção (Método III) é um método para recuperar qualquer Nalmefeno não usado a partir dos métodos I e II, compreendendo os passos de:

- (i) opcionalmente, destilação das soluções mães obtidas a partir do método (I) ou (II)
- (ii) basificação das soluções mães obtidas no passo (i), ou a partir dos métodos (I) ou (II),

- (iii) extrair a mistura com um solvente orgânico adequado,
- (iv) adicionar cloreto de hidrogénio, e
- (v) isolar o sólido formado.

A invenção relaciona-se também com composições farmacêuticas compreendendo di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno, o uso do di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno em medicina, e em particular o uso de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno para o tratamento da dependência de álcool.

Breve descrição dos desenhos

A Figura 1 mostra o termograma TGA do di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno. O eixo do y mostra a percentagem em massa, e o eixo do X mostra as temperaturas (°C). A Figura 2 mostra experiências DVS realizadas a 40°C de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno (gráfico seco). O primeiro eixo do y (esquerda) mostra a variação na massa relativa do anidro (%), e o outro eixo do y (direita) exhibe a humidade relativa pretendida (HR) (%), enquanto que o eixo do x mostra o tempo em minutos. A linha fina mostra as mudanças na HR pretendida, e a linha a cheio as mudanças em relação à massa.

A Figura 3 mostra o difratograma de raio-X de pó do di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno. O eixo do y mostra a intensidade (contagens), e o eixo do x mostra o ângulo 2Teta (°).

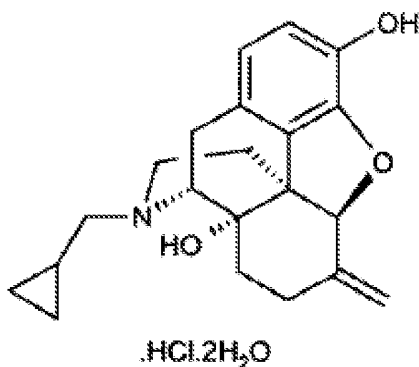
A Figura 4 mostra o termograma TGA do mono-hidrato de cloridrato de Nalmefeno. O eixo do y mostra a percentagem em massa, e o eixo do x mostra as temperaturas (°C).

A Figura 5 mostra experiências DVS realizadas a 40°C do mono-hidrato de cloridrato de Nalmefeno (gráfico seco). O primeiro eixo do y (esquerda) mostra a mudança na massa relativa do anidro (%), e o outro eixo y (direita) exhibe a humidade relativa pretendida (HR) (%), enquanto que o eixo do x mostra o tempo em minutos. A linha fina mostra as mudanças na HR pretendida, e a linha a cheio as mudanças em relação à massa.

A Figura 6 mostra o difratograma de raio X do pó do mono-hidrato de cloridrato de Nalmefeno. O eixo do y mostra a intensidade (contagens), e o eixo do x mostra o ângulo 2Teta (°).

Descrição pormenorizada da invenção

A presente invenção relaciona-se com di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno representado pela fórmula abaixo



A forma di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno é particularmente vantajosa dado que não é higroscópica. Como resultado desta característica não higroscópica, as propriedades físicas podem ser mais facilmente controladas. Isto é da maior importância quando se preparam formas de dosagem sólidas tais como formas administráveis oralmente, incluindo formas de dosagem unitária sólidas e.g. comprimidos ou pastilhas mastigáveis e cápsulas.

Como é bem conhecido na indústria farmacêutica, o processamento de produtos higroscópicos implica a utilização de câmaras de humidade controlada tanto para o armazenamento como para o próprio processamento. Além disso, os produtos higroscópicos acabados devem ser embalados em blisters seladas para evitar problemas de estabilidade devido à humidade. Estas desvantagens são evitadas usando o cloridrato de Nalmefeno como di-hidrato não higroscópico.

O di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno é caracterizado por ser não higroscópico e estável no seu conteúdo em água. O composto não absorve ou perde água quando exposto a uma humidade relativa (HR) entre 10% e 95%.

Como mostrado no Exemplo 1 da presente invenção, as experiências de DVS (Dinâmica de Sorção de Vapor) foram realizadas a 25°C e a 40°C. Os resultados mostraram que a

água foi absorvida pelo di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno mesmo a 95% de HR. Em contraste aqui, como mostrado no Exemplo 2, o cloridrato de Nalmefeno como mono-hidrato absorveu cerca de 2,5% de água quando exposto a 95% de HR e 40°C.

Mais ainda, o resultado no Exemplo 2 mostrou que em contraste com o di-hidrato, a forma mono-hidrato varia no conteúdo em água com a humidade circundante, e a HR acima de 50% a forma mono-hidrato variou na nova estrutura com alto conteúdo em água.

É portanto uma característica importante do di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno que é não higroscópico, como definido acima. Assim a presente invenção relaciona-se com di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno o qual é não higroscópico, significando que menos de 1%, assim como menos de 0,5%, assim como menos de 0,3% de humidade são absorvidos quando exposto a 95% de HR a 25°C.

O di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno é um sólido cristalino caracterizado por reflexões de raio X nos ângulos 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 e 17,20°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) como medido usando radiação CuK $_{\alpha 1}$, e com conteúdo em água de cerca de 8 até cerca de 9 %, assim como 8,7%, enquanto o mono-hidrato de cloridrato de Nalmefeno é um sólido cristalino caracterizado por reflexões de raio X nos ângulos 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 e 24,27°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) e conteúdo em água de 4-7% dependendo da humidade relativa circundante.

A presente invenção relaciona-se também com o uso de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno no fabrico de um medicamento.

Em particular, a invenção relaciona-se com o uso de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno no fabrico de um medicamento, em que o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno compreende pelo menos 5% (p/p), assim como pelo menos 10% (p/p), a pelo menos 30%, pelo menos 50% (p/p), assim como pelo menos 70% (p/p), a pelo menos 90% (p/p), a pelo menos 95% (p/p), a pelo menos 99% (p/p), ou 100% da forma de dosagem farmacêutica, particularmente uma forma de dosagem oral, e.g. uma única unidade de forma de dosagem sólida tal como um comprimido. O di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno está em particular relacionado com o uso no fabrico de um medicamento para o tratamento da dependência de álcool.

Numa outra forma de realização, a presente invenção relaciona-se com a método para tratar a dependência de álcool compreendendo administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno, e.g. numa composição farmacêutica (assim como uma forma de dosagem sólida, e.g. comprimidos para administração oral) a um doente com essa necessidade.

Pelo termo "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a quantidade/dose de um composto ou composição farmacêutica que é suficiente para produzir uma resposta

eficaz (i.e., uma resposta médica ou biológica de um tecido, sistema, animal ou ser humano procurada por um investigador, veterinário, médico ou outro clínico) mediante a administração a um doente. A "quantidade terapeuticamente eficaz" deve variar dependendo entre outras da doença e da sua gravidade, e da idade, peso, condição física e da capacidade de resposta do doente a tratar. Para além disso a "quantidade terapeuticamente eficaz" pode variar se o composto da invenção for combinado com um ou mais compostos, sendo que nesse caso a quantidade de um dado composto deve ser menor, tal como uma quantidade sub-eficaz.

O termo 'destilar' refere-se a um método de separação de misturas com base em diferenças nas suas volatilidades numa mistura líquida de fervura. A aplicação de vácuo tal como um vácuo parcial é um exemplo desse método de separação.

O termo 'pureza química' tem o seu significado normal na técnica e assim refere-se ao grau em que um composto obtido está contaminado com impurezas. Deste modo, um composto obtido que é pelo menos 98% quimicamente puro compreende pelo menos 2% de impurezas. A pureza química pode ser medida e.g. por HPLC.

O termo 'ensaio' refere-se ao conteúdo eficaz da desejada substância expresso em peso como percentagem em peso (p/p%).

O termo 'extração' refere-se a uma extração líquido-líquido em que a base de Nalmefeno livre é transferida da fase aquosa para a fase orgânica.

O termo 'ressuspensão' refere-se a um processo em que o material cristalino é suspenso num solvente ou numa mistura de solventes a uma temperatura apropriada onde o material cristalino se dissolve parcialmente e cristaliza parcialmente novamente permitindo assim a sua transformação na desejada forma e/ou a sua purificação.

KF refere-se a 'titulação Karl Fisher'.

TGA refere-se a 'Análise Termo-Gravimétrica'.

DVS refere-se a 'Sorção Dinâmica de Vapor'

Na presente invenção, o termo "solução substancialmente homogênea" é entendida para significar uma mistura líquida livre de material não dissolvido visível.

Na presente invenção, o termo "sementeira" é entendido para significar a adição de uma pequena quantidade de cristais para iniciar a precipitação do produto.

No presente contexto o termo "não higroscópico" é entendido para significar menos de 1%, assim como menos de 0,5%, assim como menos de 0,3% p/p de humidade que é absorvida quando exposto a 95% de HR a 25°C.

No presente contexto, o tamanho de particular é determinado por Difração de Laser usando um instrumento Malvern Mastersizer S como divulgado em pormenor na parte introdutória da secção experimental.

Preferencialmente a quantidade de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno numa composição farmacêutica é numa quantidade desde cerca de 10 mg até cerca de 100 mg, assim como cerca de 10 mg até cerca de 60 mg, cerca de 10 mg até cerca de 40 mg, ou cerca de 20 mg.

O termo "dependência de álcool" é um termo comumente conhecido por um perito que, na 4ª edição revista do Manual de Diagnóstico e Estatística das Doenças Mentais (DSM-IVTR) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, revisão do texto da 4ª edição, American Psychiatric Publishing, 2000), é definido como a presença de três ou mais das sete áreas da vida relacionadas com o álcool no mesmo período de 12 meses. Estes relacionamentos incluem tolerância, evidência de um síndrome de abstinência quando o álcool é descontinuado ou a ingestão é reduzida, potencial interferência com o funcionamento da vida associado ao gasto de uma grande quantidade de tempo com o uso de álcool e retorno ao uso apesar dos evidentes problemas físicos e fisiológicos.

A composição farmacêutica compreendendo di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno pode ainda compreender um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis.

Métodos para a preparação de preparações farmacêuticas sólidas são bem conhecidos da técnica. Ver, *e.g.*, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Preparações sólidas, tais como comprimidos, podem ser preparadas através da mistura de componentes ativos com um transportador comum, tais como um adjuvante e/ou diluente, e subsequentemente comprimindo a mistura numa máquina de fazer comprimidos. Exemplos não limitativos de adjuvantes e/ou diluentes incluem: amido de milho, lactose, talco, estearato de magnésio, gelatina, lactose, gomas, e afins. Qualquer outro adjuvante ou aditivo tais como corantes, aroma, e conservantes podem também ser usados desde que sejam compatíveis com os componentes ativos. As composições farmacêuticas da invenção portanto compreendem tipicamente uma quantidade eficaz de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno e um ou mais transportadores farmacêuticamente aceitáveis.

De acordo com a presente invenção, é visado que o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno pode ser administrado em qualquer modo adequado, *e.g.*, oralmente ou parentericamente, e pode ser apresentado de qualquer forma adequada para essa administração, *e.g.*, na forma de comprimidos, cápsulas, pós, xaropes ou soluções ou dispersões para injeção. Numa forma de realização, o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno é preferencialmente administrado na forma de uma entidade farmacêutica sólida, adequadamente como um comprimido ou cápsula.

Um aspeto adicional da presente invenção relaciona-se com métodos para obter di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno. O di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno pode ser obtido por quaisquer dos métodos (I) e (II), como será realçado a seguir.

Método (I) transformação de cloridrato de Nalmefeno em di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno por ressuspensão em solução aquosa, tal como água, tal como água pura e
Método (II) recristalização de cloridrato de Nalmefeno em solução aquosa, tal como água, tal como água pura

De acordo com um aspeto da invenção, o método de ressuspensão (Método (I)) compreende os passos de:

- (1) misturar cloridrato de Nalmefeno (cloridrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) e solução aquosa, tal como água, tal como água pura
- (2) opcionalmente, aquecer a mistura,
- (3) opcionalmente, destilar a mistura
- (4) agitar a mistura, e
- (5) isolar o sólido formado.

Numa forma de realização do Método (I), o cloridrato de Nalmefeno é transformado em di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno através de ressuspensão em solução aquosa. Numa outra forma de realização o cloridrato de Nalmefeno é transformado em di-hidrato de cloridrato de

Nalmefeno por ressuspensão em água. Ainda numa outra forma de realização o cloridrato de Nalmefeno é transformado em di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno por ressuspensão em água pura.

A proporção da solução aquosa tal como água, tal como água pura, usada no passo (1) pode variar desde cerca de 0,5 mL até cerca de 4 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), assim como desde cerca de 1 mL até cerca de 2 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), mais preferencialmente cerca de 1,5 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g). O cloridrato de Nalmefeno usado pode ser selecionado a partir de qualquer forma hidratada ou solvatada de Nalmefeno ou misturas de formas hidratadas e/ou solvatadas com ou sem solventes. Numa forma de realização o cloridrato de Nalmefeno como mono-hidrato é usado. Numa outra forma de realização do Método (I), cloridrato de Nalmefeno é usado numa forma hidratada. Numa outra forma de realização, cloridrato de Nalmefeno é usada na forma solvatada. Ainda numa outra forma de realização, cloridrato de Nalmefeno é usado numa mistura de forma hidratada e solvatada.

Numa forma de realização do Método (I), os solventes compreendidos nas referidas formas hidratadas e/ou solvatadas são selecionados a partir do grupo que consiste em acetona, n-propanol, isopropanol, diclorometano e água. Numa forma de realização o referido solvente é acetona. Numa outra forma de realização o referido solvente

é n-propanol. Ainda numa outra forma de realização o referido solvente é isopropanol. Ainda numa outra forma de realização o referido solvente é diclorometano. Ainda numa outra forma de realização o referido solvente é água.

O aquecimento no passo (2) é um passo opcional, que pode sob certas condições ser benéfico com vista a aumentar a taxa de dissolução da mistura obtida no passo (b). A temperatura de aquecimento pode depender das circunstâncias. Sob certas circunstâncias a mistura deve ser eficientemente realizada à temperatura ambiente (20-25°C). Prevê-se que numa forma de realização o aquecimento no passo (2) é até cerca de 50°C. Numa outra forma de realização, o aquecimento do passo (2) é até 50°C ou menos. Numa outra forma de realização o aquecimento do passo (2) é de cerca de 20°C até cerca de 40°C. Ainda numa outra forma de realização o aquecimento no passo (2) é até cerca de 30°C.

O passo (2) e o passo (3) podem ser realizados com ou sem agitação.

A destilação no passo (3) pode ser realizada para remover os solventes orgânicos se presentes na mistura. A destilação pode ser realizada aplicando vácuo.

A agitação no passo (4) pode ser realizada à temperatura de cerca de 0°C até cerca de 50°C, assim como 45°C, assim como desde 20°C até cerca de 40°C. Numa forma

de realização, a mistura é agitada durante menos de uma hora. Numa outra forma de realização a mistura é agitada durante cerca de uma hora. Ainda numa outra forma de realização a mistura é agitada durante pelo menos uma hora.

O sólido pode ser isolado a temperatura numa gama de cerca de 0-25°C assim como 0-20°C e mais preferencialmente na gama de 0-5°C com vista a baixar a solubilidade do produto, tal como em água, e para aumentar o rendimento. O sólido pode ser isolado por filtração e lavado com um solvente adequado. Solventes para lavagens incluem água e misturas de água/solventes orgânicos ou solventes orgânicos puros. Preferencialmente é usada água e numa outra forma de realização água pré-arrefecida é preferida. Quando são usados solventes orgânicos, solventes da Classe 2 ou 3 (diretrizes ICH Q3C(R4)) são preferidas. Numa forma de realização, são usados solventes classe 3 tais como acetona e acetato de etilo. Numa forma de realização é usada acetona. Numa outra forma de realização é usado acetato de etilo.

O produto pode ser seco sob vácuo abaixo de 40°C e mais preferencialmente a uma temperatura numa gama de 25-35°C.

Prevê-se que o composto obtido é pelo menos 98% quimicamente puro, tal como pelo menos 99% quimicamente puro, ou pelo menos 99,5% quimicamente puro.

De acordo com um aspeto da invenção, o método de recristalização (Método (H)) compreende os passos de:

- (a) misturar cloridrato de Nalmefeno (cloridrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) e solução aquosa, tal como água, tal como água pura,
- (b) aquecer a mistura para obter uma solução substancialmente homogénea,
- (c) opcionalmente, destilar a mistura obtida no passo (b),
- (d) arrefecer a solução obtida no passo (b) ou (c), subsequentemente semear com cloridrato de Nalmefeno, e
- (e) isolamento do sólido formado.

Numa forma de realização do Método (II), o cloridrato de Nalmefeno é transformado em di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno por recristalização em solução aquosa. Numa outra forma de realização o cloridrato de Nalmefeno é transformado em di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno por ressuspensão em água. Ainda numa outra forma de realização o cloridrato de Nalmefeno é transformado em di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno por ressuspensão em água pura.

A quantidade da solução aquosa, tal como água, tal como água pura, que é usada no passo (a) pode variar desde cerca de 0,9 mL até cerca de 4 mL de solução

aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), assim como desde cerca de 1 mL até cerca de 2 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), ou cerca de 1,5 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g). O cloridrato de Nalmefeno usado pode ser selecionado a partir de qualquer forma hidratada ou solvatada de Nalmefeno ou misturas de formas hidratadas e/ou solvatadas com ou sem solventes.

Numa forma de realização do Método (II), o cloridrato de Nalmefeno é usado na forma hidratada. Numa outra forma de realização, o cloridrato de Nalmefeno é usado na forma solvatada. Ainda numa outra forma de realização, o cloridrato de Nalmefeno é usado numa mistura de forma hidratada solvatada.

Numa forma de realização do Método (II), os solventes compreendidos nas referidas formas hidratadas e/ou solvatadas são selecionados a partir do grupo que consiste em acetona, n-propanol, isopropanol, diclorometano e água. Numa forma de realização o referido solvente é acetona. Numa outra forma de realização o referido solvente é n-propanol. Ainda numa outra forma de realização o referido solvente é isopropanol. Ainda numa outra forma de realização o referido solvente é diclorometano. Ainda numa outra forma de realização o referido solvente é água.

A suspensão pode ser aquecida até uma solução substancialmente homogênea ser obtida, i.e. uma solução. O aquecimento no passo (b) pode ser realizada para atingir

uma temperatura de cerca de 50°C até cerca de 100°C, assim como cerca de 50°C até cerca de 90°C, ou cerca de 70°C até cerca de 85°C.

Pode ser depois aplicado vácuo parcial para remover vestígios de voláteis orgânicos, se presentes, no passo (c).

A solução obtida quer a partir do passo (b) ou do passo (c) pode opcionalmente ser filtrada (e.g. através de um cartucho de 0,65 µm) para remover matérias estranhas antes de se proceder ao passo (d).

No passo (d) a solução pode ser arrefecida a uma temperatura entre 40°C até cerca de 50°C e semeada. Numa forma de realização da invenção, a sementeira é realizada a uma temperatura entre 40°C e 50°C. A sementeira é realizada com cristais de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno. O material de Nalmefeno semeado pode, numa forma de realização da invenção, ser obtido pelo método de ressuspensão (I) descrito acima.

A quantidade de cristal de semente adicionado no passo (d) pode ser desde cerca de 1/2000 (p/p) de cristal de semente de cloridrato de Nalmefeno/cloridrato de Nalmefeno adicionado no passo (a), assim como desde cerca de 1/1000 (p/p) de cristal de semente ou 1/200 de cristal de semente de cloridrato de Nalmefeno/cloridrato de Nalmefeno adicionado no passo (a).

Uma rampa de refrigeração adequada, tal como uma rampa de refrigeração rápida, e uma agitação apropriada, tal como uma agitação vigorosa, impede os cristais já formados de crescerem mais e ajuda a fornecer um produto com um bem definido, estreito e relativamente pequeno tamanho de partícula. O arrefecimento desde a temperatura de sementeira até à temperatura de isolamento pode ser completada em poucas horas e mais preferencialmente dentro de 1 hora. A mistura semeada obtida no passo (d) pode portanto ser adicionalmente sujeita a um arrefecimento, tal como arrefecimento rápido, o qual compreende os passos de:

(d') um arrefecimento adicional de uma mistura a uma temperatura de cerca de 0-5°C tal como mais de um período de tempo de cerca de 45 minutos ou mais, e

(d'') em seguida a mistura pode ser mantida a uma temperatura de cerca de 0-5°C durante e.g. cerca de 45 minutos ou mais antes de isolar o sólido formado de acordo com o passo (e).

O sólido formado no passo (e) pode ser isolado. O sólido pode ser isolado a uma temperatura numa gama de cerca de 0-20°C e mais preferencialmente na gama de 0-5°C com vista a baixar a solubilidade do produto em água e deste modo aumentar o rendimento. O sólido pode ser isolado por filtração e lavado com um solvente adequado. Solventes para lavagens incluem água e misturas de água/solventes orgânicos ou solventes orgânicos puros. Numa forma de

realização os solventes para lavagem são selecionados a partir do grupo que consiste em acetona e água. Numa forma de realização é usada acetona. Numa outra forma de realização uma mistura de acetona e água. Ainda numa outra forma de realização é usada água. Numa outra forma de realização a água usada é água pré-arrefecida. Quando os solventes orgânicos são usados para lavagem, solventes da Classe 2 ou 3 (diretrizes ICH Q3C(R4)) são preferidos, mais preferencialmente solventes classe 3 tais como acetona e acetato de etilo. Numa forma de realização é usado acetato de etilo.

O produto pode ser seco sob vácuo abaixo dos 40°C e mais preferencialmente a uma temperatura numa gama de 25-35°C.

Prevê-se que o composto obtido é pelo menos 98% quimicamente puro, assim como pelo menos 99% quimicamente puro, ou pelo menos 99,5% quimicamente puro.

É adicionalmente previsto que o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno obtido pelo método (II) acima tenha a seguinte distribuição do tamanho de partícula: D90 igual a ou abaixo de 400 µm e D50 igual a ou abaixo de 200 µm, e D10 igual ou abaixo de 50 µm, e com proporção D90/D50 igual ou abaixo de 2,5, em que D"XX" (XX é dado como 10, 50 ou 90) é definido como o valor para o qual uma "percentagem XX" (dada em volumes) das partículas tem um diâmetro sob o valor indicado. Portanto para D10, 10 percentagem do

tamanho de partícula (em volume) tem um diâmetro igual ou abaixo de 50 µm.

Recuperação de cloridrato de Nalmefeno das soluções mães
(Método III):

O cloridrato de Nalmefeno é altamente solúvel em soluções aquosas tal como água, tal como água pura, e portanto uma parte deste material é perdido nas soluções mães. Para recuperar qualquer cloridrato de Nalmefeno não usado nos métodos I ou II, descrito acima, foi desenvolvido um método para a recuperação que compreende

- (i) opcionalmente, destilar as soluções mães obtidas pelo método (I) ou (II)
- (ii) basificar as soluções mães obtidas no passo (i), ou a partir dos métodos (I) ou (II),
- (iii) extrair a mistura com um solvente orgânico adequado,
- (iv) adicionar cloreto de hidrogénio, e
- (v) isolar o sólido formado.

A basificação no passo (ii) é realizada para trazer o pH na gama de 8-10, assim como 8-9 usando uma base orgânica ou inorgânica. Numa forma de realização do Método (III), a basificação do passo (ii) é realizada com hidróxido de amónio.

No passo de extração (iii) o solvente orgânico pode ser selecionado a partir do grupo compreendendo hidrocarbonetos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, e

preferencialmente diclorometano, 2-metil-tetra-hidrofurano, acetato de etilo, 2-butanona, ainda mais preferencialmente diclorometano. Numa forma de realização o solvente orgânico são hidrocarbonetos halogenados. Numa outra forma de realização o solvente orgânico são éteres. Numa outra forma de realização o solvente orgânico é selecionado a partir do grupo de ésteres. Numa outra forma de realização o solvente orgânico é selecionado do grupo de cetonas. Numa outra forma de realização o solvente orgânico é diclorometano. Numa outra forma de realização o solvente orgânico é 2-metil-tetra-hidrofurano. Numa outra forma de realização o solvente orgânico é acetato de etilo. Numa outra forma de realização o solvente orgânico é 2-butanona.

A solução de base Nalmefeno num solvente orgânico obtido no passo (iii) é tratada com cloreto de hidrogénio para precipitar cloridrato de nalmefeno.

A quantidade de cloreto de hidrogénio adicionada no passo (iv) depende de diferentes fatores tais como a quantidade de Nalmefeno nas soluções mães usadas, e deve ser visível para um perito na técnica. Após ser adicionado ácido clorídrico a uma mistura no passo (iv) o produto é deixado precipitar.

O sólido precipitado pode ser isolado como descrito para os métodos I e II.

Prevê-se que o composto obtido seja pelo menos

98% quimicamente puro, assim como pelo menos 99% quimicamente puro, ou pelo menos 99,5% quimicamente puro.

Exemplos

No presente contexto, a pureza química é medida por HPLC usando as condições abaixo:

Condições cromatográficas:

Coluna: MC Básico B-03-5, 5 μ m, 250 x 4,6 mm ou equivalente

Fase Móvel A: Tampão

Fase Móvel B: Metanol

Tampão: Dissolver 1,1 g de Octanosulfonato de sódio (FW 216,28) em 1 L de água. Ajustar o pH a 3,8 com H₃PO₄ diluído.

Temperatura da Coluna: 35°C

Detetor: UV a 230 nm

Fluxo: 1,5 mL/min

Volume de Injeção: 20 μ L

Tempo de Análise: 50 minutos

Tempo (min)	Fase Móvel A	Fase Móvel B
0	90	10
10	70	30
25	50	50
40	20	80
50	20	80

No presente contexto, o tamanho de partículas é determinado por Difração de Laser usando um instrumento Malvern Mastersizer S constituído por um transmissor DE laser (LASER HELIUM- NEON - comprimento de onda 632 nm), um sistema ótico (lentes 300 F, gama 0,5 - 900 µm), uma célula de medição para suspensão (comprimento do feixe 2,4 mm) e um detetor fotodiodo. A amostra é analisada usando óleo mineral (CAS 8042-47) como dispersante.

Exemplo 1

1.1a Preparação do di-hidrato

O di-hidrato foi preparado como se segue:

20 g de cloridrato de Nalmefeno bruto (pureza química 99,26%, ensaio 92,9%) foi suspenso em 24 mL de água. A mistura foi aquecida e o sólido dissolvido completamente a 60-65°C. A solução foi aquecida até 70°C e mantida a essa temperatura durante 15 minutos. A solução foi arrefecida desde os 70°C até 20°C em 3 horas usando uma rampa linear.

A 50°C, o cloridrato de Nalmefeno foi adicionado como semente. A semente não dissolve e o Nalmefeno começa a cristalizar. Quando a rampa de arrefecimento ficou terminada a suspensão foi mantida sob agitação a 20°C durante 2,5 dias. O sólido foi filtrado e lavado com acetona (50 mL). O produto húmido foi seco durante a noite sob vácuo a 40°C produzindo 13,2 g de di-hidrato de

cloridrato de Nalmefeno (pureza química 99,74%, conteúdo em água 8,54% p/p como medido por titulação de Karl Fisher).

1.1b Preparação de di-hidrato

20 g de cloridrato de Nalmefeno bruto (pureza química 97,2%, ensaio 82,6%) foram suspensos em 30 mL de água. A mistura foi aquecida e o sólido dissolvido completamente a 80°C. Os voláteis orgânicos foram removidos por destilação a vácuo. A solução foi arrefecida até 50°C.

A 50°C, o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno foi adicionado como semente. A mistura foi mantida a 50°C durante 3 horas e depois deixada arrefecer até 20°C. A suspensão foi mantida sob agitação a 20°C durante cerca de 2,5 dias. O sólido foi filtrado e lavado com acetona (20 mL). O produto húmido foi seco durante a noite sob vácuo a 30°C produzindo 11,5 g de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno (pureza química 99,78%, conteúdo em água 8,78 % p/p como medido por titulação de Karl Fisher).

1.2 Propriedades do di-hidrato

No TGA (figura 1) cerca de 10 mg de amostra são aquecidos a 10°/min numa panela aberta sob fluxo de azoto. O termograma mostra uma perda de peso de cerca de 8,5% partindo a 0, temperatura ambiente e terminando a 125-150°C.

As experiências DVS foram realizadas a 25°C e a 40°C. A forma das curvas era a mesma às duas temperaturas; a curva a 40°C é mostrada na figura 2. O di-hidrato é retido a umidade relativa de 10-95%. Adsorção à superfície a alta umidade relativa é menos que 0,2%. A dessorção da água dos cristais ocorre lentamente sob 10%HR. A curva DVS porém mostra completa rehidratação após secagem até 0%HR, portanto a rede cristalina é retida por este tratamento.

O difratograma de raio X em pó para o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno como obtido usando radiação Cu K α 1 é mostrado na figura 3. O difratograma é medido em modo de reflexão na gama de 5-40°2 θ . É caracterizado por reflexões XRPD a 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 e 17,20°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$).

Exemplo 2

2.1a Preparação do mono-hidrato

25 g de cloridrato de Nalmefeno (pureza química 99,24, ensaio 84,1) foram suspensos em 32 mL de água. A mistura foi aquecida até 80°C. O vácuo foi aplicado para destilar solventes orgânicos de baixa ebulição. A solução foi arrefecida até 20°C numa hora usando uma rampa linear. A suspensão foi mantida sob agitação durante duas horas e depois adicionalmente arrefecida até 4°C numa hora e mantida sob agitação a esta temperatura durante um período adicional. O sólido foi filtrado e lavado com 25 mL de acetona. O sólido húmido foi seco durante a noite sob vácuo

a 30°C produzindo 13,5 g de mono-hidrato de cloridrato de Nalmefeno (conteúdo em água 4,74% p/p como medido por titulação de Karl Fisher, rendimento 61%).

2.1b Preparação do mono-hidrato

Num reator revestido foram carregados o cloridrato de Nalmefeno (72,3 g) e água (100 mL). A suspensão foi aquecida até 85°C obtendo uma solução. Foi aplicado fluxo de azoto. A solução foi arrefecida até 60°C em cerca de 50 minutos e depois mantida a esta temperatura durante 10 minutos. O produto começou a precipitar a 60°C. A suspensão foi arrefecida adicionalmente até 55°C e mantida a 55°C durante 10 minutos. As suspensões foram arrefecidas até 8°C em cerca de uma hora e mantida a esta temperatura durante 30 minutos antes do isolamento. O sólido foi filtrado e lavado com 83 mL de acetona. O sólido foi seco produzindo 48,6 g de mono-hidrato de cloridrato de Nalmefeno.

2.2 Propriedades do mono-hidrato

Em TGA (Figura 4) cerca de 5 mg de amostra foram aquecidos a 10°/min numa panela aberta sob fluxo de azoto. O termograma mostrou a perda de peso de cerca de 4% partindo da temperatura ambiente e terminando a 100-110°C.

Experiências DVS foram realizadas a 25°C e a 40°C. A forma das curvas foi a mesma, somente a curva a 40°C é mostrada (Figura 5).

A maioria da água de hidratação (4%) foi absorvida a 10%HR. Depois o peso aumentou lentamente com a humidade até 4,3% a 50%HR, mas a 60%HR subitamente aumentou para 6,9% e depois novamente aumentou lentamente até 7,3% a 95%HR. As quantidades aqui são dadas como % de aumento relativo ao peso em seco, assim o ganho de peso correspondente ao mono-hidrato foi 4,8% e um 1,5 hidratado corresponde a um ganho de 7,2%. A curva portanto mostrou que o conteúdo em água do mono-hidrato não foi constante mas muda com a humidade relativa.

O difratograma de raio X do pó (Figura 6) para o mono-hidrato de cloridrato de Nalmefeno tal como obtido usando radiação Cu K α 1 é mostrado na figura 6. O difratograma é medido em modo de reflexão numa gama de 5-40°2 θ . É caracterizado por reflexões XRPD a 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 e 24,27°2 θ ($\pm 0,1$ °2 θ).

Exemplo 3

Preparação de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno

Cloridrato de Nalmefeno Bruto (7,67 Kg, ensaio 93,9%) e água (8,6 litros) foram carregados para um reator adequado. A suspensão foi aquecida até 80°C até o substrato estar completamente dissolvido. O vácuo foi depois aplicado para remover os solventes orgânicos. A solução resultante foi depois filtrada através de um cartucho de 0,65 μ m e depois diluída com água (2,1 litros) usados para lavar o

reator e as tubagens. A solução foi arrefecida até 50°C e foram adicionados 7 g de di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno como material de sementeira. A mistura foi arrefecida até 0-5°C numa hora sob agitação eficiente e depois mantida sob agitação durante mais uma hora. O sólido foi filtrado e lavado com acetona. O produto molhado foi seco a 25°C sob vácuo para dar di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno (5,4 Kg; rendimento 73%) com uma pureza química de 99,89% (HPLC).

O tamanho de partícula do di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno assim obtido foi determinado por Difração de Laser usando um instrumento Malvern Mastersizer S. A distribuição do tamanho de partícula é reportado na tabela a seguir:

D10	D50	D90
14 μm	122 μm	287 μm

Exemplo 4

Recuperação de cloridrato de Nalmefeno

As soluções mães obtidas no Exemplo 3 foram concentradas sob vácuo. Foi adicionado hidróxido de amónio até pH 8-9. A mistura foi extraída com diclorometano à temperatura de 30-35°C. A fase orgânica foi separada e arrefecida até 25°C. Foi adicionado ácido clorídrico concentrado e o produto foi deixado a precipitar. O sólido foi filtrado e lavado com diclorometano dando assim 1,35 Kg

de HCl de Nalmefeno com uma pureza química de 98,9%, o qual pode ser transformado em di-hidrato aplicando o procedimento descrito no Exemplo 3.

Exemplo 5

Transformação de Nalmefeno HCl em di-hidrato de Nalmefeno HCl por ressuspensão

50 g de Nalmefeno HCl (mistura de mono-hidrato, solvato de acetona e di-hidrato) foram suspenso em 50 mL de água à temperatura ambiente. Foi aplicado vácuo durante uma hora para remover a acetona. A suspensão foi adicionalmente agitada à temperatura ambiente durante duas horas. O sólido foi filtrado e seco sob vácuo a 30°C obtendo 39,9 g de di-hidrato de Nalmefeno HCl puro (conteúdo em água 8,76% p/p como medido por titulação de Karl Fisher).

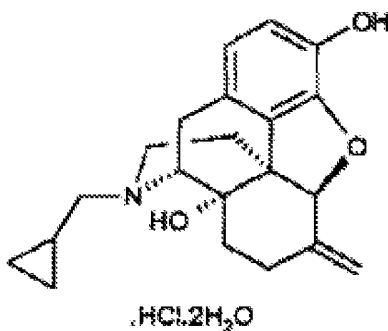
Exemplo 6

Transformação de Nalmefeno HCl em di-hidrato de Nalmefeno HCl por ressuspensão

3,6 g de mono-hidrato de Nalmefeno HCl foram suspensos à temperatura ambiente em 5 mL de água. A suspensão foi agitada a temperatura ambiente. A conversão em di-hidrato foi completada após 1,5 horas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto representado pela fórmula



2. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que o composto é na forma cristalina.

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, em que o composto na forma cristalina é caracterizado por um espectro de difracção de raio X do pó em valores de 2 usando radiação Cu K_{α1} com um pico a 8,99.

4. Composto de acordo com a reivindicação 3, em que o composto na forma cristalina é ainda caracterizado por um espectro de difracção de raio X do pó em valores de 2 valores usando radiação Cu K_{α1} com um pico a um ou mais de 10,63, 15,24, 16,55, e/ou 17,20.

5. Composto de acordo com qualquer das reivindicações precedentes sendo não higroscópico e portanto menos que 1%, tal como menos que 0,5%, tal como

menos de 0,3% p/p de humidade é absorvido quando exposto a 95% de HR a 25°C.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que o conteúdo em água é desde cerca de 8% até cerca de 9% em humidade relativa de cerca de 10% até cerca de 95%.

7. Método para obter um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, compreendendo os passos de:

- (1) misturar o cloridrato de Nalmefeno (cloridrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) e solução aquosa tal como água,
- (2) opcionalmente, aquecer a mistura,
- (3) opcionalmente, destilar a mistura,
- (4) agitar a mistura até a transformação estar completa, e
- (5) isolar o sólido formado.

8. Método de acordo com a reivindicação 7, em que a mistura em (4) é agitado durante pelo menos 1 hora.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 e 8, em que a proporção da solução aquosa tal como água usada no passo (1) varia desde cerca de 0,9 mL até cerca de 4 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), assim como desde cerca de 1 mL até cerca de

2 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), mais preferencialmente 1,5 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g).

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-9, em que Cloridrato de Nalmefeno usado no passo (1) está na forma hidratada tal como na forma de monohidratada.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-9, em que o Cloridrato de Nalmefeno usado no passo (1) está na forma solvatada ou uma mistura de formas hidratadas e solvatadas.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-11, em que a agitação é realizada no passo (2) e/ou (3).

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-12, em que a agitação no passo (4) é realizada à temperatura de cerca de 0°C até cerca de 45°C, assim como desde 20°C até cerca de 40°C.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-13, em que o sólido formado no passo (5) é isolado a uma temperatura desde cerca de 0°C até cerca de 20°C, assim como desde cerca de 0°C até cerca de 5°C.

15. Método para obter um composto de acordo com

qualquer uma das reivindicações 1-6, compreendendo os passos de:

- (a) misturar cloridrato de Nalmefeno (cloridrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenomorfinan-3,14-diol) e solução aquosa tal como água,
- (b) aquecimento da mistura para obter uma solução substancialmente homogênea,
- (c) opcionalmente, destilação da mistura obtida em (b),
- (d) arrefecimento da solução obtida no passo (b) ou (c), subsequentemente sementeira com cloridrato de Nalmefeno, e
- (e) isolamento do sólido formado.

16. Método de acordo com a reivindicação 15, em que a quantidade da solução aquosa tal como água usada no passo (a) varia desde cerca de 0,9 mL até cerca de 4 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), assim como desde cerca de 1 mL até cerca de 2 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g), ou cerca de 1,5 mL de solução aquosa/cloridrato de Nalmefeno (g).

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15-16, em que o aquecimento do passo (b) é realizado para atingir a temperatura de cerca de 50°C até cerca de 100 °C, tal como a cerca de 50°C até cerca de 90 °C, ou a cerca de 70°C até cerca de 85°C.

18. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15-17, em que a solução do passo (d) é arrefecida à temperatura entre 40 até 50°C e a sementeira é realizada a essa temperatura.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15-18, em que a quantidade de cristais de semente adicionados no passo (d) é desde cerca de 1/2000 (p/p) de cristais de semente de cloridrato de Nalmefeno/cloridrato de Nalmefeno adicionados no passo (a), assim como desde cerca de 1/1000 (p/p) de cristais de semente ou 1/200 de cristais de semente de cloridrato de Nalmefeno/cloridrato de Nalmefeno adicionados no passo (a).

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15-19, em que o Nalmefeno usado para sementeira é di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15-20, em que a semente de cristal adicionada no passo (d) é obtida por um método de acordo com as reivindicações 7-14.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15-21, em que a mistura obtida no passo (d) compreendendo o(s) cristal(is) de semente, é adicionalmente submetido a:

(d') arrefecimento adicional da mistura até à

temperatura de cerca de 0-5°C durante um período de tempo de cerca de 45 minutos ou mais, e

(d'') em seguida manter a mistura a uma temperatura de cerca de 0-5°C durante cerca de 45 minutos ou mais,

antes de isolar o sólido formado de acordo com o passo (e) da reivindicação 18.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 15-22, em que o sólido formado é isolado à temperatura de cerca de 0-5°C no passo (e) da reivindicação 16.

24. Método de acordo com qualquer das reivindicações 15-23, em que o composto obtido tem a seguinte distribuição do tamanho de partícula: D90 igual ou abaixo de 400 µm, D50 igual ou abaixo de 200 µm, D10 igual ou abaixo de 50 µm, com proporção de D90/D50 igual ou abaixo de 2,5; como medido sob as condições dadas aqui.

25. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-14 e 15-24, para obter um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1-6 para uso numa composição farmacêutica.

26. Método de acordo com qualquer das reivindicações 7-25, compreendendo adicionalmente os passos de:

- (i) opcionalmente, destilação das soluções mães obtidas do método definido na reivindicação 7 ou 15,
- (ii) basificação das soluções mães obtidas no passo (i), ou a partir dos métodos definidos nas reivindicações 7 ou 15,
- (iii) extração da mistura com um solvente orgânico adequado,
- (iv) adicionar cloreto de hidrogénio, e
- (v) isolar o sólido formado.

27. Método de acordo com a reivindicação 26 em que a basificação no passo (ii) é realizada até o pH ser numa gama de 8-10.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, em que a basificação no passo (ii) é realizada até o pH ser numa gama de 8-9.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 27-28, em que a basificação no passo (ii) é realizada com hidróxido de amónio.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 27-29, em que os solventes usados no passo de extração (iii) são selecionados a partir do grupo compreendendo hidrocarbonetos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, mais preferencialmente diclorometano, 2-metil-tetra-hidrofurano, acetato de etilo, 2-butanona, e mais preferencialmente diclorometano.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 7-14, 15-25 e 26-30, em que o composto obtido é pelo menos 98% quimicamente puro, assim como pelo menos 99% quimicamente puro ou pelo menos 99,5% quimicamente puro.

32. Composição farmacêutica compreendendo um composto como definido em qualquer das reivindicações 1-6.

33. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 32, em que o di-hidrato de cloridrato de Nalmefeno compreende pelo menos 5% (p/p), assim como pelo menos 10% (p/p), pelo menos 30%, pelo menos 50% (p/p) pelo menos 70% (p/p), pelo menos 90% (p/p), pelo menos 95% (p/p), pelo menos 99% (p/p), ou 100% da forma de dosagem farmacêutica.

34. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 32 ou 33, compreendendo adicionalmente um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis.

35. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-34, numa forma de dosagem sólida, tal como comprimidos, para administração oral.

36. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-35, compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6 numa quantidade terapeuticamente eficaz.

37. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-36 compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6 numa quantidade de cerca de 10 mg até cerca de 100 mg, tal como cerca de 10 mg até cerca de 60 mg, cerca de 10 mg até cerca de 40 mg, ou cerca de 20 mg.

38. Método para produzir uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-37, compreendendo um método de acordo com qualquer uma das reivindicações 8-14 ou 15-31.

39. Composto de acordo com a reivindicação 1-6, para uso em medicina.

40. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, ou uma composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 32-37, para uso no tratamento da dependência de álcool.

Lisboa, 27 de Março de 2012

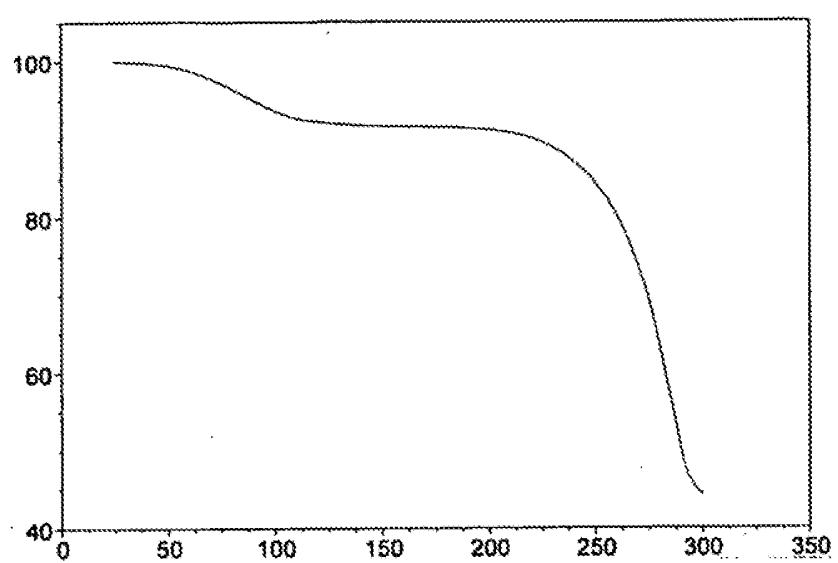


Figura 1

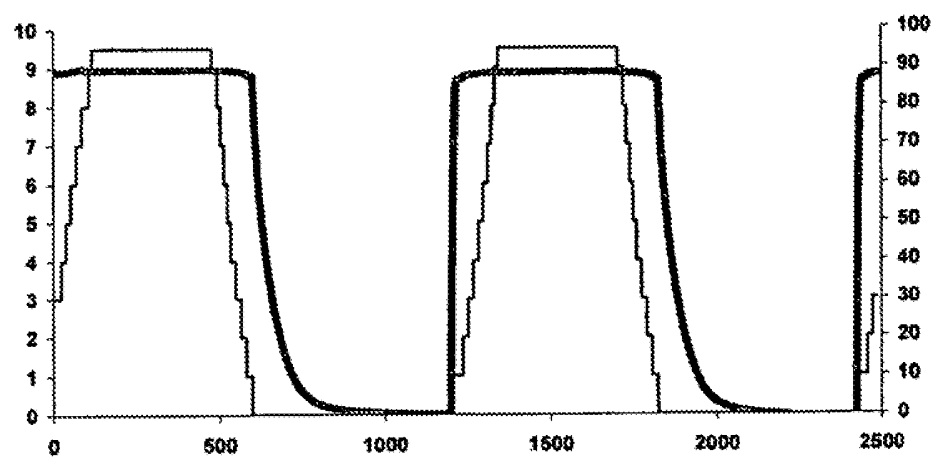


Figura 2

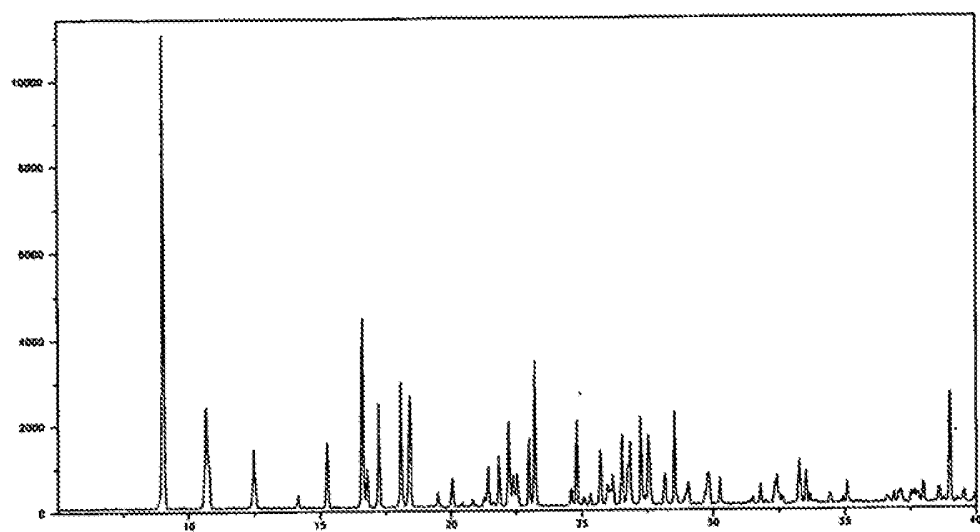


Figura 3

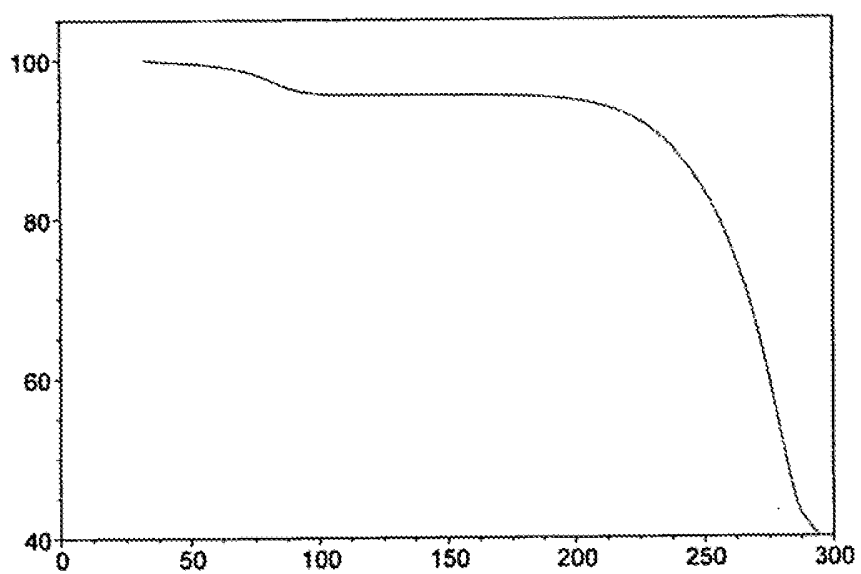


Figura 4

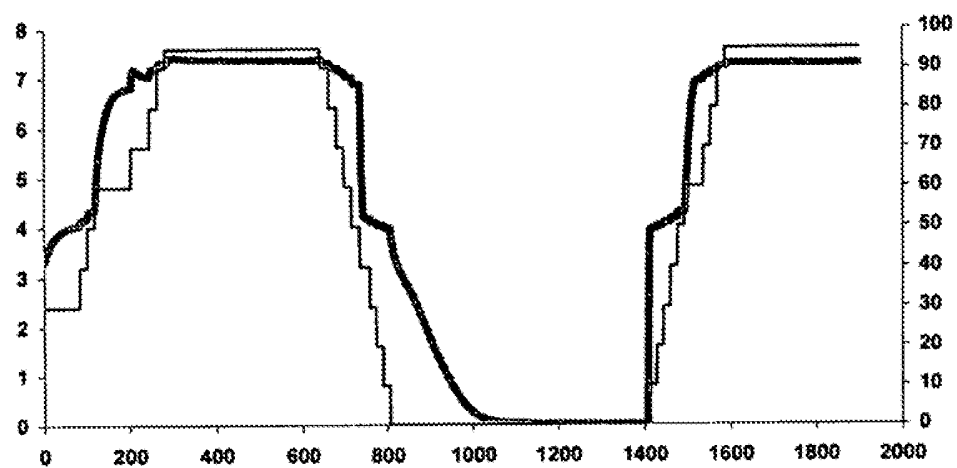


Figura 5

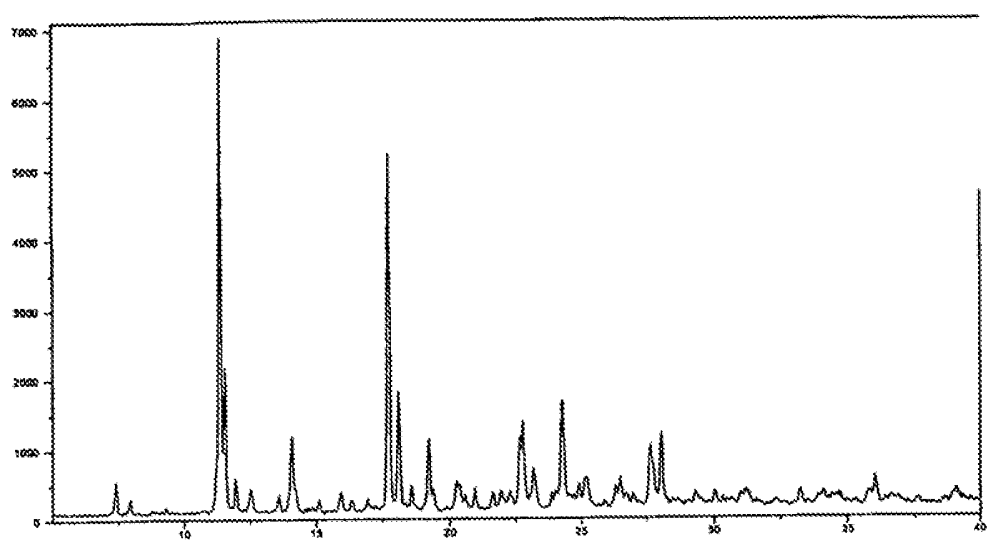


Figura 6

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4751307 A, Mallinckrodt
- US 4535157 A, Meltzer

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- KARHUVAARA et al. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, vol. 31 (7), 1179-1187
- HANH et al. *J. Med. Chem.*, 1975, vol. 18, 259-262
- BRITAIN. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*, 1996, vol. 24, 351-395
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Publishing, 2000
- Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins, 2005