



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-54918

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TÍTULO**

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS MORFINICOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71. **SOLICITANTE**

SANOFI-AVENTIS

DOMICILIO

PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO**

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054918- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:58:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

☒ Patente de Invención.
☒ Capítulo I.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **SANOFI-AVENTIS**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Francia.

Dirección: 174 avenue de France,
75013 Paris,
Francia

Domicilio: Paris,
Francia

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Alain DLUBALA
c/o Sanofi-Aventis,
Département Brevets,
174, avenue de France,
75013 Paris,
Francia

5

PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/FR2008/001558 Fecha: 6 de noviembre de 2008
Publicación Internacional No. WO 2009/092912 A1 Fecha: 30 de julio de 2009

6

Título (54)
PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE COMPUESTOS MORFÍNICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 489/000 A61K 31/485 AG1P 29/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

FR
US

(32) Fecha

9 de noviembre de 2007
18 de enero de 2008

(31) Número de Solicitud

0758923
61/021,949

9

Comprobante de pago No.: 10-27,520
Comprobante de pago No.: 10-32,509
Comprobante de pago No.: 10-34,590

Fecha: 12 de abril de 2010
Fecha: 26 de abril de 2010
Fecha: 4 de mayo de 2010

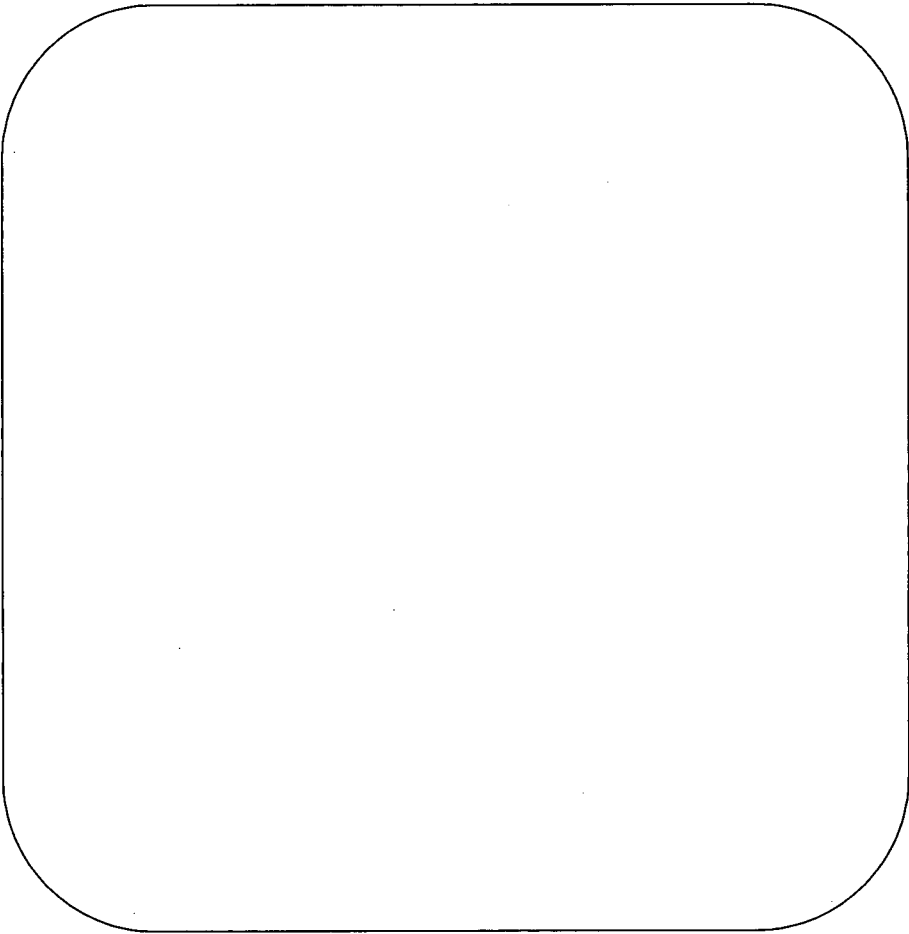
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 10 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$260.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/092912 A1

Descripción:

Páginas 17 en el idioma original

Páginas 19 en español

Reivindicaciones: Número (s) 20

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI-AVENTIS

domiciliado (s) en/of **174, avenue de France**

F-75013 París, Francia, hereby ratify the patent

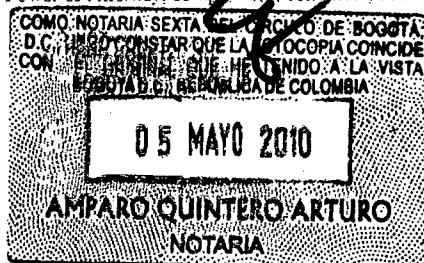
application No. 05.057.645 filed by EMILIO FERRERO on June 14, 2005 and

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit



promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this _____
en/in _____
por/by _____
Firma _____ Signature _____

Sanofi-Aventis Dr. Markus Jacobi

Vu pour certification
matérielle de la signature
de M. Markus Jacobi
apposée ci-dessus.

AROSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par Re. Koenig
3. - agissant en qualité de NOTAIRE
4. - est revêtu du sceau de Paris

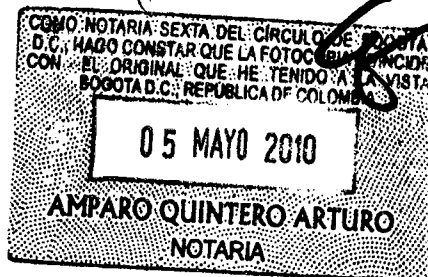
ATTESTE

5. - à Paris le 21 JUIN 2005

6. - Par le Procureur Général près la Cour d'Appel

8. - Sous N° 81902/2005

9. - Sceau Le signature



CERTIFICAT NOTARIE (SOCIETE)

Le Notaire soussigné certifie : que la signature qui précède de :
Markus JACOBI

Est authentique et que le signataire occupe actuellement le poste de Directeur Operations
Brevets Europe
De la société sanofi-aventis,
et que ladite société fonctionne et est régie par le droit français
que la société est sise 174 avenue de France, 75013 PARIS, France
et que le signataire est habilité à octroyer le présent pouvoir.

Tous les faits susmentionnés sont connus du Notaire qui a examiné les documents
correspondants et les certifie.

Etabli et signé à Paris
Le 20 / 06 / 05

Le Notaire
(signature – cachet)



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays :
Le présent acte public

2. a été signé par

3. agissant en qualité de

4. est revêtu du sceau/cachet de/du

Attesté

5. à

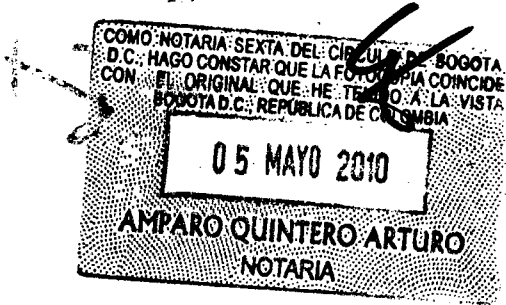
6. le

7. par

8. N°

9. Sceau/cachet :

10. Signature :



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. - République Française
Le présent acte public
2. - a été signé par *M^e Koenig*
3. - agissant en qualité de *notaire*
4. - est revêtu du sceau de *Ac. E.T.U.D.E.*

ATTESTE
5. - à Paris le **21 JUIN 2005**
7. - Par le Procureur G^{al} près la Cour d'Appel
8. - Sous N° *81903*
9. - Sceau
Le. *[Signature]* signature

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

05 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

Traducción Oficial No. 20050708 de un documento escrito en Francés y en INGLÉS, el cual, para su identificación se sella con el sello de María Eugenia Sanint Traductora Oficial según Resolución 1448 del Ministerio de Justicia.

LEGALIZACIONES

Escritas en FRANCES, al pie de un PODER escrito en ESPAÑOL, otorgado por **SANOFI- AVENTIS**, a favor de EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA PAEZ Y GERMAN CAVELIER (por el cual se ratifica la solicitud de patente NO. 05.057.645 presentada por EMILIO FERRERO el 14 de junio de 2005.)

(Firma Ilegible)
Dr. Markus Jacobi
Sanofi-Aventis

Visto para la certificación material de la firma del Sr. Markus Jacobi, puesta anteriormente.

(Firma Ilegible)
.L. ASSOCIES
Notarios
20, rue de la Paix
75002 PARIS

Sello del Notario

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

El Notario suscrito certifica que la firma puesta anteriormente de:

Marcus Jacobi

es auténtica, y que el signatario ocupa actualmente el cargo de Director de Operaciones Patentes Europa, de la sociedad Sanofi-Aventis, y que la dicha sociedad funciona y está regida por el derecho francés; que la sociedad tiene su sede en el 174, avenue de France, 75013, PARIS, Francia, y que el signatario está habilitado para otorgar el presente poder.

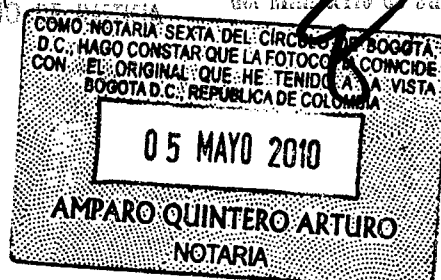
Todos los hechos mencionados anteriormente son de conocimiento del Notario, quien examinó los documentos correspondientes y los certifica.

Dado y firmado en París, hoy, 20 de junio de 2005.

El Notario
(Firma – sello)

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 871 BIS
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION N. 871 BIS
5 DE SEPT. DE 2005
del Ministerio de Justicia



(Ilegible)
Alain Koenig
NOTARIO
20, rue de la Paix, París

APOSTILLA
(Convenio de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Francesa
El presente Documento Público
2. Fue firmado por el Abogado Koenig
3. Quien actúa en calidad de NOTARIO
4. Lleva el sello de SU DESPACHO

Certifica

5. En París
6. El 21 de junio de 2005
7. Por el Procurador General ante el Tribunal de Primera Instancia
8. Bajo el Número 81903
9. Sello/Estampilla:

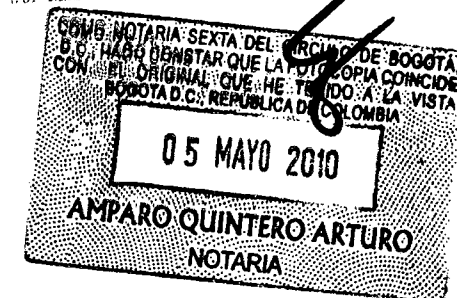
Sello del Tribunal de Primera Instancia de París.

10- Firma: (Ilegible)

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA.

Traductora : Maria Eugenia Sanint
Bogotá, 8 de julio de 2005

MARIA EUGENIA SANINT
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCIÓN 0118 DEL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUL 12 P 1:28

lucos
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

449243

lucos
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DESENTENSA
LAS FUNCIONES INDICADAS

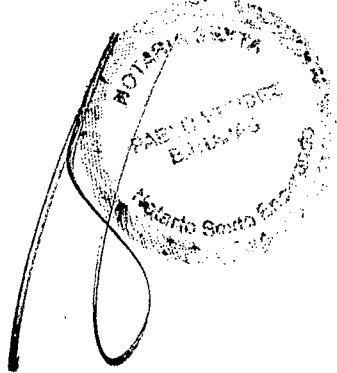
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR

Maria Eugenia Samin

IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)

ES (SON) AUTENTICA(S)

12 JUL 2005



COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA BOGOTA D.C., REPUBLICA DE COLOMBIA

05 MAYO 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **SANOFI-AVENTIS**

Poder conferido el : 20/06/2005

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

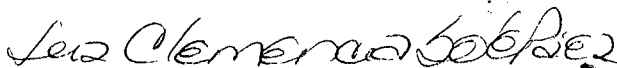


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

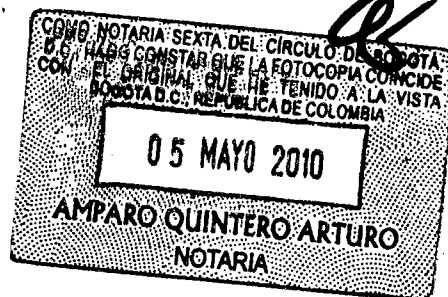
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE

BOGOTA, D.C.

Compareció(eron)

Emilio Ferrero
Williamson y los Clemente
Suarez de Paez

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

CC 438019 TP 31929

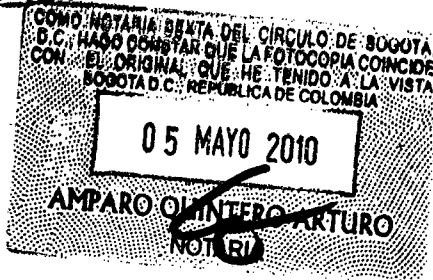
CC 35456344 TP 23555

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se hace(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(e) y
que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

22 OCT 2009

Emilio Ferrero
Luis Clemente Suarez de Paez



CAVELIERO

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4a N° 72-35

BOGOTA, 8 - Colombia



370

FR2007/083/CO

CESSION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

domiciliado(s)

en

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s)
inventor(es) de la invención:

declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos),
sin limitación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de
domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la
patente de invención correspondiente en la República de
Colombia.

Je (nous), soussigné(s)

DLUBALA Alain, domicilié(s) à c/o
sanofi-aventis,
Département Brevets,
174 avenue de France,
75013 PARIS, FRANCE

déclare (déclarons) sous serment être le(s) seul(s) et véritable(s)

inventeur(s) de l'invention:
PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES
MORPHINIQUES

déclare (déclarons) en outre céder et transférer sans limitation
au profit de la société

sanofi-aventis

une société constituée et existant selon les lois de France

domiciliée à 174 avenue de France, 75013 PARIS, FRANCE

Tous les droits inhérents à cette invention et que cette
société est autorisée à solliciter en son nom le brevet
correspondant en République de Colombie.

Dado y firmado hoy/ Fait et signé le 02/04/10

en/à ARAMON

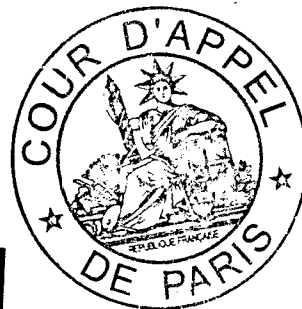
Firma

Signature

DLUBALA Alain

Je soussigné Me **Antoine BAILLY**
Notaire à Paris, certifie matériellement
la signature de Monsieur **Alain DLUBALA**.

apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. République française

Le présent acte public

2. a été signé par M^e BAILLY

3. agissant en qualité de... Notaire

4. est revêtu du sceau/timbre de... Son étude

Attesté

5. à Paris

6. le... 9 AVR. 2010

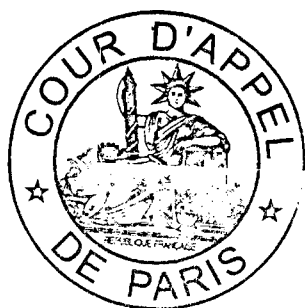
7. par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris

8. sous n° 30092

9. Sceau : [Signature]

Signature :
Jean MARTIN

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"



AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____ de
200____ ante mí, Notario Público de _____
compareció(eron) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s)
persona(s) firmante(s) del documento que precede, y quien(es)
tiene(n) capacidad legal para otorgarlo.

CERTIFICATION NOTARIALE (INDIVIDUELLE)

Le _____ 200__, s'est (se sont)
présenté(s) personnellement devant moi, Maître
_____, Notaire de _____,

_____, dont je connais l'identité et dont je certifie qu'il
s'agit de la (des) personne(s) décrite(s) et signataire(s) du
document qui précède et qui a (ont) déclaré devant moi qu'elle(s)
conférait (aient) celui-ci pour l'objet et les buts qui y sont
exprimés.

Notario Público/Notaire _____

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Pays:
Le présent document
2. a été signé par
3. agissant en qualité de
4. porte le sceau/timbre de

Attesté

5. À 6. Le.....
7. Par
8. No.
9. Sceau /timbre 10. Signature

.....

13

TRADUCCION OFICIAL NO. 330/2010-.

EL TEXTO QUE SIGUE ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES Y FRANCES. LLEVA LA FIRMA Y EL SELLO DE HELENA URIBE DE LEMOINE, TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL POR RESOLUCION NO. 3618 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA DE COLOMBIA, DE FECHA 6 DE SEPTIEMBRE, 1972.

CESION

YO, ABAJO FIRMANTE:

1. **DLUBALA ALAIN**, DOMICILIADO EN C/O SANOFI-AVENTIS, DEPARTAMENTO DE PATENTES, 174 AVENUE DE FRANCE, 75013 PARIS, FRANCIA,

Declaro bajo juramento ser el único y verdadero inventor de la invención:

PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE COMPUESTOS MORFINICOS

Declaramos así mismo que cedemos y transferimos sin limitación a favor de la sociedad

SANOFI-AVENTIS

constituida y existente de conformidad con las leyes de FRANCIA, domiciliada en 174 Avenue de France, 75013 Paris, Francia, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención correspondiente en la República de Colombia.

Dado y firmado el 2 de Abril de 2010, en Aramon

FIRMADO: ILEGIBLE.

El suscrito Abogado ANTOINE BAILLY, Notario de París, certifica materialmente la firma del señor **ALAIN DLUBALA**, puesta en este documento. Esta certificación no conlleva ninguna verificación de la exactitud de los hechos y actos mencionados en el presente documento.

FIRMADO: ANTOINE BAILLY, NOTARIO.

HAY SELLO EN RELIEVE DEL NOTARIO

Handwritten signature



24

TRADUCCION OFICIAL NO. 330/2010-.

APOSTILLA

CONVENIO DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961

1. PAÍS: REPUBLICA FRANCESA

EL PRESENTE DOCUMENTO PUBLICO

2. HA SIDO FIRMADO POR: ABOGADO BAILLY

3. ACTUANDO EN SU CAPACIDAD DE: NOTARIO

4. LLEVA EL SELLO DE: SU DESPACHO

CERTIFICADO

5. EN: PARIS

6. EL: 9 DE ABRIL DE 2010

7. POR: EL PROCURADOR GENERAL DE LA CORTE DE APELACIONES DE
PARIS

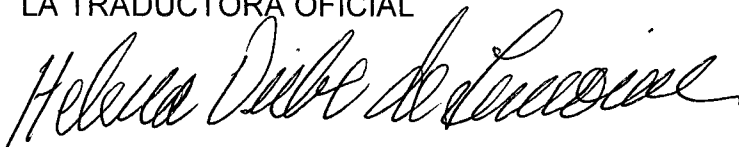
8. BAJO EL NO.: **30092**

9. SELLO: CORTE DE APELACIONES DE PARIS

10. FIRMADO: JEAN MARTIN, ABOGADO GENERAL.

La Apostilla confirma únicamente la autenticidad de la firma o del sello del documento. No significa que el contenido del documento sea verdadero o que la República Francesa apruebe su contenido.

LA TRADUCTORA OFICIAL



HELENA URIBE DE LEMOINE



NO SE AGRADECE
RESPONSABILIDAD
DEL TERCERO

017705
Helena Uribe
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2010 MAY - 2: 06
Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
30 juillet 2009 (30.07.2009)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2009/092912 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 489/00 (2006.01) C07B 63/02 (2006.01)
C07D 489/08 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(74) Mandataire : WEBER, Mathieu; Sanofi-Aventis, Dé-
partement Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2008/001558

(22) Date de dépôt international :
6 novembre 2008 (06.11.2008)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0758923 9 novembre 2007 (09.11.2007) FR
61/021,949 18 janvier 2008 (18.01.2008) US

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI-AVENTIS [FR/FR]; 174, avenue de France,
F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeur; et

(75) Inventeur/Déposant (pour US seulement) : DLUBALA,
Alain [FR/FR]; c/o Sanofi-Aventis, Département Brevets,
174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si des modifications sont re-
çues

(54) Title: METHOD FOR THE PREPARATION OF MORPHINE COMPOUNDS

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE COMPOSES MORPHINIQUES

(57) Abstract: The present invention relates to a method for the preparation of morphine compounds comprising a low content of α,β -unsaturated compounds, which comprises the steps of: (i) bringing the crude morphine compound into contact with a base, at a pH of greater than 13, under conditions which make possible the Michael addition reaction on the α,β -unsaturated compound(s) present; (ii) separating the morphine compound from the reaction mixture; and (iii) if appropriate, separating the addition product formed, from the morphine compound. It also relates to a composition comprising at least 99% by dry weight of morphine compound, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an α,β -unsaturated compound in a content of less than 100 ppm.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés α,β insaturés, comportant les étapes de : (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base, à pH supérieur à 13 et dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michael sur le(s) composé(s) α,β insaturés présents; (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel; et (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique. Elle vise également une composition comprenant au moins 99 % en poids sec de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceu-
tiquement acceptables et un composé α,β -insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm.

WO 2009/092912 A1

Procédé de préparation de composés morphiniques.

La présente invention concerne un procédé de préparation de composés morphiniques notamment la naloxone, à faible teneur en composés α - β insaturés.
5 Elle vise également les compositions ainsi obtenues.

La morphine et des composés analogues tels que la codéine, hydrocodone, hydromorphone, naloxone, naltrexone, oxycodone et oxymorphone sont utilisés comme principes actifs dans des analgésiques.

La naloxone base (n° CAS 465-65-5) est un dérivé morphinique utilisé
10 comme principe actif pharmaceutique, notamment pour le traitement de l'overdose : la naloxone est administrée pour déplacer la morphine des récepteurs afin d'arrêter son action.

Ce composé est accessible par synthèse totale, mais étant donné la complexité de la molécule, la synthèse débute généralement d'extraits de plantes, notamment du pavot, soit à partir de la capsule, soit à partir de la résine (l'opium).
15 Ces extraits comportent habituellement différents composés structurellement proches qui donnent lieu, au cours de la synthèse, à la formation d'espèces qu'il est parfois difficile de séparer.

En particulier, on cherche à limiter dans les composés morphiniques la présence de composés α - β insaturés cétoniques en raison de la toxicité supposée de
20 certains d'entre eux. De préférence, les composés morphiniques présentent une teneur en composés α - β insaturés en dessous de 100 ppm.

Le document WO 2006/084389 propose de réduire la teneur en composés α - β insaturés par hydrogénation sélective. Dans ce cadre, le document WO
25 2006/084412 préconise de transformer au préalable le groupe hydroxyle β -cétonique en groupe partant avec l'anhydride acétique puis de l'hydrogéner de façon sélective. Par ailleurs, le document US 2006/0111383 propose d'acidifier le mélange à un pH inférieur à 6 et de le chauffer éventuellement au-delà de 55°C avant l'hydrogénation.

30 Toutefois, l'hydrogénation implique le plus souvent l'utilisation de catalyseurs dont l'absence totale dans le produit final est ensuite très difficile à assurer.

Le document WO2007/062184 propose l'élimination des composés électrophiles α - β insaturés de l'oxycodone par réaction avec un thiol.

Le document WO2007/103105 utilise également une réaction avec un thiol pour éliminer les composés α - β insaturés.

L'utilisation d'un thiol s'accompagne d'odeurs importantes, et de toxicité pour la plupart d'entre eux. De plus, il faut également s'assurer de l'absence du thiol dans le produit actif.

Le but de la présente invention est de proposer un procédé de préparation de composés morphiniques de haute pureté, et comportant notamment une faible teneur en composés α - β insaturés.

Ce but est atteint par le procédé selon l'invention, lequel comprend une étape de traitement du produit brut en milieu basique dans des conditions susceptibles de conduire à l'addition 1,4 sur la cétone conjuguée, aussi appelée addition de Michaël.

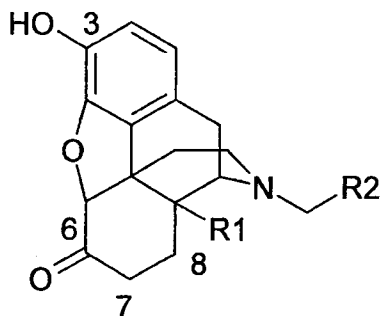
Aussi, selon un premier aspect, l'invention vise un procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés α - β insaturés comportant les étapes de :

- (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base, à un pH supérieur à 13, dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michaël sur le(s) composé(s) α - β insaturé(s) présent(s);
- (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel ; et
- (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique.

Selon un deuxième aspect, l'invention vise une composition comprenant au moins 99 %, de préférence au moins 99,5 % en poids sec de composé morphinique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé α - β -insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm et de préférence inférieure à 50 ppm.

Définitions

Dans l'exposé qui suit, on entend par l'expression « composés morphiniques », des composés de structure proche de la morphine, et comportant notamment un cycle phénolique. Ces composés peuvent différer de la morphine en particulier par la nature de leurs substituants ou par la nature des liaisons. Plus précisément, il s'agit de dérivés 3-hydroxymorphinone répondant à la formule (I) suivante :



(I)

dans laquelle :

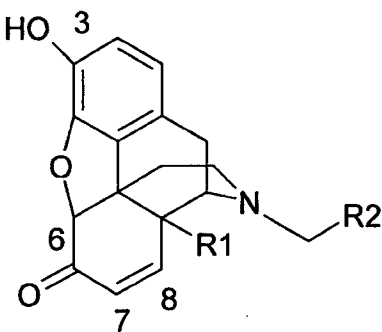
- 5 R1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle et
R2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C₁-C₆)alkyle, cyclo(C₃-C₆)alkyle ou (C₂-C₆)alcényle.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par :

- 10 - un groupe (C₁-C₆)alkyle: un groupe aliphatique saturé linéaire ou ramifié comportant entre 1 et 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertbutyle, pentyle, etc ;
- un groupe cyclo(C₃-C₆)alkyle : un groupe alkyle cyclique comportant entre 3 et 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle et cyclohexyle ;
15 - un groupe (C₂-C₆)alcényle : un groupe aliphatique mono- ou poly insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant par exemple une ou deux insaturations éthyléniques et comportant entre 2 et 6 atomes de carbone. A titre d'exemple, on peut citer le groupe vinyle.

- 20 Particulièrement visés sont l' hydromorphone, la naloxone, la naltrexone, la noroxymorphone, l'oxymorphone et la nalbuphone.

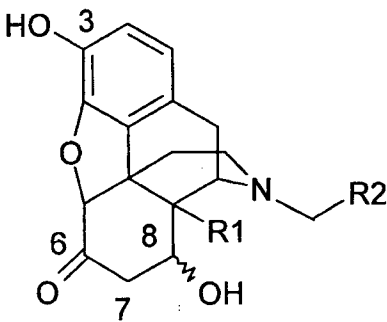
- 25 On entend par l'expression « composés α-β-insaturés », des composés comportant une double liaison en position 7 et 8 du cycle morphinique conjuguée à une cétone en position 6. Plus précisément, il s'agit de dérivés 3-hydroxy-7,8-didéhydromorphinone répondant à la formule (II) suivante :



(II)
dans laquelle :
R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment .

5

On entend par l'expression « produit d'addition de Michaël sur le composé α,β -insaturé », le composé saturé hydroxylé correspondant. Plus précisément, il s'agit de dérivés 3,8 dihydroxymorphinone répondant à la formule (III) suivante :

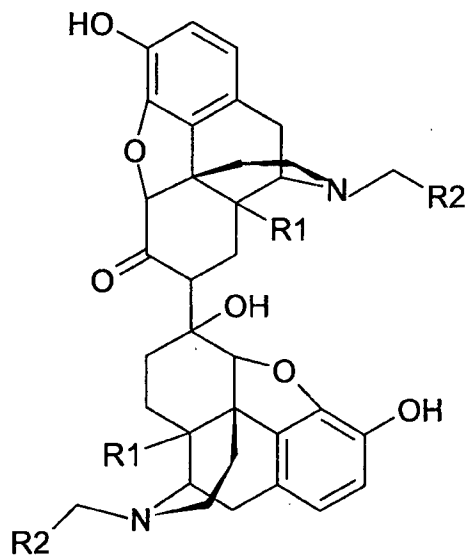


(III)
dans laquelle :
R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment.

On entend par l'expression « composé morphinique brut », un mélange de composés comprenant essentiellement un composé morphinique ou dérivé de 3-hydroxymorphinone tel que défini ci-dessus et généralement un composé α,β -insaturé ou dérivé 3-hydroxy 7,8 didéhydromorphinone tel que défini ci-dessus en quantité plus faible.

Dans ce mélange, la teneur en composé α,β -insaturé est généralement inférieure à 1% et le plus souvent entre 0,1% et 0,2% en poids.

On entend par l'expression « produit issu de la réaction d'aldolisation », le dimère issu de la réaction de l'énolate sur la cétone. Plus précisément, il s'agit de dérivés de bis hydroxy morphinol-morphinone répondant à la formule (IV) suivante :



5

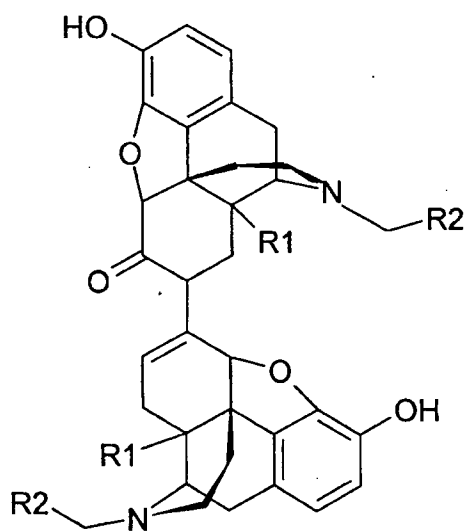
(IV)

dans laquelle :

R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment.

10

On entend par l'expression « produit issu de la réaction de crotonisation », le dimère issu de la réaction de déshydratation de l'aldol. Plus précisément, il s'agit des dérivés de bis hydroxy morphinène-morphinone répondant à la formule (V) suivante :



(V)

dans laquelle :

R1 et R2 ont les mêmes significations qu'indiquées précédemment.

L'invention repose sur la constatation surprenante que l'on peut réduire la teneur des composés morphiniques en composés α - β -insaturés, notamment ceux comportant une double liaison en position 7 et 8 du cycle morphinique conjuguée à une cétone en position 6, par addition de type Michaël de l'ion hydroxyde sur la double liaison.

10 Procédé

Aussi, selon un premier aspect, l'invention vise un procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés α - β insaturés comportant les étapes de :

- (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michaël sur le(s) composé(s) α - β insaturés présents ;
- (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel ; et
- (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique.

20 Avantageusement, le procédé comporte en outre l'étape subséquente de:

- (iv) transformation du composé morphinique en sel pharmaceutiquement acceptable, notamment en chlorhydrate, correspondant.

Les conditions permettant la réaction de Michaël de l'étape (i), en particulier les conditions de température et de temps peuvent varier selon le composé morphinique traité. Ces conditions peuvent être aisément déterminées par l'homme du métier en utilisant des techniques de routine. Sont données ci-après à titre illustratif les conditions de température et de temps relatives au traitement de la naloxone.

De préférence, l'étape (i) du procédé décrit est réalisée :

- par introduction du composé morphinique brut dans la base ;
- à une température de 20 à 25°C ;
- avec un temps de contact de moins d'une heure ; et/ou
- dans un milieu présentant un pH supérieur à 13, avantageusement supérieur à 14.

De préférence, l'étape (ii) est réalisée par précipitation, laquelle est avantageusement obtenue par ajout d'un agent de neutralisation, notamment un acide.

L'étape (iii) est de préférence réalisée en même temps que l'étape (iv).

Selon un mode de réalisation préféré du procédé, le composé morphinique est la naloxone. De préférence, le composé α - β insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

Le procédé selon l'invention permet, par un traitement simple et rapide, impliquant des réactifs courants et non toxiques, d'obtenir un composé morphinique de pureté très élevée. Le procédé permet en particulier d'abaisser la présence en composés α - β insaturés en dessous des seuils réglementaires, et le plus souvent en dessous du seuil de détection.

Les composés d'addition formés sont hydrophiles et peuvent de ce fait être éliminés aisément. Avantageusement, cette élimination a lieu pendant la purification habituelle, et notamment au cours de la transformation en sel pharmaceutiquement acceptable, par exemple lors de la chlorhydratation. La purification peut comprendre en particulier une étape de filtration, par exemple sur alumine.

Le procédé décrit peut donc être mis en œuvre sans modifications majeures des procédures en place et enregistrées.

Le procédé décrit permet de transformer les composés α - β insaturés indésirables par une réaction d'addition nucléophile appelée addition de type Michaël. Cette réaction est bien connue en tant que telle, et est décrite par exemple dans « Advanced Organic Chemistry » par Smith et March, 5th Edition, (Chapter 15, p.976, 1022-1024).

L'addition a lieu sur la double liaison conjuguée à la fonction cétone. Le produit d'addition formé est donc le composé saturé hydroxylé correspondant. Ces composés sont le plus souvent moins toxiques que les composés α - β insaturés.

Le schéma réactionnel 1 ci-dessous illustre la réaction à la base du procédé pour l'exemple particulier de la naloxone. La naloxone peut contenir comme impureté α - β -insaturée en particulier la 7,8 didéhydronaloxone. Ce composé est transformé par traitement basique en 8-hydroxy naloxone.

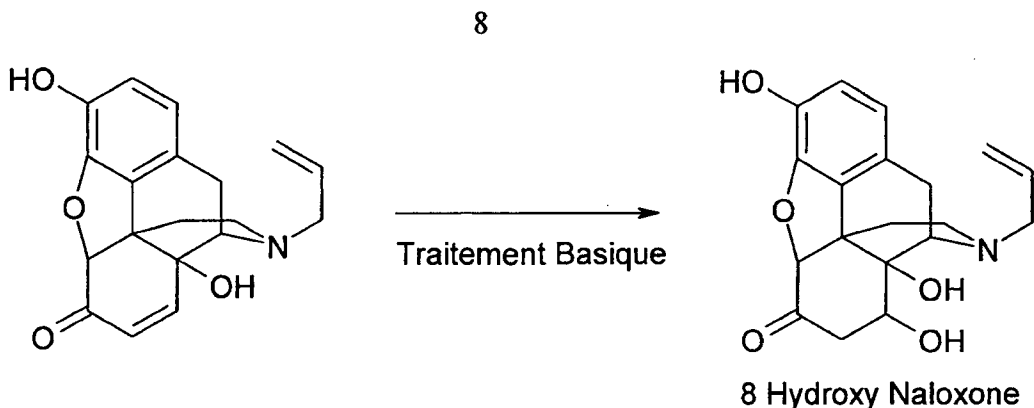


Schéma réactionnel 1 : Addition de type Michaël sur la 7,8 didéhydronaloxone

Du fait de la présence d'un groupe hydroxyle supplémentaire, le composé formé par la réaction est plus hydrophile et peut le cas échéant être séparé facilement du composé morphinique.

Selon un mode de réalisation particulier, les composés formés par la réaction d'addition de type Michaël sont séparés lors des étapes d'isolement et de purification subséquentes habituelles.

La réaction d'addition de type Michael se déroule en compétition avec des réactions secondaires, notamment la réaction d'aldolisation et de crotonisation.

Le schéma réactionnel 2 ci-dessous illustre la réaction d'aldolisation pour l'exemple de la naloxone. Le produit dimère formé est relativement hydrophile. Il est de ce fait facilement séparable lors des étapes d'isolement et de purification subséquentes.

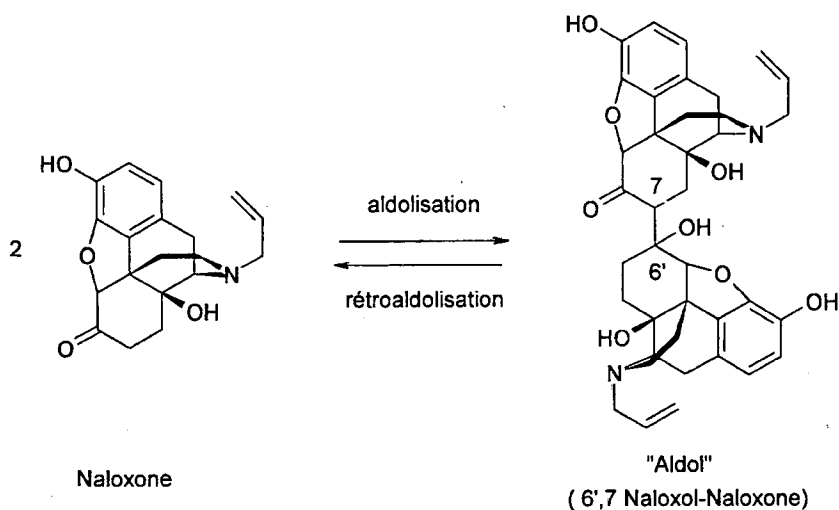


Schéma réactionnel 2 : Aldolisation de la naloxone

9

5

10

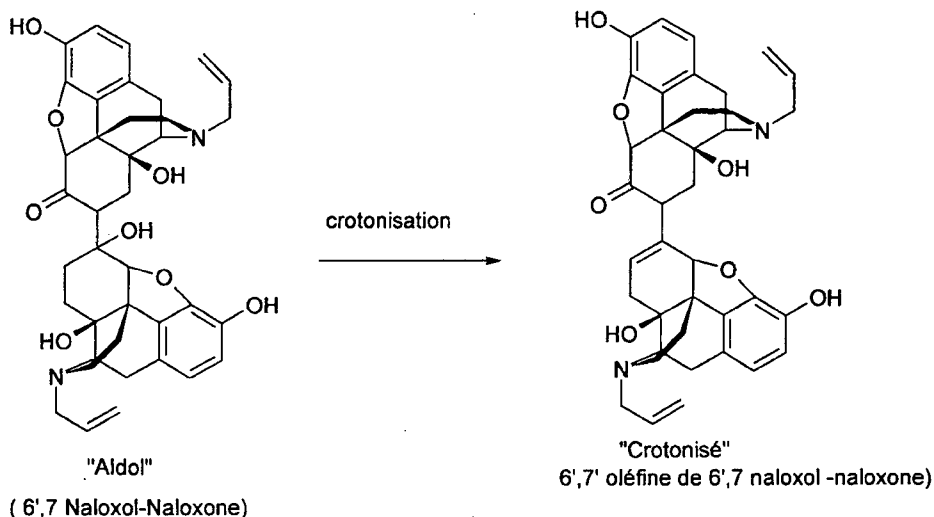


Schéma réactionnel 3 : Crotonisation de la naloxone

La crotonisation de la naloxone conduit au composé déshydraté correspondant. La réaction est illustrée sur le schéma réactionnel 3 ci-dessus pour l'exemple de la naloxone. Il a été établi par analyse RMN structurale que seul le composé avec l'insaturation endocyclique est formé.

La crotonisation est une réaction irréversible, contrairement à la réaction d'aldolisation, qui est en équilibre avec la réaction inverse appelée rétroaldolisation. Par ailleurs, le composé issu de la crotonisation du produit aldol est peu hydrosoluble et de ce fait plus difficile à séparer du produit réactionnel.

De manière surprenante, il a été constaté qu'il était possible de limiter l'impact des réactions secondaires en sélectionnant certains paramètres du procédé de manière appropriée.

En particulier, il s'est révélé qu'un moyen efficace pour limiter la réaction de crotonisation est de limiter la formation d'aldol, qui est le produit de départ de la crotonisation.

Or il a été constaté que la réaction d'aldolisation est défavorisée à basse température, en milieu fortement basique, et à faible temps de contact.

Par conséquent, il est préférable de réaliser la réaction à basse température. Cependant, il a été observé que l'addition de Michaël est ralentie lorsque la température est trop basse.

Une température réactionnelle de 10 à 40°C, en particulier de 20 à 25°C constitue généralement un bon compromis. Il est particulièrement préféré de

mettre en œuvre la réaction à température ambiante, sans moyens de chauffage ou de refroidissement.

L'étape particulière décrite est réalisée sur le composé morphinique brut, accessible par l'un des procédés classiques connus, par exemple décrits dans
5 « Chemistry of the Opium Alkaloids », par Lyndon F. Small et Robert E. Lutz, Supplement n° 108 to the Public Health Reports, US Government Printing Office, 1982.

Le composé morphinique brut obtenu par ces procédés présente généralement une teneur en composés α - β insaturés inférieure à 1%, le plus souvent
10 entre 0,1% à 0,2% en poids.

Le procédé selon l'invention permet la réaction d'addition de type Michaël sur les composés α - β insaturés présents dans le composé morphinique brut.

Le composé morphinique brut est généralement mis en solution dans un solvant approprié, avantageusement en solution aqueuse. Il est préférable que la
15 solution présente une concentration entre 5 et 25 % en poids de composé morphinique brut.

La base utilisée est de préférence une base minérale forte, telles que les hydroxydes de métaux alcalins et alcalino-terreux et en particulier l'hydroxyde de sodium ou de potassium.

La quantité de base est de préférence en excès par rapport au composé morphinique engagé. Généralement, elle représente au moins 3, voire au moins 5 équivalents calculé par rapport au composé morphinique. De préférence, le mélange réactionnel présente un pH supérieur à 13 ou même supérieur à 14. De préférence, on utilisera donc une base en solution concentrée.

En effet, la réaction de rétro-aldolisation est favorisée en milieu fortement basique, ce qui limite la quantité d'aldol disponible pour la crotonisation.

Selon un mode de réalisation préféré, la solution de composé morphinique est introduite dans la base et non l'inverse. Cette variante, appelée coulée inverse, assure un milieu réactionnel fortement basique à tout moment.

Le procédé selon l'invention peut être réalisé de manière simple et sur un
30 équipement classique.

On met le composé morphinique en contact avec un milieu basique, de préférence sous agitation. Le milieu réactionnel est de préférence maintenu à une température de 20 à 25°C.

Le temps de contact du mélange réactionnel est de préférence court afin de défavoriser l'aldolisation. Cela ne pose pas de problème en termes de conversion car la réaction d'addition de Michaël est généralement complète en 10 à 40 minutes, et le plus souvent en 20 à 30 minutes.

A l'issue de la réaction, généralement au bout de moins d'une heure, le milieu réactionnel est neutralisé. Afin de limiter la montée de la température et donc les réactions de crotonisation, il est préféré de neutraliser le mélange réactionnel par ajout progressif d'un agent de neutralisation.

L'agent de neutralisation sera le plus souvent un acide usuel, fort ou faible, organique ou minéral. Particulièrement préférés sont l'acide hydrochlorique, l'acide sulfurique ou l'acide acétique. On neutralise jusqu'à précipitation du composé morphinique. Généralement, le produit morphinique précipite à pH neutre à modérément basique, par exemple compris entre pH 8 et 10.

Le produit solide est ensuite séparé du mélange réactionnel par les méthodes classiques, par exemple par filtration.

La filtration sur un milieu polaire comme l'alumine est particulièrement intéressante car elle permet une rétention par affinité des composés davantage hydroxylés, notamment les produits d'aldolisation.

Le plus souvent, le composé morphinique obtenu, sous forme de base solvatée, est ensuite transformé en sel pharmaceutiquement acceptable, notamment en chlorhydrate, mucate, bromhydrate, stéarate, pamoate, napsylate, 2-hydroxy 5(1,1,3,3-tétraméthylbutyl)benzoate, ou encore 3,5- bis(1,1-diméthyléthyl)-2,6 dihydrobenzoate.

Cette étape peut être réalisée par réaction du composé morphinique obtenu avec l'acide correspondant. Généralement, la base est peu hydrosoluble, et on prépare donc une solution du composé morphinique dans un solvant approprié, par exemple l'acétone. Après ajout de l'acide, on sépare le sel formé, par exemple par précipitation.

Les sels des composés dimères issus des réactions d'aldolisation et de crotonisation sont mieux solubles dans l'eau que le sel du composé morphinique. Leur teneur peut donc être réduite lors de cette étape.

Le composé morphinique ou son sel ainsi obtenu peut si nécessaire être purifié davantage selon les méthodes connues, par exemple par recristallisation.

Par ailleurs, il est possible d'obtenir le composé morphinique anhydre par élimination du solvant, notamment par séchage à l'étuve.

Selon un aspect avantageux de l'invention, les composés issus de la réaction et des réactions secondaires sont donc séparés par les étapes de purification subséquentes, sans nécessité d'une étape spécialement prévue à cet effet.

Composition

Selon un second aspect, l'invention concerne une composition comprenant au moins 99 % en poids sec de composé morphinique et une teneur en composé α - β -insaturé inférieure à 100 ppm. En particulier, l'invention vise une composition comprenant au moins 99 %, de préférence au moins 99,5 % en poids sec de composé morphinique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé α - β -insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm, de préférence inférieure à 50 ppm et encore préféré inférieure à 25 ppm.

Les composés morphiniques ainsi que leurs sels forment facilement des solvates, et notamment sous forme de mono-, di- ou trihydrates. Les teneurs de ces composés sont donc généralement exprimées par rapport au composé sec, sans tenir compte de la teneur en eau ou en solvants. Les teneurs indiquées dans ce qui suit, sauf indications contraires, s'entendent donc toujours par rapport au composé sec.

Particulièrement visées sont de telles compositions lorsque le composé morphinique est la naloxone, son chlorhydrate ou encore le dihydrate du chlorhydrate. Dans ces compositions, le composé α - β insaturé est de préférence la 7,8-didéhydronaloxone.

Selon un mode de réalisation particulier, la composition contient par ailleurs en faible quantité des composés issus de la réaction d'aldolisation et de crotonisation.

Ainsi la présente invention a notamment pour objet une composition comprenant au moins 99% en poids sec, de préférence au moins 99,5 % en poids sec, de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, un composé α - β insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm et de préférence inférieure à 50 ppm, et comprenant en outre au moins un composé issu des réactions d'aldolisation et de crotonisation.

Ces composés issus des réactions d'aldolisation et de crotonisation ne présentent plus de risque potentiel de génotoxicité associé aux structures cétoniques α - β insaturées.

Les composés issus de la réaction d'aldolisation et de la réaction de crotonisation sont généralement présents en une teneur inférieure à 1000 ppm et en particulier inférieure ou égale à 500 ppm dans les compositions selon l'invention

Lorsque dans la composition selon l'invention le composé morphinique est sous forme de sel, le composé issu de la réaction d'aldolisation est généralement présent en une teneur allant de 20 à 200 ppm et en particulier de 50 à 150 ppm.

Lorsque dans la composition selon l'invention le composé morphinique est sous forme de sel, le composé issu de la réaction de crotonisation est généralement présent en une teneur allant de 150 à 500 ppm et en particulier de 200 à 350 ppm.

Pour ce qui est de la naloxone, il s'agit de la 6'-7-naloxol-naloxone et de la 6'-7' oléfine correspondante.

Particulièrement préférées sont les compositions selon l'invention comprenant un sel pharmaceutiquement acceptable de composé morphinique ; en particulier un chlorhydrate de naloxone. Les composés morphiniques ou leurs sels sont le plus souvent des solvates, et en particulier des hydrates. Particulièrement visée est une composition comprenant le dihydrate de chlorhydrate de naloxone. En particulier la présente invention vise une composition comprenant du dihydrate de chlorhydrate de naloxone, de la 7-8 didéhydronaloxone, notamment en une teneur inférieure à 90 ppm, de la 6'-7 naloxol naloxone notamment en une teneur allant de 50 à 150 ppm et de la 6'-7' oléfine de 6'-7 naloxol-naloxone notamment en une teneur allant de 200 à 350 ppm.

Lorsque le composé morphinique est sous forme de solvate, la composition contiendra en outre du solvant en une quantité correspondante. Pour le cas du dihydrate de chlorhydrate de la naloxone, la composition peut en outre contenir jusqu'à 10% en poids d'eau par rapport au poids total de la composition.

5

L'invention sera expliquée plus en détail au moyen des exemples suivants, et des figures, lesquelles montrent :

Fig. 1 : Résultat d'analyse par HPLC de naloxone base à faible teneur en composés α - β insaturés obtenue à l'exemple ; et

10

Fig. 2 : Résultat d'analyse par HPLC de chlorhydrate de naloxone à faible teneur en composés α - β insaturés obtenue à l'exemple.

EXEMPLES

EXEMPLE : Préparation de naloxone à faible teneur en composés α - β insa-

15

turés

Dans un tricol de 250 ml équipé d'un thermomètre et d'un barreau aimanté 15,08g (0,046 mole) de naloxone base brute obtenue par N-allylation du chlorhydrate de noroxymorphone dans le diméthylformamide par le bromure d'allyle en présence de NaHCO_3 à 60°C suivie d'une précipitation dans l'eau sont introduits, suivi par 105 ml d'eau et 9 ml (0,06 mol, 2 eq) de soude concentrée (30%). Le milieu est agité à température ambiante jusqu'à dissolution totale.

20

Le milieu est ensuite chargé dans une ampoule de coulée, puis ajouté goutte à goutte dans un tricol contenant 36 ml (0,27 mol ; 8 eq) de soude concentrée (30%). La température ambiante initiale de 21,6°C du milieu réactionnel atteint en fin de coulée 21,5°C, le pH du milieu réactionnel étant alors de 14,4.

25

L'agitation est encore maintenue pendant 30 minutes à cette température. On ajoute ensuite 39 ml (0,37 mol ; 8,2 eq) d'acide chlorhydrique concentré (à 37%) goutte à goutte afin de minimiser l'élévation de la température.

30

En fin d'ajout, le milieu réactionnel présente une température de 41,7°C et un pH 9. Le milieu est refroidi à 10°C et le précipité est séparé par filtration sur verre fritté. Le produit solide séparé est séché à l'étuve ventilée à 60°C. La naloxone base brute traitée est isolée avec une masse de 15,64 g sèche. Le produit

obtenu à l'issue de ces opérations est appelé « naloxone base traitée » dans les tableaux 1 à 4 ci-après.

Le produit obtenu est ensuite mis en solution dans l'acétone, filtré sur alumine et recristallisé dans le toluène. Le produit obtenu à l'issue de ces opérations est appelé « naloxone base pure » dans les tableaux 1 à 4 ci-après.

La naloxone base obtenue est mise en solution dans l'acétone puis chlorhydratée par ajout d'acide chlorhydrique concentré. Le chlorhydrate est précipité par refroidissement, filtré et séché. Le produit obtenu à l'issue de ces opérations est appelé « naloxone HCl pure » dans les tableaux 1 à 4 ci-après.

Le produit obtenu est analysé selon la méthode HPLC décrite par la pharmacopée européenne après le traitement basique, et après chlorhydratation.

L'essai est répété deux fois selon le même protocole opératoire. Les résultats des analyses sont rassemblés dans les tableaux 1 et 2 ci-dessous.

On remarque que le procédé selon l'invention permet l'obtention, par le traitement basique, de naloxone à faible teneur en 7,8-didéhydronaloxone. En effet, le traitement permet d'abaisser la teneur en 7,8-didéhydronaloxone de 0,8 % en poids initialement à moins de 0,03 % en poids, donc en dessous du seuil de détection. Une méthode HPLC plus spécifique permet de constater que la teneur en 7,8-didéhydronaloxone, devant être inférieure à 100 ppm, présente une valeur habituelle de 60 à 90 ppm.

La naloxone ainsi obtenue répond donc à ce stade aux exigences réglementaires en ce qui concerne la teneur en 7,8-didéhydronaloxone.

On note par ailleurs après traitement de la naloxone l'apparition du produit d'addition, la 8-hydroxy naloxone, ainsi que de petites quantités des produits des réactions concurrentes d'aldolisation et de crotonisation. Ces composés sont toutefois très largement éliminés au cours des étapes subséquentes de purification et de transformation en chlorhydrate.

Les résultats des analyses HPLC des tableaux 1 et 2, traités selon des méthodes de quantification plus précises, conduisent aux valeurs présentées respectivement dans les tableaux 3 et 4 ci-dessous.

Tableau 1 : Analyse HPLC essai 1

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy-naloxone (%) ⁺	Aldol (%) ⁺	Crotonisé (%) ⁺
	(%) ⁺	(ppm) ⁺			
Naloxone base brute	0.08	473	-	-	-
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	95	0,04	≤ 0,03	0,05
Naloxone base pure	≤ 0,03	85	≤ 0,03	≤ 0,03	0,04
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	63	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03

* méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; * méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

Tableau 2 : Analyse HPLC essai 2

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy Naloxone (%)	Aldol (%)	Crotonisé (%)
	(%) ⁺	(ppm) ⁺			
Naloxone base brute	0.07	400	-	-	-
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	64	0,04	≤ 0,03	0,05
Naloxone base pure	≤ 0,03	83	≤ 0,03	≤ 0,03	0,04
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	59	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03

* méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; * méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

Tableau 3 : Analyse HPLC avec méthode de quantification différente de l'essai 1

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy-naloxone ppm	Aldol ppm	Crotonisé ppm
	(%) ⁺	(ppm) [*]			
Naloxone base brute	0.08	473	n.d.	n.d.	n.d.
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	95	400	200	500
Naloxone base pure	≤ 0,03	85	300	100	400
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	63	200	95	300

5 * méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; * méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

10 Tableau 4 : Analyse HPLC avec méthode de quantification différente de l'essai 2

	Didéhydro-naloxone		8-hydroxy Naloxone ppm	Aldol ppm	Crotonisé ppm
	(%) ⁺	(ppm) [*]			
Naloxone base brute	0.07	400	n.d	n.d.	n.d.
Naloxone Base traitée	≤ 0,03	64	400	200	400
Naloxone base pure	≤ 0,03	83	210	91	400
Naloxone HCl pure	≤ 0,03	59	150	76	250

15 * méthode HPLC de quantification de la 7,8 didéhydronaloxone selon la pharmacopée européenne ; * méthode d'expertise HPLC dédiée à la quantification précise de la 7,8 didéhydronaloxone. La différence entre les deux valeurs est due notamment à une différence de coefficient de réponse dans la pharmacopée européenne.

REVENDEICATIONS

1.- Procédé de préparation de composés morphiniques à faible teneur en composés α - β insaturés, comportant les étapes de :

- 5 (i) mise en contact du composé morphinique brut avec une base, à pH supérieur à 13, dans des conditions permettant la réaction d'addition de Michaël sur le(s) composé(s) α - β insaturé(s) présent(s) ;
- (ii) séparation du composé morphinique du mélange réactionnel ; et
- 10 (iii) le cas échéant, séparation du produit d'addition formé du composé morphinique.

2. Procédé selon la revendication 1, comportant à titre d'étape subséquente :

- 15 (iv) transformation du composé morphinique en sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel l'étape (i) est réalisée par introduction du composé morphinique brut dans la base.

- 20 4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, dans lequel l'étape (ii) est réalisée par précipitation obtenue par ajout d'un agent de neutralisation.

- 25 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, dans lequel l'étape (iii) est réalisée en même temps que l'étape (iv).

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, dans lequel le composé morphinique est la naloxone et le composé α - β insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

- 30 7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel l'étape (i) est réalisée à une température de 20 à 25°C.

8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, dans lequel l'étape (i) est réalisée avec un temps de contact de moins d'une heure.

5 9. Composition comprenant au moins 99% en poids sec de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et un composé α - β insaturé en une teneur inférieure à 100 ppm.

10 10. Composition selon la revendication 9, comprenant au moins 99,5 % en poids sec de composé morphinique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable.

11. Composition selon la revendication 9 ou 10, présentant une teneur en composé α - β insaturé inférieure à 50 ppm.

15 12. Composition selon l'une des revendications 9 à 11, comprenant en outre au moins un composé issu de la réaction d'aldolisation.

20 13. Composition selon la revendication 12, dans laquelle la teneur en composé issu de la réaction d'aldolisation est inférieure à 1000 ppm.

14. Composition selon l'une des revendications 9 à 13, comprenant en outre au moins un composé issu de la réaction de crotonisation.

25 15. Composition selon la revendication 14, dans laquelle la teneur en composé issu de la réaction de crotonisation est inférieure à 1000 ppm.

30 16. Composition selon l'une des revendications 9 à 15, dans laquelle le composé morphinique est la naloxone et le composé α - β insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

17. Composition selon l'une des revendications 9 à 15, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable du composé morphinique est le chlorhydrate de naloxone et le composé α - β insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

18. Composition selon l'une des revendications 9 à 15, dans laquelle le sel pharmaceutiquement acceptable du composé morphinique est le dihydrate de chlorhydrate de naloxone et le composé α - β insaturé est la 7,8-didéhydronaloxone.

5

19. Composition selon l'une des revendications 16 à 18, comportant en outre du 6'-7 naloxol-naloxone.

10

20. Composition selon l'une des revendications 16 à 19, comportant en outre la 6'-7' oléfine de 6'-7 naloxol-naloxone.

1/2

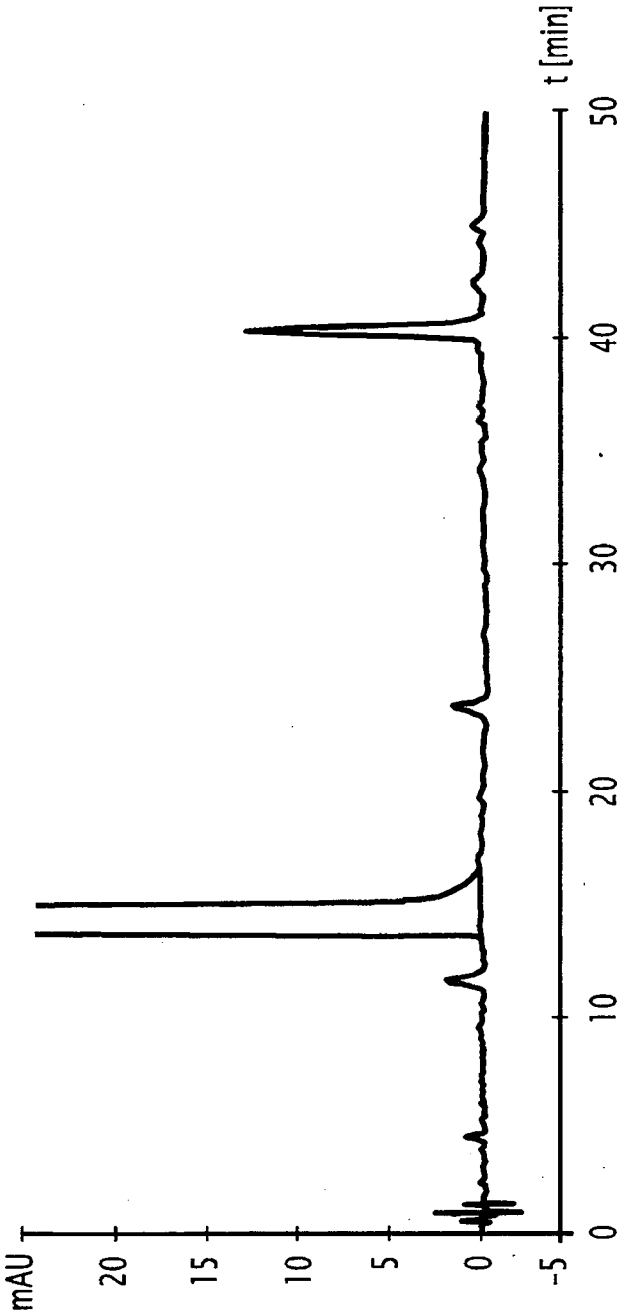


FIG.1

2/2

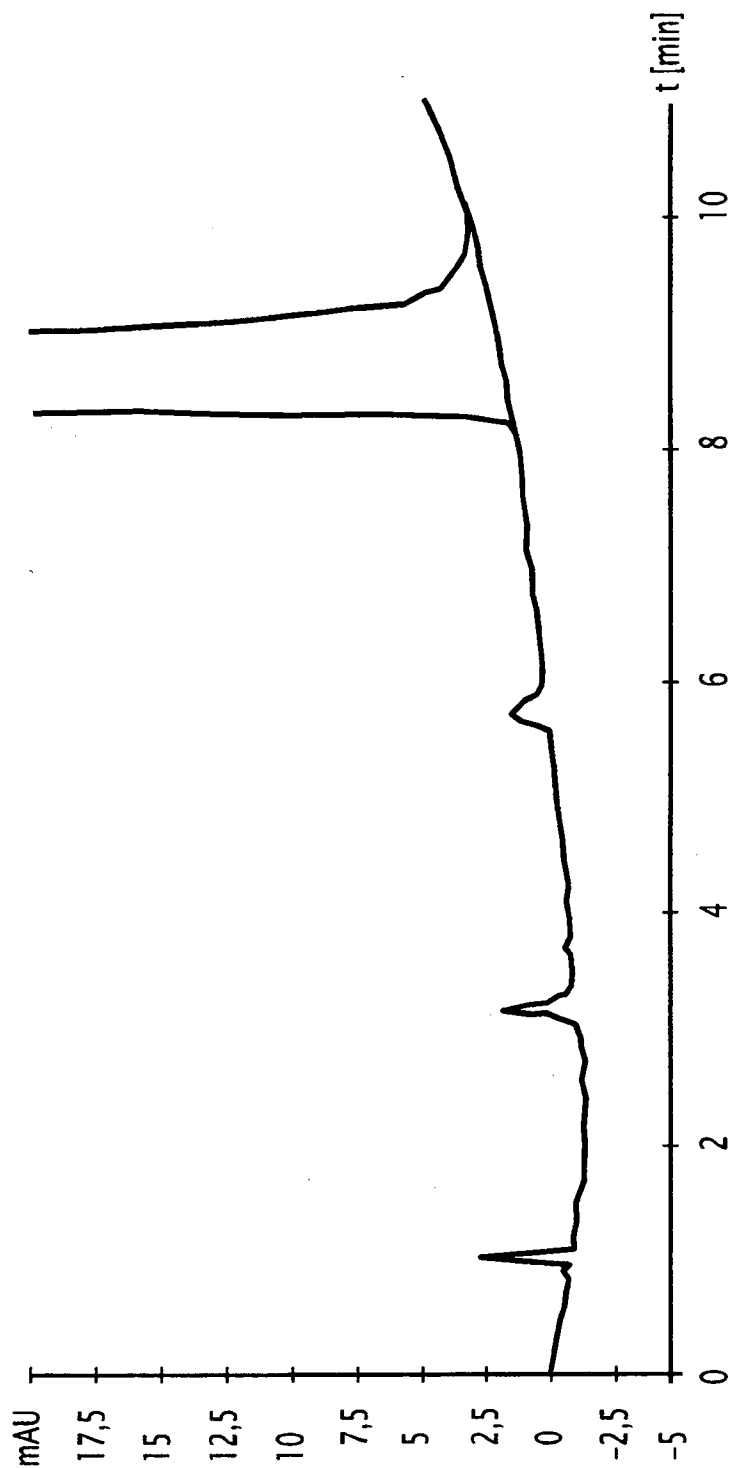


FIG.2

Procedimiento de preparación de compuestos morfínicos.

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos morfínicos principalmente naloxona, con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados. También abarca las composiciones así obtenidas.

La morfina y los compuestos análogos tales como codeína, hidrocodona, hidromorfona, naloxona, naltrexona, oxicodona y oximorfona se utilizan como principios activos en los analgésicos.

La naloxona base (n° CAS 465-65-5) es un derivado morfínico utilizado como principio activo farmacéutico, principalmente para el tratamiento de la sobredosis : la naloxona se administra para desplazar a la morfina de los receptores con el fin de parar su acción.

Este compuesto es accesible por síntesis total, pero dada la complejidad de la molécula, la síntesis se inicia generalmente a partir de extractos de plantas, principalmente de adormidera, bien a partir de la cápsula, bien a partir de la resina (opio). Estos extractos contienen habitualmente diferentes compuestos cercanos estructuralmente que dan lugar, durante la síntesis, a la formación de especies que algunas veces son difíciles de separar.

En particular, se investiga limitar en los compuestos morfínicos la presencia de compuestos α - β insaturados cetónicos debido a la toxicidad supuesta de algunos de ellos. Preferentemente, los compuestos morfínicos presentan un contenido en compuestos α - β insaturados por debajo de 100 ppm.

El documento WO 2006/084389 propone reducir el contenido en compuestos α - β insaturados por hidrogenación selectiva. En este marco, el documento WO 2006/084412 preconiza transformar previamente el grupo hidroxilo β -cetónico en grupo saliente con anhídrido acético después de hidrogenarlo de forma selectiva. Por otra parte, el documento EEUU 2006/0111383 propone acidificar la mezcla a un pH inferior a 6 y calentarla opcionalmente por encima de 55°C antes de la hidrogenación.

Sin embargo, la hidrogenación implica la mayoría de las veces la utilización de catalizadores cuya ausencia total en el producto final es muy difícil de asegurar.

El documento WO2007/062184 propone la eliminación de los compuestos electrófilos α - β insaturados de la oxicodona por reacción con un tiol.

El documento WO2007/103105 utiliza igualmente una reacción con un tiol para eliminar los compuestos α - β insaturados.

La utilización de un tiol se acompaña de olores importantes y de toxicidad para la mayoría de ellos. Además, debe asegurarse igualmente la ausencia del tiol en el producto activo.

El objetivo de la presente invención es proponer un procedimiento de preparación de compuestos morfínicos con una pureza alta y que contienen principalmente un contenido bajo en compuestos α - β insaturados.

Este objetivo se consigue por el procedimiento según la invención, que comprende una etapa de tratamiento del producto bruto en medio básico en condiciones que pueden dar lugar a la adición 1,4 sobre la cetona conjugada, también denominada adición de Michael.

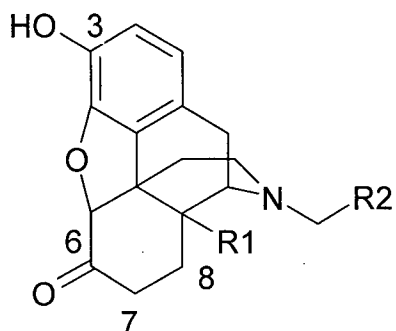
También, según un primer aspecto, la invención pretende un procedimiento de preparación de compuestos morfínicos con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados que comprende las etapas de :

- (i) poner en contacto el compuesto morfínico bruto con una base, a un pH superior a 13, en condiciones que permiten la reacción de adición de Michael sobre el (los) compuesto(s) α - β insaturado(s) presente(s);
- (ii) separación del compuesto morfínico de la mezcla de reacción ; y
- (iii) llegado el caso, la separación del producto de adición formado del compuesto morfínico.

Según un segundo aspecto, la invención pretende una composición que comprende al menos 99 %, preferentemente al menos 99,5 % en peso seco de compuesto morfínico o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y un compuesto α - β -insaturado en una cantidad inferior a 100 ppm y preferentemente inferior a 50 ppm.

Definiciones

En la exposición siguiente, se entiende por la expresión « compuestos morfínicos », los compuestos de estructura cercana a la de la morfina, y que contienen principalmente un ciclo fenólico. Estos compuestos pueden diferenciarse de la morfina en particular por la naturaleza de sus sustituyentes o por la naturaleza de las uniones. Más precisamente, se trata de derivados 3-hidroximorfinona que responde a la fórmula (I) siguiente :



(I)

en la que :

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y

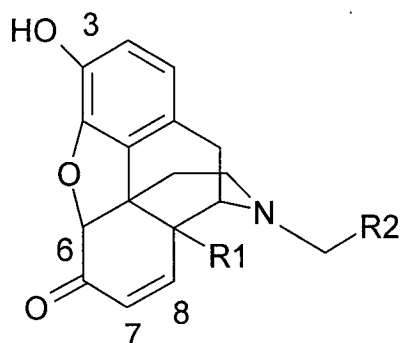
R2 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o alquenilo(C₂-C₆).

En el marco de la presente invención, se entiende por :

- un grupo alquilo(C₁-C₆) : un grupo alifático saturado lineal o ramificado que contiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tercbutilo, pentilo, etc ;
- un grupo cicloalquilo(C₃-C₆) : un grupo alquilo cíclico que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono. Como ejemplos, se pueden citar los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo ;
- un grupo alquenilo(C₂-C₆) : un grupo alifático mono- o poli insaturado, lineal o ramificado, que comprende por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas y que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono. Como ejemplo, se puede citar el grupo vinilo.

Particularmente pretendidos son hidromorfona, naloxona, naltrexona, noroximorfona, oximorfona y nalbufona.

Se entiende por la expresión « compuestos α - β -insaturados », los compuestos que contienen un doble enlace en posición 7 y 8 del ciclo morfinico conjugado con una cetona en posición 6. Más precisamente, se trata de derivados 3-hidroxi-7,8-didehidromorfinona que responden a la fórmula (II) siguiente :

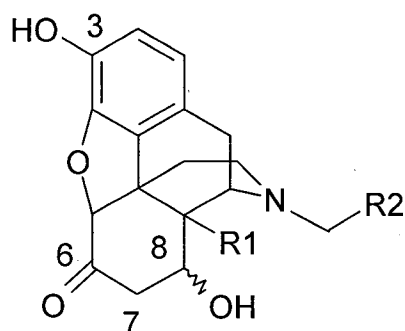


(II)

en la que :

R1 y R2 tienen los mismos significados que los indicados anteriormente.

Se entiende por la expresión « producto de adición de Michaël sobre el compuesto α , β -insaturado », el compuesto saturado hidroxilado correspondiente. Más precisamente, se trata de derivados 3,8-dihidroximorfinona que responden a la fórmula (III) siguiente :



(III)

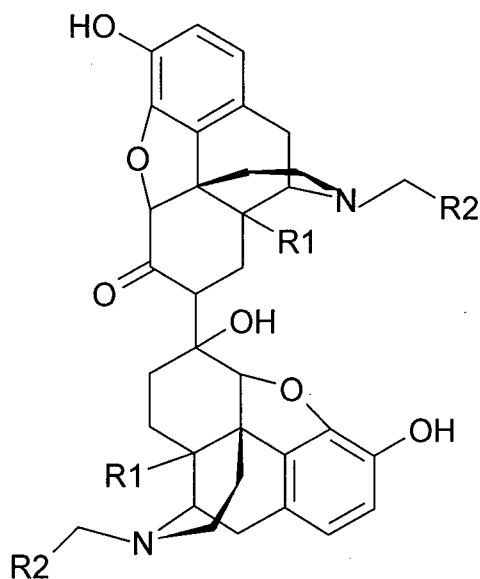
en la que :

R1 y R2 tienen los mismos significados que los indicados anteriormente.

Se entiende por la expresión « compuesto morfínico bruto », una mezcla de compuestos que comprende esencialmente un compuesto morfínico o derivado de 3-hidroximorfinona tal como se ha definido anteriormente y generalmente un compuesto α,β -insaturado o derivado 3-hidroxi 7,8 didehidromorfinona tal como se ha definido anteriormente en una cantidad más baja.

En esta mezcla, el contenido en compuesto α,β -insaturado es generalmente inferior a 1% y la mayoría de las veces entre 0,1% y 0,2% en peso.

Se entiende por la expresión « producto resultante de la reacción de aldolización », el dímero resultante de la reacción del enolato sobre la cetona. Más precisamente, se trata de derivados de bis hidroxí morfinol-morfinona que responden a la fórmula (IV) siguiente :

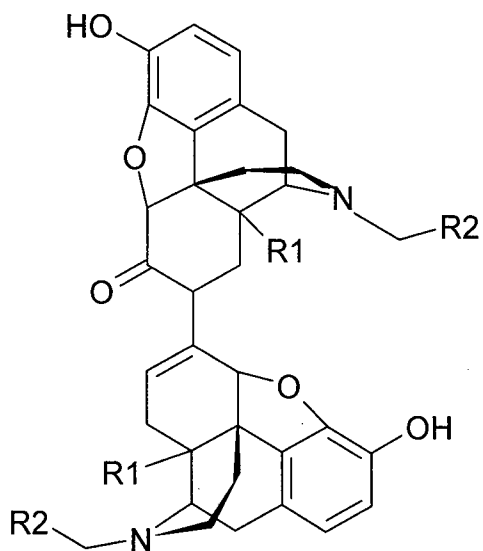


(IV)

en la que :

R1 y R2 tienen los mismos significados que los indicados anteriormente.

Se entiende por la expresión « producto resultante de la reacción de crotonización », el dímero resultante de la deshidratación del aldol. Más precisamente, se trata de derivados de bis hidroxí morfineno-morfinona que responden a la fórmula (V) siguiente :



(V)

en la que :

R1 y R2 tienen los mismos significados que los indicados anteriormente.

La invención se basa en la constatación sorprendente de que se puede reducir el contenido de los compuestos morfínicos en compuestos α - β -insaturados, principalmente los que contienen un doble enlace en posición 7 y 8 del ciclo morfínico conjugado con una cetona en posición 6, por adición de tipo Michael del ion hidróxido sobre el doble enlace.

Procedimiento

También, según un primer aspecto, la invención pretende un procedimiento de preparación de compuestos morfínicos con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados que comprende las etapas de :

- (i) poner en contacto el compuesto morfínico bruto con una base en condiciones que permiten la reacción de adición de Michael sobre el (los) compuesto(s) α - β insaturados presentes ;
- (ii) separación del compuesto morfínico de la mezcla de reacción ; y
- (iii) llegado el caso, separación del producto de adición formado del compuesto morfínico.

Ventajosamente, el procedimiento comprende además la etapa subsiguiente de:

- (iv) transformación del compuesto morfínico en sal aceptable farmacéuticamente, principalmente en hidrocloreto, correspondiente.

Las condiciones que permiten la reacción de Michael de la etapa (i), en particular las condiciones de temperatura y de tiempo pueden variar según el compuesto morfínico tratado. El experto en la técnica puede determinar fácilmente estas condiciones utilizando técnicas rutinarias. A continuación, se proporcionan a título ilustrativo las condiciones de temperatura y de tiempo relativas al tratamiento de la naloxona.

Preferentemente, la etapa (i) del procedimiento descrito se realiza :

- por introducción del compuesto morfínico bruto en la base ;
- a una temperatura de 20 a 25°C ;
- con un tiempo de contacto de menos de una hora ; y/o
- en un medio que presenta un pH superior a 13, ventajosamente superior a 14.

Preferentemente, la etapa (ii) se realiza por precipitación, que se consigue ventajosamente por adición de un agente de neutralización, principalmente un ácido.

La etapa (iii) se realiza preferentemente al mismo tiempo que la etapa (iv).

Según un modo de realización preferido del procedimiento, el compuesto morfínico es la naloxona. Preferentemente, el compuesto α - β insaturado es 7,8-didehidronaloxona.

El procedimiento según la invención permite, por un tratamiento sencillo y rápido, que implica reactivos habituales y no tóxicos, obtener un compuesto morfínico con una pureza muy elevada. El procedimiento permite en particular disminuir la presencia de compuestos α - β insaturados por debajo de los umbrales reglamentarios y la mayoría de las veces por debajo del umbral de detección.

Los compuestos de adición formados son hidrófilos y, por esto, pueden eliminarse fácilmente. Ventajosamente, esta eliminación tiene lugar durante la purificación habitual y principalmente durante la transformación en sal aceptable

farmacéuticamente, por ejemplo, durante la hidroclicación. La purificación puede comprender en particular una etapa de filtración, por ejemplo sobre alúmina.

El procedimiento descrito puede aplicarse, por lo tanto, sin modificaciones importantes de los procedimientos empleados y registrados.

El procedimiento descrito permite transformar los compuestos α - β insaturados indeseables por una reacción de adición nucleófila denominada adición de tipo Michael. Esta reacción es muy conocida como tal y se describe por ejemplo en « Advanced Organic Chemistry » por Smith y March, 5ª Edición, (Capítulo 15, p.976, 1022-1024).

La adición tiene lugar sobre el doble enlace conjugado con la función cetona. El producto de adición formado es por lo tanto el compuesto saturado hidroxilado correspondiente. Estos compuestos son la mayoría de las veces menos tóxicos que los compuestos α - β insaturados.

El esquema de reacción 1 siguiente ilustra la reacción con la base del procedimiento para el ejemplo particular de la naloxona. La naloxona puede contener como impureza α - β -insaturado en particular la 7,8 didehidronaloxona.



Este compuesto se transforma por tratamiento básico en 8-hidroxi naloxona.

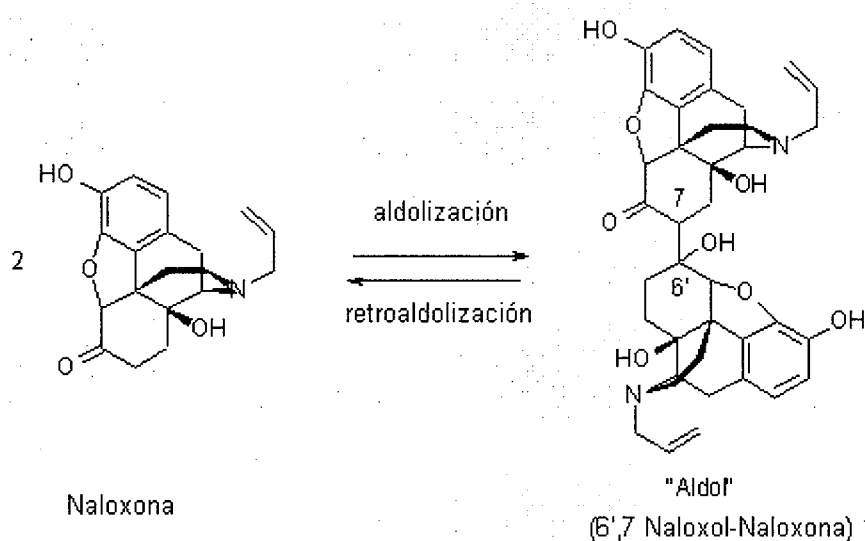
Esquema de reacción 1 : Adición de tipo Michael sobre la 7,8 didehidronaloxona

Debido a la presencia de un grupo hidroxilo adicional, el compuesto formado por la reacción es más hidrófilo y, llegado el caso, puede separarse fácilmente del compuesto morfínico.

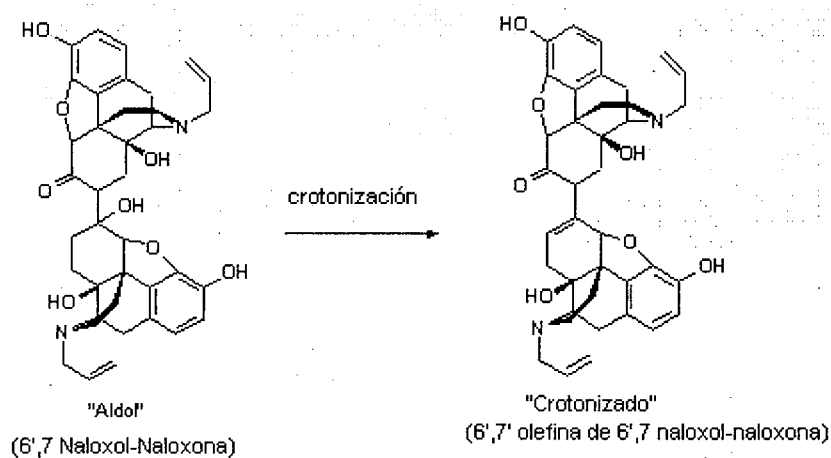
Según un modo de realización particular, los compuestos formados por la reacción de adición de tipo Michael se separan durante las etapas de aislamiento y de purificación subsiguientes habituales.

La reacción de adición de tipo Michael se efectúa compitiendo con reacciones secundarias, principalmente la reacción de aldolización y de crotonización.

El esquema de reacción 2 siguiente ilustra la reacción de aldolización para el ejemplo de la naloxona. El producto dimérico formado es relativamente hidrófilo. Por esto, puede separarse fácilmente durante las etapas de aislamiento y de purificación subsiguientes.



Esquema de reacción 2 : Aldolización de la naloxona



Esquema de reacción 3 : Crotonización de la naloxona

La crotonización de la naloxona da lugar al compuesto deshidratado correspondiente. La reacción se ilustra en el esquema de reacción 3 anterior para el ejemplo de la naloxona. Se ha establecido por análisis RMN estructural que sólo se forma el compuesto con la insaturación endocíclica.

La crotonización es una reacción irreversible, contrariamente a la reacción de aldolización, que está en equilibrio con la reacción inversa denominada retroaldolización. Por otra parte, el compuesto resultante de la crotonización del producto aldol es poco hidrosoluble y por esto difícil de separar del producto de la reacción.

De manera sorprendente, se ha constatado que era posible limitar el impacto de las reacciones secundarias seleccionando determinados parámetros del procedimiento de manera apropiada.

En particular, se demuestra que un medio eficaz para limitar la reacción de crotonización es limitar la formación del aldol, que es el producto de partida de la crotonización.

Ahora bien, se ha constatado que la reacción de aldolización se ve desfavorecida a baja temperatura, en medio muy básico y con un tiempo de contacto corto.

Consecuentemente, es preferible realizar la reacción a baja temperatura. Sin embargo, se ha observado que la adición de Michael es más lenta cuando la temperatura es muy baja.

Una temperatura de reacción de 10 a 40°C, en particular de 20 a 25°C constituye generalmente un buen compromiso. Se prefiere particularmente aplicar la reacción a temperatura ambiente, sin medio de calentamiento o de enfriamiento.

La etapa particular descrita se realiza sobre el compuesto morfínico bruto, accesible por uno de los procedimientos clásicos conocidos, por ejemplo descritos en « Chemistry of the Opium Alkaloids », por Lyndon F. Small y Robert E. Lutz, Suplemento n° 108 de Public Health Reports, US Government Printing Office, 1982.

El compuesto morfínico bruto obtenido por estos procedimientos presenta generalmente un contenido en compuestos α - β insaturados inferior a 1%, la mayoría de las veces entre 0,1% a 0,2% en peso.

El procedimiento según la invención permite la reacción de adición de tipo Michael sobre los compuestos α - β insaturados presentes en el compuesto morfínico bruto.

El compuesto morfínico bruto se pone generalmente en disolución en un disolvente apropiado, ventajosamente en disolución acuosa. Es preferible que la disolución presente una concentración entre 5 y 25 % en peso de compuesto morfínico bruto.

La base utilizada es preferentemente una base mineral fuerte, tales como los hidróxidos de metales alcalinos y alcalinotérreos y en particular el hidróxido de sodio o de potasio.

La cantidad de base está preferentemente en exceso respecto al compuesto morfínico aplicado. Generalmente, representa al menos 3, incluso 5 equivalentes calculado respecto al compuesto morfínico. Preferentemente, la mezcla de reacción presenta un pH superior a 13 o incluso superior a 14. Preferentemente, se utilizará por lo tanto una base en disolución concentrada.

En efecto, la reacción de retro-aldolización se ve favorecida en medio muy básico, lo que limita la cantidad de aldol disponible para la crotonización.

Según un modo de realización preferido, la disolución de compuesto morfínico se introduce en la base y no a la inversa. Esta variante, denominada vertido inverso, asegura un medio de reacción muy básico en todo momento.

El procedimiento según la invención puede realizarse de manera sencilla y en un equipo clásico.

El compuesto morfínico se pone en contacto con un medio básico, preferentemente con agitación. El medio de reacción se mantiene preferentemente a una temperatura de 20 a 25°C.

El tiempo de contacto de la mezcla de reacción es preferentemente corto con el fin de desfavorecer la aldolización. Esto no presenta problemas en términos de conversión ya que la reacción de adición de Michael se completa generalmente en 10 a 40 minutos y la mayoría de las veces en 20 a 30 minutos.

Al finalizar la reacción, generalmente al cabo de menos de una hora, el medio de reacción se neutraliza. Con el fin de limitar la subida de la temperatura y por lo

tanto las reacciones de crotonización, se prefiere neutralizar la mezcla de reacción mediante la adición progresiva de un agente de neutralización.

El agente de neutralización será la mayoría de las veces un ácido habitual, fuerte o débil, orgánico o mineral. Se prefieren particularmente el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido acético. Se neutraliza hasta la precipitación del compuesto morfínico. Generalmente, el producto morfínico precipita a pH neutro a moderadamente básico, por ejemplo comprendido entre pH 8 y 10.

El producto sólido se separa de la mezcla de reacción por los métodos clásicos, por ejemplo por filtración.

La filtración sobre un medio polar como la alúmina es particularmente interesante ya que permite una retención por afinidad de los compuestos más hidroxilados, principalmente los productos de aldolización.

La mayoría de las veces, el compuesto morfínico obtenido, en forma de base solvatada, se transforma en sal aceptable farmacéuticamente, principalmente en hidrocloreto, mucato, hidrobromuro, estearato, pamoato, napsilato, 2-hidroxi 5(1,1,3,3-tetrametilbutil)benzoato ó 3,5- bis(1,1-dimetiletil)-2,6 dihidrobenzoato.

Esta etapa puede realizarse por reacción del compuesto morfínico obtenido con el ácido correspondiente. Generalmente, la base es poco hidrosoluble y se prepara por lo tanto una disolución del compuesto morfínico en un disolvente apropiado, por ejemplo acetona. Después de añadir el ácido, se separa la sal formada, por ejemplo por precipitación.

Las sales de los compuestos diméricos resultantes de las reacciones de aldolización y de crotonización son más solubles en agua que la sal del compuesto morfínico. Su contenido puede reducirse por lo tanto durante esta etapa.

El compuesto morfínico o su sal así obtenida puede purificarse más si es necesario según los métodos conocidos, por ejemplo por recristalización.

Por otra parte, es posible obtener el compuesto morfínico anhidro por eliminación del disolvente, principalmente por secado en estufa.

Según un aspecto ventajoso de la invención, los compuestos resultantes de la reacción y de las reacciones secundarias se separan por lo tanto por las etapas de purificación subsiguientes, sin necesidad de una etapa especialmente prevista a este efecto.

Composición

Según un segundo aspecto, la invención se refiere a una composición que comprende al menos 99 % en peso seco de compuesto morfínico y un contenido en compuesto α - β -insaturado inferior a 100 ppm. En particular, la invención pretende una composición que comprende al menos 99 %, preferentemente al menos 99,5 % en peso seco de compuesto morfínico o una de sus sales aceptables farmacéuticamente y un compuesto α - β -insaturado en una cantidad inferior a 100 ppm, preferentemente inferior a 50 ppm e incluso preferentemente inferior a 25 ppm.

Los compuestos morfínicos así como sus sales forman fácilmente solvatos y principalmente en forma de mono, di o trihidratos. Los contenidos de estos compuestos se expresan por lo tanto generalmente respecto al compuesto seco, sin tener en cuenta el contenido en agua o en disolventes. Los contenidos indicados en el texto siguiente, salvo indicaciones contrarias, se entienden siempre por lo tanto respecto al compuesto seco.

Se pretenden particularmente dichas composiciones cuando el compuesto morfínico es la naloxona, su hidrocloreto o dihidrato del hidrocloreto. En estas composiciones, el compuesto α - β insaturado es preferentemente la 7,8-didehidronaloxona.

Según un modo de realización particular, la composición contiene por otra parte una cantidad baja de los compuestos resultantes de la reacción de aldolización y de crotonización.

Así, la presente invención tiene principalmente por objeto una composición que comprende al menos 99 % en peso seco, preferentemente al menos 99,5 % en peso seco, de compuesto morfínico o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente, un compuesto α - β insaturado en una cantidad inferior a 100

ppm y preferentemente inferior a 50 ppm y que comprende además al menos un compuesto resultante de las reacciones de aldolización y de crotonización.

Estos compuestos resultantes de las reacciones de aldolización y de crotonización no presentan riesgo potencial de genotoxicidad asociado a las estructuras cetónicas α - β insaturadas.

Los compuestos resultantes de la reacción de aldolización y de la reacción de crotonización están presentes generalmente en una cantidad inferior a 1.000 ppm y en particular inferior o igual a 500 ppm en las composiciones según la invención.

Cuando en la composición según la invención el compuesto morfínico está en forma de sal, el compuesto resultante de la reacción de aldolización está presente generalmente en una cantidad que va de 20 a 200 ppm y en particular de 50 a 150 ppm.

Cuando en la composición según la invención el compuesto morfínico está en forma de sal, el compuesto resultante de la reacción de crotonización está presente generalmente en una cantidad que va de 150 a 500 ppm y en particular de 200 a 350 ppm.

Para el caso de la naloxona, se trata de la 6'-7-naloxol-naloxona y de la 6'-7' olefina correspondiente.

Son particularmente preferidas las composiciones según la invención que comprenden una sal aceptable farmacéuticamente de compuesto morfínico ; en particular un hidrocloreto de naloxona. Los compuestos morfínicos o sus sales son la mayoría de las veces solvatos y en particular hidratos. Se pretende particularmente una composición que comprende el dihidrato del hidrocloreto de naloxona. En particular, la presente invención pretende una composición que comprende el dihidrato del hidrocloreto de naloxona, 7-8 didehidronaloxona, principalmente en una cantidad inferior a 90 ppm, 6'-7 naloxol naloxona principalmente en una cantidad que va de 50 a 150 ppm y 6'-7' olefina de 6'-7 naloxol-naloxona principalmente en una cantidad que va de 200 a 350 ppm.

Cuando el compuesto morfínico está en forma de solvato, la composición contendrá además disolvente en una cantidad correspondiente. Para el caso del

dihidrato del hidrocloreto de la naloxona, la composición puede contener además hasta 10% en peso de agua respecto al peso total de la composición.

La invención se explicará más en detalle mediante los ejemplos siguientes, y las figuras, las cuales muestran :

Fig. 1 : Resultado de análisis por HPLC de naloxona base con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados obtenida en el ejemplo ; y

Fig. 2 : Resultado de análisis por HPLC de hidrocloreto de naloxona con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados obtenido en el ejemplo.

EJEMPLOS

EJEMPLO : Preparación de naloxona con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados

En un matraz de tres bocas de 250 ml equipado con un termómetro y una barra magnética se introducen 15,08g (0,046 moles) de naloxona base bruta obtenida por N-alilación del hidrocloreto de noroximorfona en dimetilformamida con bromuro de alilo en presencia de NaHCO_3 a 60°C seguido de una precipitación en agua, seguido de 105 ml de agua y 9 ml (0,06 moles, 2 eq) de sosa concentrada (30%). El medio se agita a temperatura ambiente hasta la disolución total.

El medio se carga en una ampolla de colado y se añade gota a gota en un matraz de tres bocas que contiene 36 ml (0,27 moles ; 8 eq) de sosa concentrada (30%). La temperatura ambiente inicial de 21,6°C del medio de reacción alcanza al final del vertido 21,5°C, siendo el pH del medio de reacción 14,4.

La agitación se mantiene durante 30 minutos a esta temperatura. Se añaden 39 ml (0,37 moles ; 8,2 eq) de ácido clorhídrico concentrado (al 37%) gota a gota con el fin de minimizar la elevación de la temperatura.

Al finalizar la adición, el medio de reacción presenta una temperatura de 41,7°C y un pH 9. El medio se enfría a 10°C y el precipitado se separa por filtración en vidrio sinterizado. El producto sólido separado se seca en estufa ventilada a 60°C. La naloxona base bruta tratada se aísla con una masa de 15,64 g seca. El producto obtenido al final de estas operaciones se denomina « naloxona base tratada » en las tablas 1 a 4 siguientes.

El producto obtenido se pone en disolución en acetona, se filtra sobre alúmina y se recristaliza en tolueno. El producto obtenido al final de estas operaciones se denomina « naloxona base pura » en las tablas 1 a 4 siguientes.

La naloxona base obtenida se pone en disolución en acetona y se hidroclogra por adición de ácido clorhídrico concentrado. El hidroclograro se precipita por enfriamiento, se filtra y se seca. El producto obtenido al final de estas operaciones se denomina « naloxona HCl pura » en las tablas 1 a 4 siguientes.

El producto obtenido se analiza según el método HPLC descrito por la farmacopea europea después del tratamiento básico y después de la hidroclogración.

El ensayo se repite dos veces según el mismo protocolo de operación. Los resultados de los análisis se reúnen en las tablas 1 y 2 siguientes.

Se remarca que el procedimiento según la invención permite la obtención, por el tratamiento básico, de naloxona con un contenido bajo en 7,8-didehidronaloxona. En efecto, el tratamiento permite disminuir el contenido en 7,8-didehidronaloxona de 0,8 % en peso inicialmente a menos de 0,03 % en peso, por lo tanto por debajo del umbral de detección. Un método de HPLC más específico permite constatar que el contenido en 7,8-didehidronaloxona, que debe ser inferior a 100 ppm, presenta un valor habitual de 60 a 90 ppm.

La naloxona así obtenida responde por lo tanto en esta etapa a las exigencias reglamentarias en lo que concierne al contenido en 7,8-didehidronaloxona.

Por otra parte, después del tratamiento de la naloxona se observa la aparición del producto de adición, la 8-hidroxi naloxona, así como pequeñas cantidades de los productos de las reacciones concurrentes de aldolización y de crotonización. Sin embargo, estos compuestos se eliminan en gran medida durante las etapas subsiguientes de purificación y de transformación en hidroclograro.

Los resultados de los análisis de HPLC de las tablas 1 y 2, tratados según métodos de cuantificación más precisos, dan lugar a los valores presentados respectivamente en las tablas 3 y 4 siguientes.

Tabla 1 : Análisis de HPLC ensayo 1

	Didehidro-naloxona		8-hidroxi-naloxona (%) ⁺	Aldol (%) ⁺	Crotonizado (%) ⁺
	(%) ⁺	(ppm)*			
Naloxona base bruta	0,08	473	-	-	-
Naloxona Base tratada	≤ 0,03	95	0,04	≤ 0,03	0,05
Naloxona base pura	≤ 0,03	85	≤ 0,03	≤ 0,03	0,04
Naloxona HCl pura	≤ 0,03	63	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03

* método de HPLC de cuantificación de la 7,8 didehidronaloxona según la farmacopea europea ; * método experimental de HPLC dedicado a la cuantificación precisa de la 7,8 didehidronaloxona. La diferencia entre los dos valores se debe principalmente a una diferencia de coeficiente de respuesta en la farmacopea europea.

Tabla 2 : Análisis de HPLC ensayo 2

	Didehidro-naloxona		8-hidroxi Naloxona (%)	Aldol (%)	Crotonizado (%)
	(%) ⁺	(ppm)*			
Naloxona base bruta	0,07	400	-	-	-
Naloxona Base tratada	≤ 0,03	64	0,04	≤ 0,03	0,05
Naloxona base pura	≤ 0,03	83	≤ 0,03	≤ 0,03	0,04
Naloxona HCl pura	≤ 0,03	59	≤ 0,03	≤ 0,03	≤ 0,03

* método de HPLC de cuantificación de la 7,8 didehidronaloxona según la farmacopea europea ; * método experimental de HPLC dedicado a la cuantificación precisa de la 7,8 didehidronaloxona. La diferencia entre los dos valores se debe principalmente a una diferencia de coeficiente de respuesta en la farmacopea europea.

Tabla 3: Análisis de HPLC con un método de cuantificación diferente al ensayo 1

	Didehidro-naloxona		8-hidroxi-naloxona ppm	Aldol ppm	Crotoni zado ppm
	(%) ⁺	(ppm) [*]			
Naloxona base bruta	0,08	473	n.d-	n.d.	n.d.
Naloxona Base tratada	≤ 0,03	95	400	200	500
Naloxona base pura	≤ 0,03	85	300	100	400
Naloxona HCl pura	≤ 0,03	63	200	95	300

* método de HPLC de cuantificación de la 7,8 didehidronaloxona según la farmacopea europea ; * método experimental de HPLC dedicado a la cuantificación precisa de la 7,8 didehidronaloxona. La diferencia entre los dos valores se debe principalmente a una diferencia de coeficiente de respuesta en la farmacopea europea.

Tabla 4 : Análisis de HPLC con un método de cuantificación diferente al ensayo 2

	Didehidro-naloxona		8-hidroxi Naloxona ppm	Aldol ppm	Crotoniz ado ppm
	(%) ⁺	(ppm) [*]			
Naloxona base bruta	0,07	400	n.d	n.d.	n.d.
Naloxona					

Base tratada	$\leq 0,03$	64	400	200	400
Naloxona base pura	$\leq 0,03$	83	210	91	400
Naloxona HCl pura	$\leq 0,03$	59	150	76	250

* método de HPLC de cuantificación de la 7,8 didehidronaloxona según la farmacopea europea ; * método experimental de HPLC dedicado a la cuantificación precisa de la 7,8 didehidronaloxona. La diferencia entre los dos valores se debe principalmente a una diferencia de coeficiente de respuesta en la farmacopea europea.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento de preparación de compuestos morfínicos con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados, que comprende las etapas de :

- (i) poner en contacto el compuesto morfínico bruto con una base, a un pH superior a 13, en condiciones que permiten la reacción de adición de Michael sobre el (los) compuesto(s) α - β insaturado(s) presente(s);
- (ii) separación del compuesto morfínico de la mezcla de reacción ; y
- (iii) llegado el caso, separación del producto de adición formado del compuesto morfínico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende como etapa subsiguiente:

- (iv) transformación del compuesto morfínico en sal aceptable farmacéuticamente correspondiente.

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la etapa (i) se realiza por introducción del compuesto morfínico bruto en la base.

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la etapa (ii) se realiza por precipitación obtenida por adición de un agente de neutralización.

5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la etapa (iii) se realiza al mismo tiempo que la etapa (iv).

6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto morfínico es la naloxona y el compuesto α - β insaturado es la 7,8-didehidronaloxona.

7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la etapa (i) se realiza a una temperatura de 20 a 25°C.

8. Procedimiento según la reivindicación 6 ó 7, en el que la etapa (i) se realiza con un tiempo de contacto de menos de una hora.

9. Composición que comprende al menos 99 % en peso seco de compuesto morfínico o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente y un compuesto α - β -insaturado en una cantidad inferior a 100 ppm.

10. Composición según la reivindicación 9, que comprende al menos 99,5% en peso seco de compuesto morfínico o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente.

11. Composición según la reivindicaciones 9 ó 10, que presenta un contenido en compuesto α - β insaturado inferior a 50 ppm.

12. Composición según una de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende además al menos un compuesto resultante de la reacción de aldolización.

13. Composición según la reivindicación 12, en la que el contenido en compuesto resultante de la reacción de aldolización es inferior a 1.000 ppm.

14. Composición según una de las reivindicaciones 9 a 13, que comprende además al menos un compuesto resultante de la reacción de crotonización.

15. Composición según la reivindicación 14, en la que el contenido en compuesto resultante de la reacción de crotonización es inferior a 1.000 ppm.

16. Composición según una de las reivindicaciones 9 a 15, en la que el compuesto morfínico es la naloxona y el compuesto α - β insaturado es la 7,8-didehidronaloxona.

17. Composición según una de las reivindicaciones 9 a 15, en la que la sal aceptable farmacéuticamente del compuesto morfínico es el hidrocloreuro de naloxona y el compuesto α - β insaturado es la 7,8-didehidronaloxona.

18. Composición según una de las reivindicaciones 9 a 15, en la que la sal aceptable farmacéuticamente del compuesto morfínico es el dihidrato del hidrocloreuro de naloxona y el compuesto α - β insaturado es la 7,8-didehidronaloxona.

19. Composición según una de las reivindicaciones 16 a 18, que contiene además 6'-7 naloxol-naloxona.

20. Composición según una de las reivindicaciones 16 a 19, que contiene además 6'-7' olefina de 6'-7 naloxol-naloxona.

Resumen:

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de compuestos morfínicos con un contenido bajo en compuestos α - β insaturados, que comprende las etapas de : (i) poner en contacto el compuesto morfínico bruto con una base, a un pH superior a 13 y en condiciones que permiten la reacción de adición de Michael sobre el o los compuestos α - β insaturados presentes; (ii) separación del compuesto morfínico de la mezcla de reacción ; y (iii) llegado el caso, separación del producto de adición formado del compuesto morfínico. Pretende igualmente una composición que comprende al menos 99% en peso seco de compuesto morfínico o de una de sus sales aceptables farmacéuticamente y un compuesto α - β -insaturado en una cantidad inferior a 100 ppm.

80

1/2

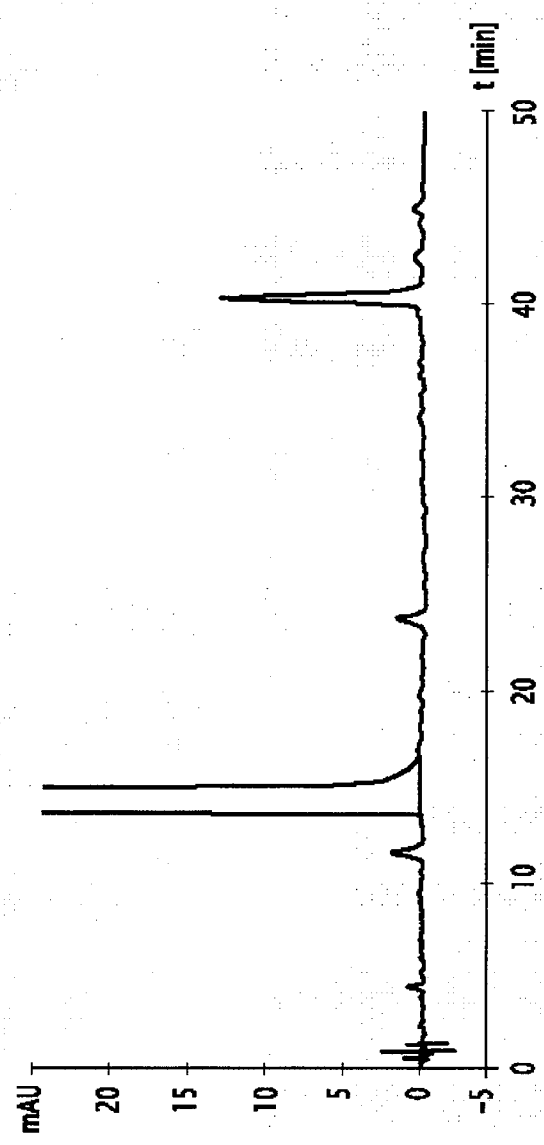


FIG.1

2/2

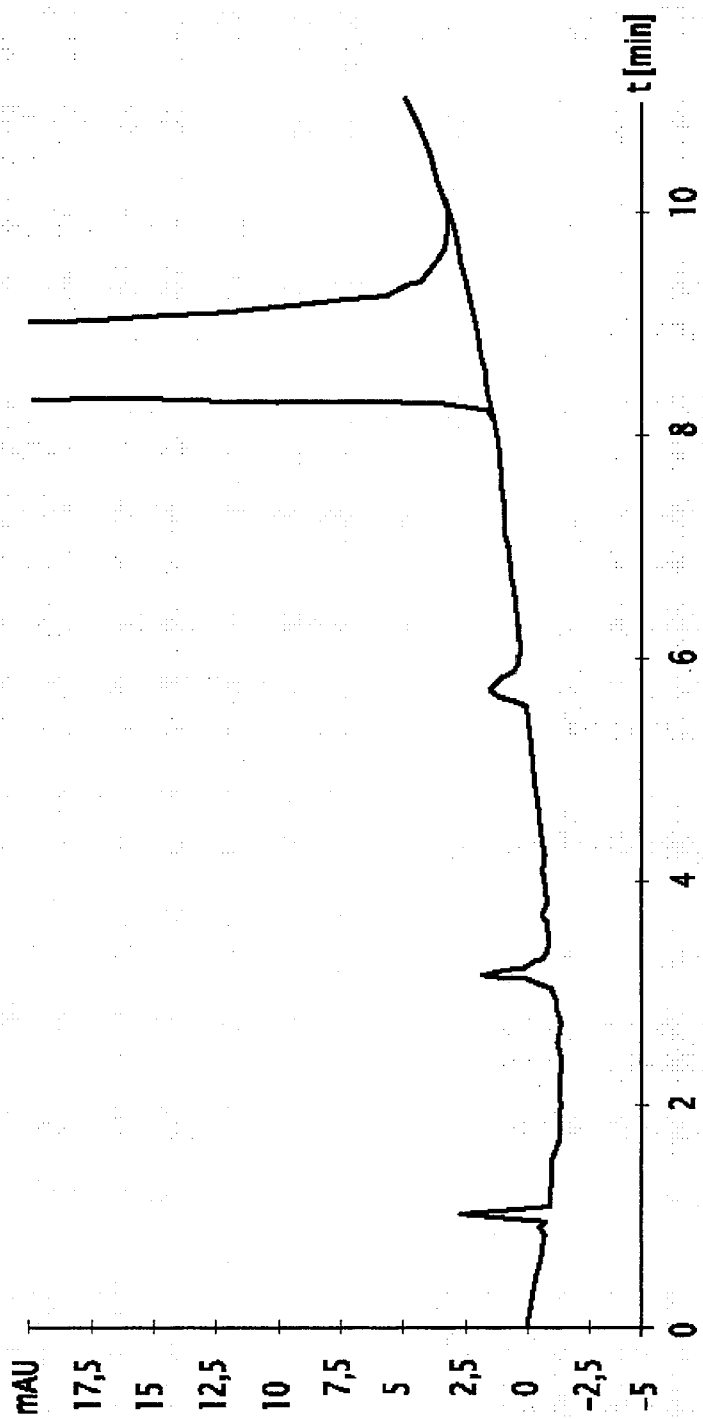


FIG.2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001558

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D489/00 C07D489/08 A61K31/485 C07B63/02 A61P29/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K C07B A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/062184 A (CONTROLLED CHEMICALS INC [US]; SHAFER JULES A [US]; TELYATNIKOV VLADIS) 31 May 2007 (2007-05-31) cited in the application the whole document	9-20
X	WO 2007/103105 A (MALLINCKRODT INC [US]; BUEHLER HENRY J [US]; DUMMITT WILLIAM E [US]; M) 13 September 2007 (2007-09-13) the whole document	1-20
A	WO 2006/094672 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; KUPPER ROBERT J [US]) 14 September 2006 (2006-09-14) the whole document	
	----- -/-- -----	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 juin 2009

Date of mailing of the international search report

23/06/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klein, Didier

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2008/001558

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2006/084389 A (CILAG LTD [CH]; WEIGL ULRICH [DE]; KOETZ ULF [DE]; FREIFELD ILIA [CH]) 17 August 2006 (2006-08-17) cited in the application	
A	----- KOTICK M P ET AL: "8beta-substituted dihydrocodeinones having heteroatoms in the side chain (I)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 18, no. 5, 1981, pages 1029-1033, XP009096588 ISSN: 0022-152X the whole document	
A	----- WEISS, ULRICH: "Derivatives of morphine. II. Demethylation of 14-hydroxycodeinone, 14-hydroxymorphinone, and 8,14-dihydroxydihydromorphinone" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 22, 1505-8 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1957, XP002471976 -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2008/001558

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007062184 A	31-05-2007	AU 2006318445 A1	31-05-2007
		CA 2630703 A1	31-05-2007
		CN 101346384 A	14-01-2009
		EP 1971607 A2	24-09-2008
		JP 2009516750 T	23-04-2009
		KR 20080096750 A	03-11-2008
WO 2007103105 A	13-09-2007	AU 2007224221 A1	13-09-2007
		CA 2644095 A1	13-09-2007
		CN 101395159 A	25-03-2009
		EP 1994034 A2	26-11-2008
		US 2008312442 A1	18-12-2008
WO 2006094672 A	14-09-2006	AT 430153 T	15-05-2009
		CA 2598774 A1	14-09-2006
		CN 101133062 A	27-02-2008
		EP 1861405 A1	05-12-2007
		JP 2008531626 T	14-08-2008
		KR 20070108931 A	13-11-2007
WO 2006084389 A	17-08-2006	US 2008132702 A1	05-06-2008
		CA 2597350 A1	17-08-2006
		WO 2006084412 A1	17-08-2006
		CN 101115757 A	30-01-2008
		EP 1851226 A1	07-11-2007
		JP 2008530036 T	07-08-2008

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001558

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

INV. C07D489/00 C07D489/08 A61K31/485 C07B63/02 A61P29/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

C07D A61K C07B A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2007/062184 A (CONTROLLED CHEMICALS INC [US]; SHAFER JULES A [US]; TELYATNIKOV VLADIS) 31 mai 2007 (2007-05-31) cité dans la demande le document en entier	9-20
X	WO 2007/103105 A (MALLINCKRODT INC [US]; BUEHLER HENRY J [US]; DUMMITT WILLIAM E [US]; M) 13 septembre 2007 (2007-09-13) le document en entier	1-20
A	WO 2006/094672 A (EURO CELTIQUE SA [LU]; KUPPER ROBERT J [US]) 14 septembre 2006 (2006-09-14) le document en entier	
	----- -/--	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 juin 2009

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23/06/2009

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klein, Didier

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2008/001558

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	WO 2006/084389 A (CILAG LTD [CH]; WEIGL ULRICH [DE]; KOETZ ULF [DE]; FREIFELD ILIA [CH]) 17 août 2006 (2006-08-17) cité dans la demande -----	
A	KOTICK M P ET AL: "8beta-substituted dihydrocodeinones having heteroatoms in the side chain (I)" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, HETEROCORPORATION. PROVO, US, vol. 18, no. 5, 1981, pages 1029-1033, XP009096588 ISSN: 0022-152X le document en entier -----	
A	WEISS, ULRICH: "Derivatives of morphine. II. Demethylation of 14-hydroxycodeinone, 14-hydroxymorphinone, and 8,14-dihydroxydihydromorphinone" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, 22, 1505-8 CODEN: JOCEAH; ISSN: 0022-3263, 1957, XP002471976 -----	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale n°

PCT/FR2008/001558

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2007062184	A	31-05-2007	AU 2006318445 A1	31-05-2007
			CA 2630703 A1	31-05-2007
			CN 101346384 A	14-01-2009
			EP 1971607 A2	24-09-2008
			JP 2009516750 T	23-04-2009
			KR 20080096750 A	03-11-2008
WO 2007103105	A	13-09-2007	AU 2007224221 A1	13-09-2007
			CA 2644095 A1	13-09-2007
			CN 101395159 A	25-03-2009
			EP 1994034 A2	26-11-2008
			US 2008312442 A1	18-12-2008
WO 2006094672	A	14-09-2006	AT 430153 T	15-05-2009
			CA 2598774 A1	14-09-2006
			CN 101133062 A	27-02-2008
			EP 1861405 A1	05-12-2007
			JP 2008531626 T	14-08-2008
			KR 20070108931 A	13-11-2007
WO 2006084389	A	17-08-2006	US 2008132702 A1	05-06-2008
			CA 2597350 A1	17-08-2006
			WO 2006084412 A1	17-08-2006
			CN 101115757 A	30-01-2008
			EP 1851226 A1	07-11-2007
			JP 2008530036 T	07-08-2008

69

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 27,520
FECHA : ABRIL 12 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS .	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534542	12/04/2010	49,791,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I 45 CAUCIONES	234,000.00
TOTAL :			\$ 234,000.00

SOM: DOSCIENTOS TREINTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :  _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

COLO: 14775-841-128-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 32,509
FECHA : ABRIL 26 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054918- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:58:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	132664722	26/04/2010	42,961,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	26,000.00
		TOTAL :	\$ 26,000.00

SDN: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0020: 14775-841-128-3

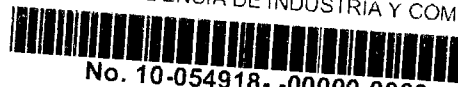
71

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 34,590
FECHA : MAYO 4 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-054918- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:58:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175534520	03/05/2010	61,670,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 1775-841-128-3



No. 10-054918- -00000-0000

Fecha: 2010-05-07 16:58:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 71

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
SANOFI-AVENTIS

REFERENCIA	Radicación No.	10 54918
	Solicitud internacional	PCT/FR2008/001558
	Fecha inicio fase nacional	09/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	10837
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

13 JUL. 2010

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

adpall