

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 018948

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2013.11.29

(51) Int. Cl. C07D 489/08 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)

(21) Номер заявки
201170753

(22) Дата подачи заявки
2009.12.04

(54) НАЛМЕФЕНА ГИДРОХЛОРИД ДИГИДРАТ

(31) РА200801729

(56) WO-A2-2008109156
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, page 719

(32) 2008.12.05

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, cited in the application compound lib

(33) DK

(43) 2011.12.30

(86) РСТ/ДК2009/050320

(87) WO 2010/063292 2010.06.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK); БАЙОТАЙ
ТЕРАПИС КОРП. (FI)

(72) Изобретатель:

Лопес Де Диего Хейди (DK), Де
Фавери Карла, Хубер Флориан Антон
Мартин (IT)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к налмефена гидрохлорид дигидрату, способам получения налмефена гидрохлорид дигидрата, фармацевтической композиции, содержащей налмефена гидрохлорид дигидрат, и способам лечения, включающим назначение к приему налмефена гидрохлорид дигидрата.

B1

018948

018948 B1

Настоящее изобретение относится к новой негигроскопичной форме налмефена гидрохлорида, а именно налмефена гидрохлорид дигидрату, в особенности к лекарственным формам для перорального применения, и способам его получения.

Уровень техники

Налмефен является известным антагонистом опиоидного рецептора, который способен подавлять фармакологические эффекты как принимаемых опиоидных агонистов, так и эндогенных агонистов, производимых опиоидной системой. Клиническое значение в качестве антагониста налмефен приобрел благодаря своей способности быстро (и избирательно) обращать эффекты этих опиоидных агонистов, включая часто наблюдаемые депрессии центральной нервной системы и дыхательной системы.

Изначально налмефен был разработан для применения при лечении алкогольной зависимости, где продемонстрировал положительный эффект в дозах от 10 до 40 мг при заблаговременном приеме до ожидаемого употребления алкоголя (примерно за 1-2 ч до приема алкоголя) (Karhuvaara et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), vol. 31 № 7, p. 1179-1187). Кроме того, налмефен также исследовался для лечения других зависимостей, таких как патологическое пристрастие к риску и пристрастие к шоппингу. В этих экспериментальных программах и тестированиях налмефен использовался, например, в виде первичного раствора (RevexTM).

Налмефен представляет собой производное опиата, схожее по структуре с опиоидным антагонистом налтрексоном. Преимущества налмефена по отношению к налтрексону включают более продолжительный период полураспада, превосходящую биодоступность при пероральном введении и отсутствие наблюдаемой дозозависимой гепатотоксичности.

Налмефен отличается от налтрексона заменой кетоновой группы в позиции 6 налтрексона на метиленовую (CH₂) группу, которая значительно повышает аффинность связывания с μ -опиоидным рецептором. Также налмефен обладает высокой аффинностью к другим опиоидным рецепторам (к- и δ -рецепторам) и благодаря своей способности блокировать все три известны как "универсальный антагонист".

Налмефен может быть получен по способу, описанному Hanh и соавторами (J. Med. Chem., 18, 259-262 (1975), Mallinckrodt (патент США № 4751307) и Meltzner et al. (патент США № 4535157).

Используя вышеуказанные методы, получают свободное основание налмефена, которое далее может быть преобразовано в хлористо-водородную соль, с применением стандартных методов.

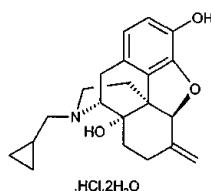
По Brittain (Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients (1996), vol. 24, p. 351-395) налмефена гидрохлорид может быть перекристаллизован из воды с выходом чистого активного вещества, которое обязательно состоит из моногидратной кристаллической формы. В том же обзоре моногидратная кристаллическая форма налмефена гидрохлорида описана как существенно негигроскопическая, так как может сорбировать только до 1% дополнительной влаги.

Авторы настоящего изобретения установили, что вопреки опубликованным данным налмефена гидрохлорид в форме моногидрата является гигроскопичным.

Следовательно, необходима разработка новой, стабильной и негигроскопичной гидратной формы налмефена и способов ее получения.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к налмефена гидрохлорид дигидрату, представленному формулой



предпочтительно в кристаллической форме. Указанный налмефена гидрохлорид дигидрат является негигроскопичным.

Изобретение далее относится к двум способам получения налмефена гидрохлорид дигидрата:

способ (I): преобразование налмефена гидрохлорида в налмефена гидрохлорид дигидрат путем ресуспенсирования в водном растворе, примером которого является вода, такая как чистая вода; и

способ (II): перекристаллизация налмефена гидрохлорида в водном растворе, примером которого является вода, такая как чистая вода.

Способ ресуспенсирования (способ I) включает этапы:

(1) смешивания налмефена гидрохлорида (17-(циклогексилмethyl)-4,5- α -эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол гидрохлорид) и водного раствора, примером которого является вода, такая как чистая вода;

(2) по желанию, нагрева смеси;

(3) по желанию, дистилляции смеси;

(4) перемешивания смеси до окончания преобразования, например, менее 1 ч, например около 1 ч,

например не менее 1 ч;

(5) выделения полученной твердой фракции.

Способ перекристаллизации (способ II) включает этапы:

(a) смешивания налмефена гидрохлорида (17-(циклогексилметил)-4,5- α -эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол гидрохлорид) и водного раствора, примером которого является вода, такая как чистая вода;

(b) нагревания смеси для получения существенно гомогенного раствора;

(c) по желанию, дистилляции смеси, полученной в (b);

(d) охлаждения раствора, полученного на этапе (b) или (c), как следствие, высаживание налмефена гидрохлорида;

(e) выделения полученной твердой фракции.

Следующим аспектом (способ III) настоящего изобретения является способ восстановления неиспользованного налмефена из способов I и II, состоящий из этапов:

(i) по желанию, дистилляции остаточного раствора, полученного способами (I) или (II);

(ii) базификации остаточного раствора, полученного на этапе (i), или способами (I) или (II);

(iii) экстракции смеси подходящим органическим растворителем;

(iv) добавления соляной кислоты и

(v) выделения полученной твердой фракции.

Далее, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим налмефена гидрохлорид дигидрат, применению налмефена гидрохлорид дигидрата в медицине и в особенности применению налмефена гидрохлорид дигидрата для лечения алкогольной зависимости.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает термограмму термогравиметрического анализа налмефена гидрохлорид дигидрата. По оси Y отложены процентные доли массы, а по оси X значения температуры (°C).

Фиг. 2 показывает результаты эксперимента по измерению динамики сорбции паров, проведенного при 40°C для налмефена гидрохлорид дигидрата (график зависимости сухой массы). Первая ось Y (левая) показывает изменение в массе относительно безводного вещества (%), а другая ось Y (правая) показывает изменяемую относительную влажность (%), в то время как по оси X отложено время в минутах. Тонкой линией показаны изменения в относительной влажности, а толстой - изменения относительно массы.

Фиг. 3 показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму для налмефена гидрохлорид дигидрата. Ось Y показывает интенсивность (подсчет), а ось X показывает величину $^{\circ}2\theta$ угла.

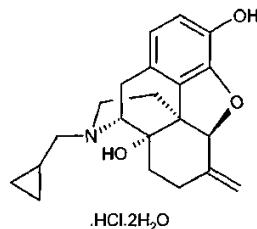
Фиг. 4 показывает термограмму термогравиметрического анализа налмефена гидрохлорид моно-гидрата. По оси Y отложены процентные доли массы, а по оси X значения температуры (°C).

Фиг. 5 показывает результаты эксперимента по измерению динамики сорбции паров, проведенного при 40°C для налмефена гидрохлорид моно-гидрата (график зависимости сухой массы). Первая ось Y (левая) показывает изменение в массе относительно безводного вещества (%), а другая ось Y (правая) показывает изменяемую относительную влажность (%), в то время как по оси X отложено время в минутах. Тонкой линией показаны изменения в относительной влажности, а толстой - изменения относительно массы.

Фиг. 6 показывает порошковую рентгеновскую дифрактограмму для налмефена гидрохлорид моно-гидрата. Ось Y показывает интенсивность (подсчет), а ось X показывает величину $^{\circ}2\theta$ угла.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к налмефена гидрохлорид дигидрату, представленному ниже-приведенной формулой



Дигидратная форма налмефена гидрохлорида особо предпочтительна, так как является негигроскопичной. Благодаря этому свойству негигроскопичности физические свойства препарата легче контролировать. Это имеет важное значение при приготовлении твердых лекарственных форм, таких как формы, назначаемые к пероральному приему, включая твердые дозированные лекарственные формы, например таблетки или жевательные таблетки и капсулы.

Как хорошо известно в фармацевтической промышленности, переработка гигроскопичных продуктов требует использования камер регулируемой влажности как во время хранения, так и в процессе переработки. Более того, готовый гигроскопичный продукт обязательно должен быть упакован в герметичные блистеры во избежание проблем со стабильностью из-за влажности окружающей среды. Этих недос-

татков можно избежать, применяя налмефена гидрохлорид в форме негигроскопичного дигидрата.

Налмефена гидрохлорид дигидрат характеризуется как вещество негигроскопичное и стабильное в смысле содержания воды. Это соединение не поглощает и не теряет воду при условиях относительной влажности от 10 до 95%.

Как показано в примере 1 настоящего изобретения, эксперименты по измерению динамики сорбции паров (DVS) были проведены при 25 и при 40°C. Результаты показывают, что налмефена гидрохлорид дигидрат не поглощал воду даже при относительной влажности 95%. В отличие от этого, как показано в примере 2, налмефена гидрохлорид в форме моногидрата поглощал около 2,5% воды в условиях относительной влажности 95% и 40°C.

Кроме того, результат в примере 2 показал, что в противоположность дигидратной форме моногидратная форма изменяет собственное содержание влаги в зависимости от изменений во влажности окружающей среды, а при относительной влажности выше 50% моногидратная форма трансформировалась в новую структуру с более высоким содержанием воды.

Следовательно, важным свойством налмефена гидрохлорид дигидрата является его негигроскопичность, как определено выше. Таким образом, настоящее изобретение относится к налмефена гидрохлорид дигидрату, являющемуся негигроскопичным, что означает, что при относительной влажности 95% и 25°C поглощается менее 1%, например менее 0,5%, примерно менее 0,3%, влаги.

Налмефена гидрохлорид дигидрат представляет собой твердое кристаллическое тело, характеризующееся отражением рентгеновского излучения при углах 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 и 17,20 °2θ ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$), как измерено с помощью $\text{CuK}\alpha_1$ излучения и влагосодержанием от примерно 8 до примерно 9%, примерно 8,7%, тогда как моногидратная форма налмефена гидрохлорида является твердым кристаллическим телом, характеризующимся отражением рентгеновского излучения при углах 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 и 24,27 °2θ ($\pm 0,1^{\circ}2\theta$) и влагосодержанием 4-7% в зависимости от относительной влажности окружающей среды.

Также настоящее изобретение относится к применению налмефена гидрохлорид дигидрата в производстве лекарственных препаратов.

В особенности изобретение относится к применению налмефена гидрохлорид дигидрата в производстве лекарственного препарата, где налмефена гидрохлорид дигидрат составляет не менее 5% (вес./вес.), как, например, не менее 10% (вес./вес.), не менее 30%, не менее 50% (вес./вес.), например, не менее 70% (вес./вес.), не менее 90% (вес./вес.), не менее 95% (вес./вес.), не менее 99% (вес./вес.) или 100% лекарственной формы, в особенности лекарственной формы для перорального применения, например единичной твердой лекарственной формы, такой как таблетка. Применение налмефена гидрохлорид дигидрата особенно актуально в производстве лекарственного препарата для лечения алкогольной зависимости.

В следующем варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения алкогольной зависимости, включающему назначение к приему терапевтически эффективного количества налмефена гидрохлорид дигидрата, например, в составе фармацевтической композиции (такой как твердая лекарственная форма, например таблетка для перорального приема) нуждающемуся пациенту.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству/дозе соединения или фармацевтической композиции, которое достаточно для получения эффективного ответа (то есть получение исследователем, ветеринаром, лечащим врачом или клиницистом биологического или терапевтического ответа ткани, системы, исследуемого животного или человека) при приеме пациентом. "Терапевтически эффективное количество" будет варьировать в зависимости от, в том числе, типа заболевания и степени тяжести, возраста, веса, физического состояния и восприимчивости пациента, проходящего лечение. Кроме того, "терапевтически эффективное количество" может варьировать, если соединение изобретения комбинируется с одним или более соединением; в таком случае количество назначенного соединения может быть меньше, таким как субэффективное количество.

Термин "дистиллировать" относится к способу разделения компонентов смесей на основе различий в летучести веществ в смешанной кипящей жидкости. Использование вакуума, например частичного вакуума, является примером такого способа разделения.

Термин "химическая чистота" имеет свое обычное значение в рамках данной области техники и, таким образом, относится к степени, до которой полученное соединение загрязнено примесями. Соответственно полученное соединение с химической чистотой не менее 98% содержит не более 2% примесей. Химическая чистота может быть измерена, например, методом ВЭЖХ.

Термин "проба" относится к эффективному содержанию требуемого вещества, выраженному как процент по весу (вес./вес.%).

Термин "экстракция" относится к жидкость-жидкостной экстракции, в которой свободное основание налмефен переносится из водной фазы в органическую фазу.

Термин "реконструирование" относится к процедуре, в которой кристаллическое вещество сuspendируется в растворителе или смеси растворителей при подходящей температуре, тем самым кристаллическое вещество частично растворяется и частично кристаллизуется вновь, таким образом обеспечивает-

ся возможность его преобразования в требуемую форму и/или его очистки.

КФ относится к "титрованию по методу Карла Фишера".

TGA относится к "термогравиметрическому анализу".

DVS относится к измерению "динамики сорбции паров".

В настоящем изобретении термин "существенно гомогенный раствор" подразумевает жидкую смесь без видимого нерастворенного вещества.

В настоящем изобретении термин "высаживание" подразумевает добавление малого количества кристаллов для инициации высаживания продукта.

В контексте настоящего изобретения термин "негигроскопичный" подразумевает, что менее 1%, например менее 0,5%, например менее 0,3% (вес./вес.), влаги поглощается в условиях относительной влажности 95% при 25°C.

В контексте настоящего изобретения размеры частиц определены методом лазерной дифракции с применением прибора Malvern Mastersizer S, как подробно описано в вводной части экспериментального раздела.

Предпочтительное количество налмефена гидрохлорид дигидрата в фармацевтической композиции находится в количественном интервале от примерно 10 до примерно 100 мг, таком как от примерно 10 до примерно 60 мг, от примерно 10 до примерно 40 мг или примерно 20 мг.

Термин "алкогольная зависимость" является общеизвестным термином для специалистов в данной области, который в последней редакции 4-го издания Диагностического и Статистического Руководства по Психическим Расстройствам (DSM-IVTR) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000) определен как нарушения, связанные с алкоголем, в трех или более из семи областей жизни за тот же период в 12 месяцев. Эти нарушения включают толерантность, факт абстинентного синдрома при прекращении или уменьшении приема алкоголя, возможное вмешательство в жизненное функционирование, связанное с проведением большого количества времени, употребляя алкоголь, и возвращение к употреблению, несмотря на наличие физических или психологических проблем.

Фармацевтическая композиция, содержащая налмефена гидрохлорид дигидрат, далее может содержать один или более фармацевтически приемлемый носитель.

Способы получения твердых лекарственных средств хорошо известны в данной области техники; см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Твердые лекарственные средства, такие как таблетки, могут быть получены путем смешивания активных ингредиентов с обычным носителем, таким как вспомогательное средство и/или растворитель, и последующего прессования смеси в таблеточной машине. Неограничивающие примеры вспомогательных средств и/или растворителей включают кукурузный крахмал, лактозу, тальк, стеарат магния, желатин, лактозу, камеди и подобные. Также могут найти применение любые другие вспомогательные средства или добавки, такие как красители, ароматизаторы и консерванты, при условии, что они совместимы с активными ингредиентами. Таким образом, фармацевтические композиции изобретения обычно содержат эффективное количество налмефена гидрохлорид дигидрата и один или более фармацевтически приемлемый носитель.

По настоящему изобретению предусмотрено, что налмефена гидрохлорид дигидрат может быть назначен к приему любым подходящим способом, например перорально или парентерально, и может быть представлен для такого приема в любой подходящей форме, например в форме таблеток, капсул, порошков, сиропов или растворов или дисперсий для инъекций. В одном варианте осуществления налмефена гидрохлорид дигидрат предпочтительно назначается к приему в форме твердой фармацевтической единицы, соответствующей таблетке или капсуле.

Следующий аспект настоящего изобретения относится к способам получения налмефена гидрохлорид дигидрата. Налмефена гидрохлорид дигидрат может быть получен любым из способов (I) и (II), как будет изложено ниже.

Способ (I): преобразование налмефена гидрохлорида в налмефена гидрохлорид дигидрат путем ресуспенсирования в водном растворе, примером которого является вода, такая как чистая вода; и

способ (II): перекристаллизация налмефена гидрохлорида в водном растворе, примером которого является вода, такая как чистая вода.

По одному аспекту изобретения способ ресуспенсирования (способ I) включает этапы:

(1) смешивания налмефена гидрохлорида (17-(циклогексилметил)-4,5- α -эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол гидрохлорид) и водного раствора, примером которого является вода, такая как чистая вода;

(2) по желанию, нагрева смеси;

(3) по желанию, дистилляции смеси;

(4) перемешивания смеси и

(5) выделения полученной твердой фракции.

В одном варианте осуществления изобретения по способу (I) налмефена гидрохлорид преобразует-

ся в налмефена гидрохлорид дигидрат путем ресуспенсирования в водном растворе. В другом варианте осуществления изобретения налмефена гидрохлорид преобразуется в налмефена гидрохлорид дигидрат путем ресуспенсирования в воде. В другом варианте осуществления налмефена гидрохлорид преобразуется в налмефена гидрохлорид дигидрат путем ресуспенсирования в чистой воде.

Соотношение водного раствора, такого как вода, как чистая вода, использованное на этапе (1), может находиться в интервале от 0,5 до примерно 4 мл водного раствора/налмефена гидрохлорид (г), такое как от примерно 1 до примерно 2 мл водного раствора/налмефена гидрохлорид (г), более предпочтительно 1,5 мл водного раствора/налмефена гидрохлорид (г). Используемый налмефена гидрохлорид может быть выбран из любой гидратированной или сольватированной формы налмефена или смесей гидратированной и/или сольватированной форм с или без растворителей. В одном варианте осуществления применяется налмефена гидрохлорид в моногидратной форме. В другом варианте осуществления способа (I) налмефена гидрохлорид используется в гидратированной форме. В другом варианте осуществления налмефена гидрохлорид используется в сольватированной форме. В еще одном варианте осуществления налмефена гидрохлорид используется как смесь гидратированной/сольватированной форм.

В варианте осуществления способа (I) растворители, содержащиеся в указанных гидратированных и/или сольватированных формах, выбраны из группы, состоящей из ацетона, n-пропанола, изопропанола, дихлорметана и воды. В одном варианте осуществления указанный растворитель представляет собой ацетон. В другом варианте осуществления указанный растворитель представляет собой n-пропанол. В еще одном варианте осуществления указанный растворитель представляет собой изопропанол. В еще одном варианте осуществления указанный растворитель представляет собой дихлорметан. В еще одном варианте осуществления указанный растворитель является водой.

Нагрев на этапе (2) выполняется по желанию и может быть полезен при некоторых условиях для повышения скорости растворения смеси, полученной на этапе (b). Температура нагревания может зависеть от условий. При определенных обстоятельствах смешивание будет эффективно осуществляться при комнатной температуре (20-25°C). Предусматривается, что в одном варианте осуществления нагрев на этапе (2) проводится до примерно 50°C. В другом варианте осуществления нагрев на этапе (2) проводится до 50°C или менее. В другом варианте осуществления нагрев на этапе (2) проводится до температуры от примерно 20 до примерно 40°C. В еще одном варианте осуществления нагрев на этапе (2) проводится до примерно 30°C.

Этап (2) и этап (3) могут осуществляться с или без перемешивания.

Дистилляция на этапе (3) может быть проведена с целью удаления органических растворителей, если они присутствуют в смеси. Дистилляция может проводиться с применением вакуума.

Перемешивание на этапе (4) может осуществляться при температуре от примерно 0 до примерно 50°C, такой как 45°C, такой как от 20 до примерно 40°C. В одном варианте осуществления смесь перемешивается менее одного часа. В другом варианте осуществления смесь перемешивается примерно в течение одного часа. В еще одном варианте осуществления смесь перемешивается не менее одного часа.

Твердая фракция может быть выделена при температуре в интервале примерно 0-25°C, таком как 0-20°C и более предпочтительно в интервале 0-5°C с целью снижения растворимости продукта, например, в воде и повышения выхода. Твердая фракция может быть выделена путем фильтрации и промыта подходящим растворителем. Растворители для промывок включают воду и смеси вода/органические растворители или чистые органические растворители. Предпочтительно используется вода и в следующем варианте осуществления изобретения предпочтительно применение воды, предварительно охлажденной. В случае применения органических растворителей предпочтительны растворители классов 2 или 3 (руководство Международной Конференции по Гармонизации ICH Q3C(R4)). В одном варианте осуществления применяются такие растворители класса 3, как ацетон и этилацетат. В одном варианте осуществления используется ацетон. В другом варианте осуществления используется этилацетат.

Продукт может быть высушен под вакуумом при температуре ниже 40°C и более предпочтительно при температуре в интервале 25-35°C.

Предусматривается, что полученное соединение имеет химическую чистоту не менее 98%, такую химическую чистоту, как не менее 99%, или химическую чистоту не менее 99,5%.

По одному аспекту изобретения способ перекристаллизации (способ (II)) включает этапы:

(a) смешивания налмефена гидрохлорида (17-(циклогексилметил)-4,5- α -эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол гидрохлорид) и водного раствора, примером которого является вода, такая как чистая вода;

(b) нагревания смеси для получения существенно гомогенного раствора;

(c) по желанию, дистилляции смеси, полученной в (b);

(d) охлаждения раствора, полученного на этапе (b) или (c), как следствие, высаживание налмефена гидрохлорида;

(e) выделения полученной твердой фракции.

В одном варианте осуществления способа (II) налмефена гидрохлорид преобразуется в налмефена гидрохлорид дигидрат с помощью перекристаллизации в водном растворе. В другом варианте осуществ-

ления налмефена гидрохлорид преобразуется в налмефена гидрохлорид дигидрат путем ресуспенсирования в воде. В еще одном варианте осуществления налмефена гидрохлорид преобразуется в налмефена гидрохлорид дигидрат путем ресуспенсирования в чистой воде.

Количество водного раствора, такого как вода, такого как чистая вода, которое используется на этапе (a), может находиться в интервале от примерно 0,9 до примерно 4 мл водного раствора/налмефена гидрохлорид (г), таком как примерно от 1 до примерно 2 мл водного раствора/налмефена гидрохлорид (г), или примерно 1,5 мл водного раствора/налмефена гидрохлорид (г). Используемый налмефена гидрохлорид может быть выбран из любой гидратированной или сольватированной формы налмефена или смесей гидратированной и/или сольватированной форм с или без растворителей. В одном варианте осуществления способа (II) применяется налмефена гидрохлорид в гидратированной форме. В другом варианте осуществления налмефена гидрохлорид используется в сольватированной форме. В еще одном варианте осуществления налмефена гидрохлорид используется как смесь гидратированной/сольватированной форм.

В варианте осуществления способа (II) растворители, входящие в состав указанных гидратированной и/или сольватированной форм, выбраны из группы, состоящей из ацетона, n-пропанола, изопропанола, дихлорметана и воды. В одном варианте осуществления указанный растворитель представляет собой ацетон. В другом варианте осуществления указанный растворитель представляет собой n-пропанол. В еще одном варианте осуществления указанный растворитель представляет собой изопропанол. В еще одном варианте осуществления указанный растворитель представляет собой дихлорметан. В еще одном варианте осуществления указанный растворитель является водой.

Суспензия может подвергаться нагреванию до получения существенно гомогенного раствора, то есть раствора. Нагрев на этапе (b) может проводиться до достижения температуры от примерно 50 до примерно 100°C, такой как от 50 до примерно 90°C или от примерно 70 до примерно 85°C.

Затем для удаления следовых количеств летучих органических соединений, если они присутствуют, может использоваться частичный вакуум на этапе (c).

По желанию, раствор, полученный на этапе (b) либо этапе (c), может быть профильтрован (например, через 0,65-мкм фильтр) для удаления инородных примесей перед тем, как приступить к этапу (d).

На этапе (d) раствор может быть охлажден до температуры между 40 и примерно 50°C и высажен. В одном варианте осуществления изобретения высаживание проводится при температуре между 40 и 50°C. Высаживание осуществляется с применением кристаллов налмефена гидрохлорид дигидрата. В одном варианте осуществления изобретения затравочный материал налмефена может быть получен способом ресуспенсирования (I), описанным выше.

Количество затравочного кристалла, добавляемого на этапе (d), может составлять свыше примерно 1/2000 (вес./вес.) затравочного кристалла налмефена гидрохлорида/налмефена гидрохлорид, добавляемого на этапе (a), например свыше примерно 1/1000 (вес./вес.) затравочного кристалла или 1/200 (вес./вес.) затравочного кристалла налмефена гидрохлорида/налмефена гидрохлорид, добавляемого на этапе (a).

Соответствующий диапазон температур охлаждения, например быстрое охлаждение, и соответствующее перемешивание, такое как интенсивное перемешивание, препятствуют дальнейшему росту уже сформированных кристаллов и способствуют получению продукта с относительно малым размером частиц, хорошо определенным и находящимся в узком интервале. Охлаждение от температуры, при которой начинается высаживание, до температуры, при которой продукт будет выделен, может проходить в течение нескольких часов и более предпочтительно в пределах 1 ч. Таким образом, высаженная смесь, полученная на этапе (d), далее может подвергаться охлаждению, такому как быстрое охлаждение, которое состоит из этапов:

(d') дальнейшее охлаждение смеси до температуры около 0-5°C, например, за период времени свыше примерно 45 мин или более;

(d'') следом за этим смесь может поддерживаться при температуре около 0-5°C в течение, например, около 45 мин или более до выделения полученной твердой фракции по этапу (e).

Образованная твердая фракция может быть выделена на этапе (e). Твердая фракция может быть выделена при температуре в интервале примерно 0-20°C и более предпочтительно в интервале 0-5°C с целью уменьшения растворимости продукта в воде и, таким образом, повышения выхода. Твердая фракция может быть выделена с помощью фильтрации и промыта целесообразным растворителем. Растворители для промывки включают воду и смеси вода/органические растворители или чистые органические растворители. В одном варианте осуществления растворители для промывки выбраны из группы, состоящей из ацетона и воды. В одном варианте осуществления используется ацетон. В другом варианте осуществления используется смесь ацетона и воды. В еще одном варианте осуществления используется вода. В следующем варианте осуществления используемая вода является водой, предварительно охлажденной. В случае, когда для промывки применяются органические растворители, предпочтительны растворители классов 2 или 3 (руководство Международной Конференции по Гармонизации ICH Q3C(R4)), более предпочтительны растворители класса 3, такие как ацетон и этилацетат. В одном варианте осуществления используется этилацетат.

Продукт может быть высушен под вакуумом при температуре ниже 40°C и более предпочтительно при температуре в интервале 25-35°C.

Предусматривается, что полученное соединение имеет химическую чистоту не менее 98%, такую химическую чистоту, как не менее 99% или не менее 99,5%.

Далее предусмотрено, что налмефена гидрохлорид дигидрат, полученный вышеописанным способом (II), имеет следующее распределение размеров частиц: D90, равный или меньше 400 мкм, и D50, равный или меньше 200 мкм, и D10, равный или меньше 50 мкм, и соотношение D90/D50, равное или ниже 2,5, где D"XX" (XX взяты 10, 50 или 90) определено как величина, для которой "XX процентная доля" (взятая в объемах) частиц имеет диаметр, меньший чем указанное значение. Таким образом, для D10 10 об.% частиц имеют диаметр, равный или менее 50 мкм.

Восстановление налмефена гидрохлорида из остаточной жидкости (способ III).

Налмефена гидрохлорид имеет высокую растворимость в водных растворах, таких как вода, таких как чистая вода, и, следовательно, часть этого вещества теряется в остаточных жидкостях. Для восстановления какого-либо налмефена гидрохлорида, не использованными способами I или II, изложенными выше, был разработан способ восстановления, который включает:

- (i) по желанию, дистилляцию остаточных жидкостей, полученных способами (I) или (II);
- (ii) базификацию остаточных жидкостей, полученных на этапе (i) или способами (I) или (II);
- (iii) экстракцию смеси подходящим органическим растворителем;
- (iv) добавление соляной кислоты и
- (v) выделение полученной твердой фракции.

Базификация на этапе (ii) проводится для приведения pH в интервал 8-10, такой как 8-9, с применением органического или неорганического основания. В варианте осуществления способа (III) базификация на этапе (ii) проводится гидроксидом аммония.

На этапе экстракции (iii) органический растворитель может быть выбран из группы, содержащей галогенопроизводные углеводороды, простые эфиры, сложные эфиры, кетоны и предпочтительно дихлорметан, 2-метилтетрагидрофуран, этилацетат, 2-бутанон, даже более предпочтительно дихлорметан. В одном варианте осуществления органический растворитель представляет собой галогенопроизводные углеводородов. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой простые эфиры. В другом варианте осуществления органический растворитель выбран из группы сложных эфиров. В другом варианте осуществления органический растворитель выбран из группы кетонов. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой дихлорметан. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой 2-метилтетрагидрофуран. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой этилацетат. В другом варианте осуществления органический растворитель представляет собой 2-бутанон.

Раствор основания налмефена в органическом растворителе, полученный на этапе (iii), обрабатывается соляной кислотой для преципитации налмефена гидрохлорида.

Количество соляной кислоты, добавляемое на этапе (iv), зависит от различных факторов, таких как используемое количество налмефена в остаточных жидкостях, и будет очевидно для специалиста в данной области техники. После добавления к смеси соляной кислоты на этапе (iv) продукту дается возможность преципитировать.

Преципитированное твердое вещество может быть выделено, как описано для способов I и II.

Предусматривается, что полученное соединение имеет химическую чистоту не менее 98%, такую химическую чистоту, как не менее 99% или не менее 99,5%.

Примеры

В настоящем контексте химическая чистота измерена методом ВЭЖХ при следующих условиях.

Условия хроматографии:

колонка: YMC Basic B-03-5, 5 мкм, 250×4,6 мм или эквивалент,

подвижная фаза А: буфер,

подвижная фаза В: метанол,

буфер: растворить 1,1 г октансульфоната натрия (мол.вес 216,28) в 1 л воды; довести pH до 3,8 разбавленной H_3PO_4 ,

температура колонки: 35°C,

детектор: УФ при 230 нм,

поток: 1,5 мл/мин,

объем введенной пробы: 20 мкл,

время анализа: 50 мин,

Время (мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0	90	10
10	70	30
25	50	50
40	20	80
50	20	80

В настоящем контексте размеры частиц определены с помощью лазерной дифракции с применением прибора Malvern Mastersizer S, укомплектованного лазерным передатчиком (гелий-неоновый лазер - длина волны 632 нм), оптической системой (300 F линза, интервал 0,5-900 мкм), измерительной ячейкой для суспензии (длина пути луча 2,4 мм) и фотодиодного детектора. Образец анализировался с применением минерального масла (CAS 8042-47) в качестве диспергента.

Пример 1.

1.1а. Получение дигидрата.

Дигидрат был получен следующим образом.

20 г необработанного налмефена гидрохлорида (химическая чистота 99,26%, проба 92,9%) суспендировались в 24 мл воды. Смесь нагревалась и твердое вещество полностью растворилось при 60-65°C. Раствор нагревался до 70°C и такая температура поддерживалась в течение 15 мин. Раствор остужался с 70 до 20°C в течение 3 ч с линейным уменьшением температуры.

При 50°C налмефена гидрохлорид был добавлен в качестве затравки. Затравка не растворялась и налмефен начал кристаллизоваться. По завершении линейного снижения температуры суспензия перемешивалась и ее температура поддерживалась равной 20°C в течение 2,5 дней. Твердая фракция отфильтровывалась и промывалась ацетоном (50 мл). Влажный продукт в течение ночи высушивался под вакуумом при 40°C с выходом 13,2 г налмефена гидрохлорид дигидрата (химическая чистота 99,74%, содержание воды 8,54% (вес./вес.), как измерено титрованием по методу Карла Фишера).

1.1б. Получение дигидрата.

20 г необработанного налмефена гидрохлорида (химическая чистота 97,2%, проба 82,6%) ресуспендировались в 30 мл воды. Смесь нагревалась и твердое вещество полностью растворялось при 80°C. Летучие органические соединения были удалены дистилляцией под вакуумом. Раствор охлаждался до 50°C.

При 50°C налмефена гидрохлорид дигидрат был добавлен в качестве затравки. Температура смеси поддерживалась равной 50°C в течение 3 ч и затем смесь оставляли остужаться до 20°C. Суспензия перемешивалась при 20°C в течение примерно 2,5 дней.

Твердая фракция отфильтровывалась и промывалась ацетоном (20 мл). Влажный продукт в течение ночи высушивался под вакуумом при 30°C с выходом 11,5 г налмефена гидрохлорид дигидрата (химическая чистота 99,78%, содержание воды 8,78% (вес./вес.), как измерено титрованием по методу Карла Фишера).

1.2. Свойства дигидрата.

В термогравиметрическом анализе (фиг. 1) примерно 10 мг образца нагревались со скоростью 10°/мин в открытом котле под током азота. Термограмма показывает потерю веса примерно 8,5%, начиная с 0°C, комнатной температуры и заканчивая при 125-150°C.

Эксперименты по измерению динамики сорбции паров проводились при 25 и при 40°C. Форма кривых была одинакова при этих двух температурах; кривая, полученная при 40°C, приведена на фиг. 2. Дигидратная форма поддерживалась при относительной влажности 10-95%. Адсорбция на поверхности при высокой относительной влажности составила менее чем 0,2%. Десорбция воды из кристалла медленно происходит при относительной влажности ниже 10%. Однако кривая динамики сорбции паров показывает полное восстановление влагосодержания после высушивания при относительной влажности 0%, следовательно, при такой обработке пространственная кристаллическая решетка сохраняется.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма для налмефена гидрохлорид дигидрата, полученная с применением излучения $\text{CuK}\alpha_1$, показана на фиг. 3. Дифрактограмма измерена в режиме работы в отраженном излучении в интервале 5-40 $^{\circ}\text{2}\theta$. Она характеризуется углами отражений при рентгеновской порошковой дифракции 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 и 17,20 $^{\circ}\text{2}\theta$ ($\pm 0,1 ^{\circ}\text{2}\theta$).

Пример 2.

2.1а. Получение моногидрата.

25 г налмефена гидрохлорида (химическая чистота 99,24, проба 84,1) ресуспендировались в 32 мл воды. Смесь нагревалась до 80°C. Для дистилляции низкокипящих органических растворителей применялся вакуум. Раствор охлаждался до 20°C линейным образом в течение 1 ч. Суспензия перемешивалась в течение двух часов и затем подвергалась дальнейшему охлаждению до 4°C в течение 1 ч и перемешивалась при этой температуре дополнительно еще 1 ч. Твердая фракция отфильтровывалась и промывалась 25 мл ацетона. Влажное твердое вещество высушивалось в течение ночи под вакуумом при 30°C с выходом 13,5 г налмефена гидрохлорид моногидрата (содержание воды 4,74% (вес./вес.), как измерено

титрованием по методу Карла Фишера, выход 61%).

2.1b. Получение моногидрата.

В реактор с рубашкой были загружены налмефена гидрохлорид (72,3 г) и вода (100 мл). Суспензия нагревалась до 85°C для получения раствора. Применялся ток азота. Раствор охлаждался до 60°C в течение примерно 50 мин и затем содержался при этой температуре еще 10 мин. Продукт начинал выпадать в осадок при 60°C. Затем суспензия охлаждалась до 55°C и поддерживалась при 55°C в течение 10 мин. Суспензия охлаждалась до 8°C в течение примерно 1 ч и поддерживалась при этой температуре в течение 30 мин перед выделением. Твердая фракция отфильтровывалась и промывалась 83 мл ацетона. Твердое вещество было высушено с выходом 48,6 г налмефена гидрохлорид моногидрата.

2.2. Свойства моногидрата.

В термогравиметрическом анализе (фиг. 4) примерно 5 мг образца нагревались со скоростью 10°/мин в открытом котле под током азота. Термограмма показывает потерю веса примерно 4%, начиная с комнатной температуры и заканчивая при 100-110°C.

Эксперименты по измерению динамики сорбции паров проводились при 25 и при 40°C. Форма кривых была одинакова, и приведена только кривая, полученная при 40°C (фиг. 5). Большая часть воды при гидратировании (4%) была поглощена при 10% относительной влажности. Следующее ступенчатое увеличение веса происходит до значения влажности 4,3% при 50% относительной влажности, но при 60% относительной влажности оно внезапно увеличивается до 6,9% и затем вновь ступенчато повышается до 7,3% при 95% относительной влажности. Количество взяты как % увеличения веса относительно сухого, таким образом, прирост массы, соответствующий моногидрату, был 4,8%, а 1,5 гидрат соответствует приросту 7,2%. Следовательно, кривая показывает, что содержание воды в моногидрате не было постоянным, а изменялось вместе с относительной влажностью.

Рентгеновская порошковая дифрактограмма (фиг. 6) для налмефена гидрохлорид моногидрата, полученная с применением излучения $\text{CuK}\alpha_1$, показана на фиг. 6. Дифрактограмма измерена в режиме работы в отраженном излучении в интервале 5-40 °2θ. Она характеризуется углами отражений при рентгеновской порошковой дифракции 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 и 24,27 °2θ ($\pm 0,1$ °2θ).

Пример 3. Получение налмефена гидрохлорид дигидрата.

Необработанный налмефена гидрохлорид (7,67 кг, проба 93,9%) и вода (8,6 л) были загружены в подходящий реактор. Суспензия нагревалась до 80°C, пока субстрат не растворится полностью. Затем для удаления органических растворителей применялся вакуум. Полученный раствор фильтровался через 0,65-мкм фильтр и затем разбавлялся водой (2,1 л), использованной для ополаскивания реактора и трубок. Раствор охлаждался до 50°C и в качестве затравочного материала добавлялись 7 г налмефена гидрохлорид дигидрата. Смесь охлаждалась до 0-5°C в течение 1 ч при эффективном перемешивании и затем перемешивалась еще 1 ч дополнительно. Твердая фракция отфильтровывалась и промывалась ацетоном. Влажный продукт высушивался под вакуумом при 25°C до получения налмефена гидрохлорид дигидрата (5,4 кг, выход 73%) с химической чистотой 99,89% (данные ВЭЖХ).

Размер частиц полученного налмефена гидрохлорид дигидрата был определен лазерной дифракцией с использованием прибора Malvern Mastersizer S. Распределение размера частиц приведено в таблице ниже

D10	D50	D90
14 мкм	122 мкм	287 мкм

Пример 4. Восстановление налмефена гидрохлорида.

Остаточные жидкости, полученные в примере 3, были сконцентрированы под вакуумом. Для доведения pH до 8-9 был добавлен гидроксид аммония. Смесь экстрагировалась дихлорметаном при температуре 30-35°C. Органическая фаза отделялась и охлаждалась до 25°C. Добавлялась концентрированная соляная кислота и допускалось выпадение продукта в осадок. Твердая фракция отфильтровывалась и промывалась дихлорметаном с выходом 1,35 кг налмефен HCl с химической чистотой 98,9%, который может быть преобразован в дигидрат с применением процедуры, описанной в примере 3.

Пример 5. Преобразование налмефен HCl в налмефен HCl дигидрат путем ресуспенсирования.

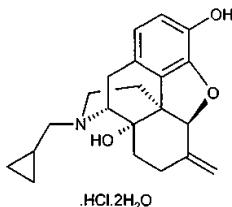
50 г налмефен HCl (смесь моногидрата, ацетон сольвата и дигидрата) ресуспенсировалась в 50 мл воды при комнатной температуре. Вакуум применялся в течение 1 ч с целью удаления ацетона. Далее, суспензия перемешивалась при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердая фракция отфильтровывалась и высушивалась под вакуумом при 30°C с получением 39,9 г чистого налмефен HCl дигидрата (содержание воды 8,76% (вес./вес.), как измерено титрованием по методу Карла Фишера).

Пример 6. Преобразование налмефен HCl в налмефен HCl дигидрат путем ресуспенсирования.

3,6 г налмефен HCl моногидрата ресуспенсировались при комнатной температуре в 5 мл воды. Суспензия перемешивалась при комнатной температуре. Преобразование в дигидрат завершалось через 1,5 ч.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой



2. Соединение по п.1, где соединение находится в кристаллической форме.

3. Соединение по п.2, где соединение в кристаллической форме характеризуется спектром рентгеновской порошковой дифракции с применением CuK α ₁ излучения в величинах угла 2 θ , имеет пик при 8,99.

4. Соединение по п.3, где соединение в кристаллической форме далее характеризуется спектром рентгеновской порошковой дифракции с применением CuK α ₁ излучения в величинах угла 2 θ , имеет пик при одном или более из 10,63, 15,24, 16,55 и/или 17,20.

5. Соединение по одному из предшествующих пунктов, являющееся негигроскопичным и, таким образом, поглощает менее 1% (вес./вес.) влаги при 95% относительной влажности при 25°C.

6. Соединение по одному из предшествующих пунктов, где содержание воды составляет от примерно 8 до примерно 9% в интервале относительной влажности от примерно 10 до примерно 95%.

7. Способ получения соединения по любому из пп.1-6, включающий этапы:

(1) смешивания налмефена гидрохлорида (17-(циклопропилметил)-4,5- α -эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол гидрохлорид) и воды;

(2) необязательно, нагрева смеси;

(3) необязательно, дистилляции смеси;

(4) перемешивания смеси до завершения преобразования и

(5) выделения твердой фракции.

8. Способ по п.7, где смесь на этапе (4) перемешивают не менее 1 ч.

9. Способ по любому из пп.7 и 8, где соотношение воды, используемой на этапе (1), находится в интервале от примерно 0,9 до примерно 4 мл водного раствора/налмефена гидрохлорид (г).

10. Способ по любому из пп.7-9, где налмефена гидрохлорид, используемый на этапе (1), находится в гидратированной форме, такой как моногидратная форма.

11. Способ по любому из пп.7-9, где налмефена гидрохлорид, используемый на этапе (1), находится в сольватированной форме или смеси гидратированной и сольватированной форм.

12. Способ по любому из пп.7-11, где перемешивание осуществляют на этапе (2) и/или (3).

13. Способ по любому из пп.7-12, где перемешивание на этапе (4) проводят при температуре от примерно 0 до примерно 45°C.

14. Способ по любому из пп.7-13, где образованную на этапе (5) твердую фракцию выделяют при температуре от примерно 0 до примерно 20°C.

15. Способ по любому из пп.7-14, где полученное соединение имеет химическую чистоту не менее 98%.

16. Способ по любому из пп.7-15, применяемый для получения соединения, определенного по любому из пп.1-6, для применения в фармацевтической композиции.

17. Способ получения соединения, определенного по любому из пп.1-6, включающий этапы:

(а) смешивания налмефена гидрохлорида (17-(циклопропилметил)-4,5- α -эпокси-6-метиленморфинан-3,14-диол гидрохлорид) и воды;

(b) нагрева смеси для получения существенно гомогенного раствора;

(c) необязательно, дистилляции смеси, полученной на этапе (b);

(d) охлаждения раствора, полученного на этапе (b) или (c), с последующим высаживанием с помощью налмефена гидрохлорида;

(e) выделения образованной твердой фракции.

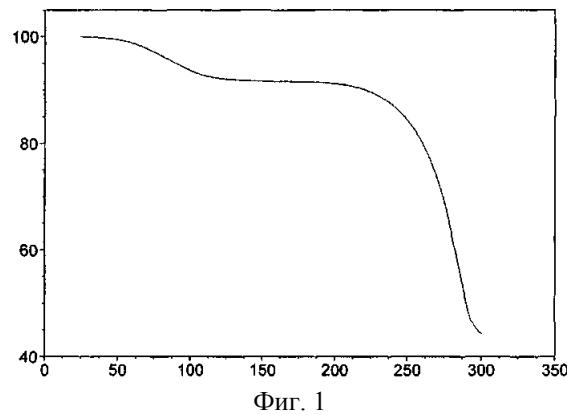
18. Способ по п.17, где количество воды, использованной на этапе (a), находится в интервале от 0,9 до примерно 4 мл водного раствора/налмефена гидрохлорида (г).

19. Способ по любому из пп.17 и 18, где нагрев на этапе (b) проводят до достижения температуры от примерно 50 до примерно 100°C.

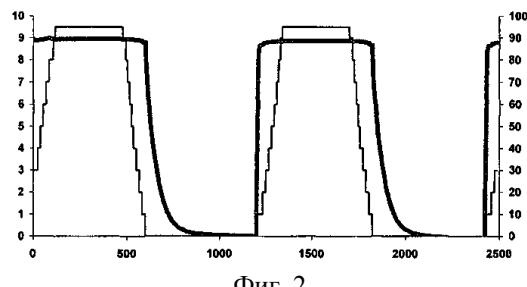
20. Способ по любому из пп.17-19, где раствор на этапе (d) охлаждают до температуры между 40 и 50°C и при этой температуре проводят высаживание.

21. Способ по любому из пп.17-20, где количество затравочного кристалла, добавляемого на этапе (d), составляет свыше примерно 1/2000 (вес./вес.) затравочного кристалла налмефена гидрохлорида/налмефена гидрохлорида, добавленного на этапе (a).

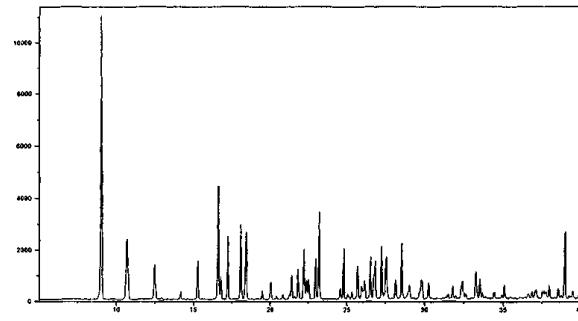
22. Способ по любому из пп.17-21, где налмефен, используемый для высаживания, является налмефена гидрохлорид дигидратом.
23. Способ по любому из пп.17-22, где затравочный кристалл, добавляемый на этапе (d), получен способом по пп.7-16.
24. Способ по любому из пп.17-23, где смесь, полученную на этапе (d), содержащую затравочный кристалл(ы), далее подвергают:
- (d') дальнейшему охлаждению смеси до температуры примерно 0-5°C за промежуток времени около 45 мин или более и
- (d'') дальнейшему поддержанию смеси при температуре примерно 0-5°C в течение примерно 45 мин или более перед выделением образованной твердой фракции на этапе (e) п.17.
25. Способ по любому из пп.17-24, где образованную твердую фракцию выделяют при температуре около 0-5°C на этапе (e) п.17.
26. Способ по любому из пп.17-25, где полученное соединение имеет химическую чистоту не менее 98%.
27. Способ по любому из пп.17-26, где полученное соединение имеет следующее распределение размера частиц: D90, равное или меньше 400 мкм, D50, равное или меньше 200 мкм, D10, равное или меньше 50 мкм, с соотношением D90/D50, равным или меньшим 2,5.
28. Способ по любому из пп.17-27, применяемый для получения соединения, определенного по любому из пп.1-6, для применения в фармацевтической композиции.
29. Способ по любому из пп.7-28, дополняющий этапы:
- (i) необязательно, дистилляции остаточных жидкостей, полученных способом по п.7 или 17;
 - (ii) подщелачивания остаточных жидкостей, полученных на этапе (i) или из способа по п.7 или 17;
 - (iii) экстракции смеси подходящим органическим растворителем;
 - (iv) добавления соляной кислоты и
 - (v) выделения образованной твердой фракции.
30. Способ по п.29, где подщелачивание на этапе (ii) осуществляют до получения pH в интервале 8-10.
31. Способ по п.30, где подщелачивание на этапе (ii) осуществляют до получения pH в интервале 8-9.
32. Способ по любому из пп.29-31, где подщелачивание на этапе (ii) осуществляют с помощью гидроксида аммония.
33. Способ по любому из пп.28-32, где растворители, используемые на этапе экстракции (iii), выбирают из группы, включающей галогенопроизводные углеводороды, простые эфиры, сложные эфиры, кетоны.
34. Способ по любому из пп.29-33, где полученное соединение имеет химическую чистоту не менее 98%.
35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, определенное в любом из пп.1-6, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.
36. Фармацевтическая композиция по п.35, где налмефена гидрохлорид дигидрат составляет не менее 5% (вес./вес.).
37. Фармацевтическая композиция по любому из пп.35 и 36 в твердой лекарственной форме, такой как таблетки, для перорального приема.
38. Фармацевтическая композиция по любому из пп.35-37, содержащая соединение по любому из пп.1-6 в терапевтически эффективном количестве.
39. Фармацевтическая композиция по любому из пп.35-38, содержащая соединение по любому из пп.1-6 в количестве от примерно 10 до примерно 100 мг.
40. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.35-39, включающий способ по любому из пп.7-16 или 17-34.
41. Применение соединения по любому из пп.1-6 для лечения алкогольной зависимости.
42. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.36-39 для лечения алкогольной зависимости.



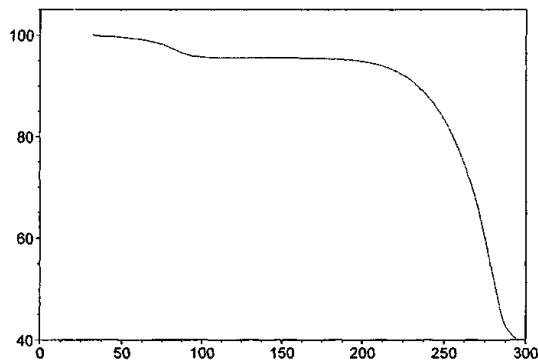
Фиг. 1



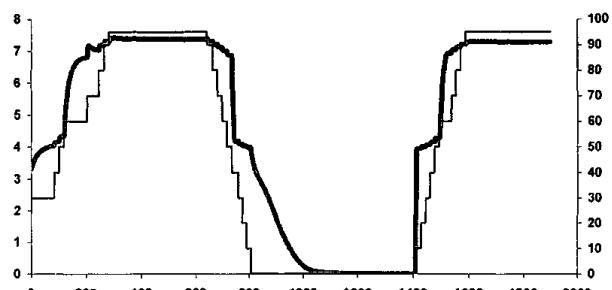
Фиг. 2



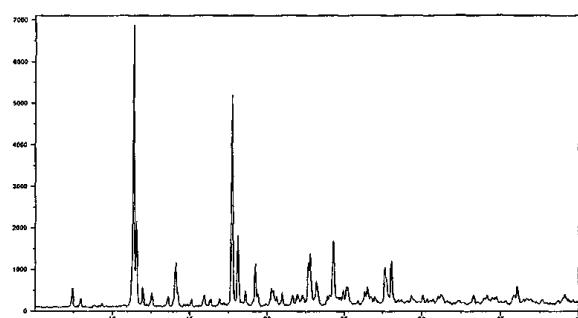
Фиг. 3



Фиг. 4



ФИГ. 5



ФИГ. 6

