



No. 11-067790-00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50

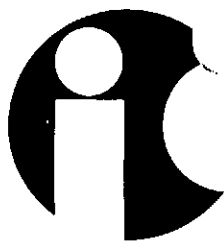
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 64

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-67790

54. TÍTULO

CLORHIDRATO DE NALMEFENO DIHIDRATADO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S y BIOTIE THERAPIES CORP.

DOMICILIO

VALBY, DINAMARCE y TURKU, DINARMARCA, Respectivamente

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE RAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: H. LUNDBECK A/S y BIOTIE
THERAPIES CORP.

Sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes de Dinamarca y Finlandia,
respectivamente.

Dirección: Ottilavej 9,
DK-2500 Valby,
Dinamarca

y

Tykistökatu 6,
FI-20520 Turku,
Finlandia

Respectivamente

Domicilio: Valby,
Dinamarca

y

Turku,
Dinamarca

Respectivamente

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. Heidi LOPEZ DE DIEGO

Hælderne 5,
2850 Nærum,
Dinamarca

3. Florian Anton Martin HUBER

Via Zardo 5,
36050 Bolzano Vicentino,
Italia

2. Carla DE FAVERI

Via dei Colli 28,
31010 Farra di Soligo,
Italia

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2009/050320

Fecha: 04 de diciembre de 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/063292 A1

Fecha: 10 de junio de 2010

6

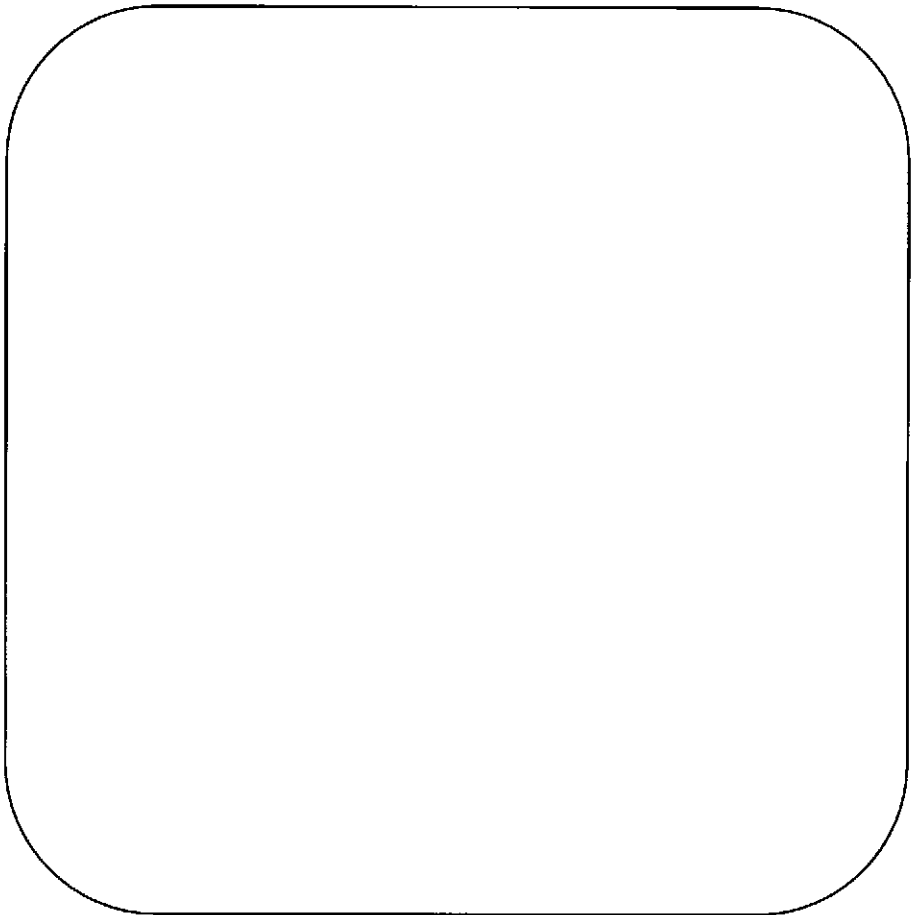
Título (54)

CLORHIDRATO DE NALMEFENO DIHIDRATADO

7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 489/008</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	DK	05 de diciembre de 2008	PA200801729
9	Comprobante de pago No.: <u>11-0049251</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0049255</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0049256</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0049388</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0049396</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0049980</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-0049981</u> Fecha: <u>24 de mayo de 2011</u>		
10	Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo. ☒ Comprobante de pago por 36 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$972.000.oo. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☒ Poder de la sociedad LUNDBECK A/S. ☐ 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

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/063292 A1

Descripción:

Páginas 25 en español

Reivindicaciones: Número (s) 46

Figuras: Número (s) 6

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

REPRESENTACION Y PODER

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

H. LUNDBECK A/S

of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,

Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; 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, 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 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.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, 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 sequel by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or 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, 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 of 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 the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998

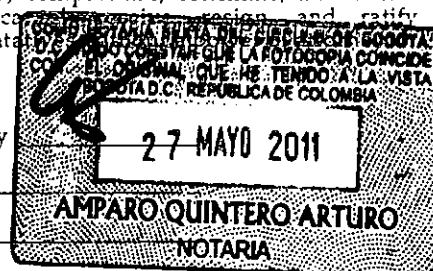
in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature
John Meidahl Petersen

Patent Department

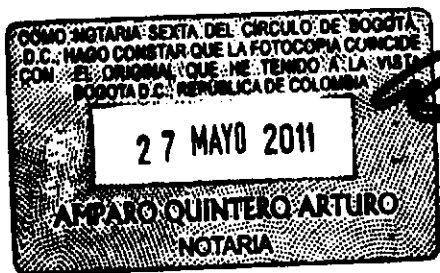


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Consul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

6

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público

Derechos: 200,- DKK.

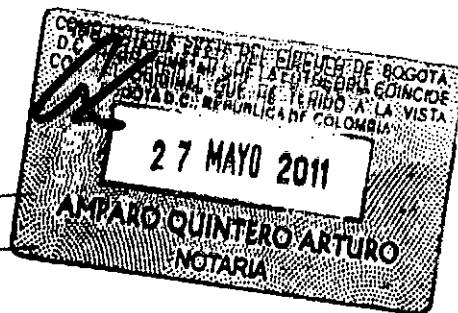


SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 10 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Enrique Meigary
ENRIQUE MEIGARY



81

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA :

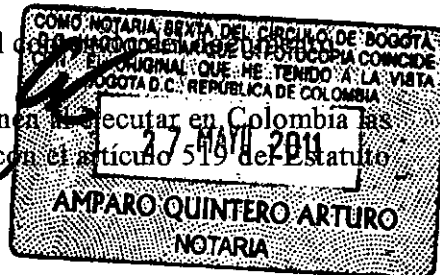
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el documento adjunto.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.




CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



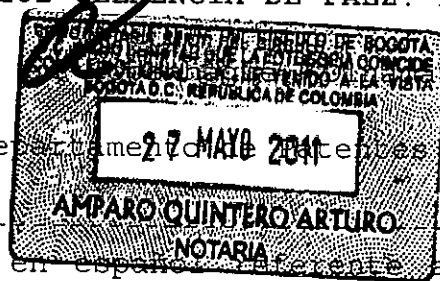
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998

(firmado) John Meidahl Petersen, Delegado de la Embajada de Dinamarca en Bogotá



CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

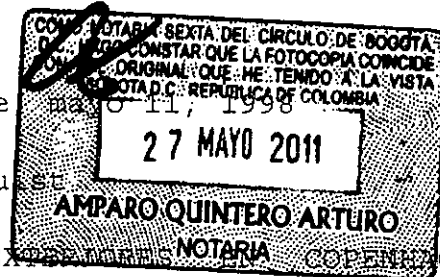
atestigua que

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague
(firmado)
Pia Sødequist



EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

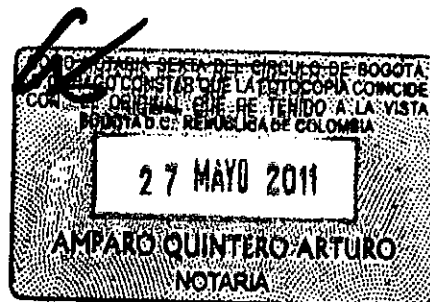
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

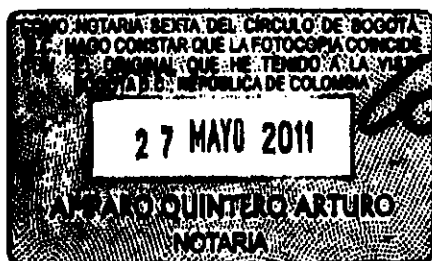
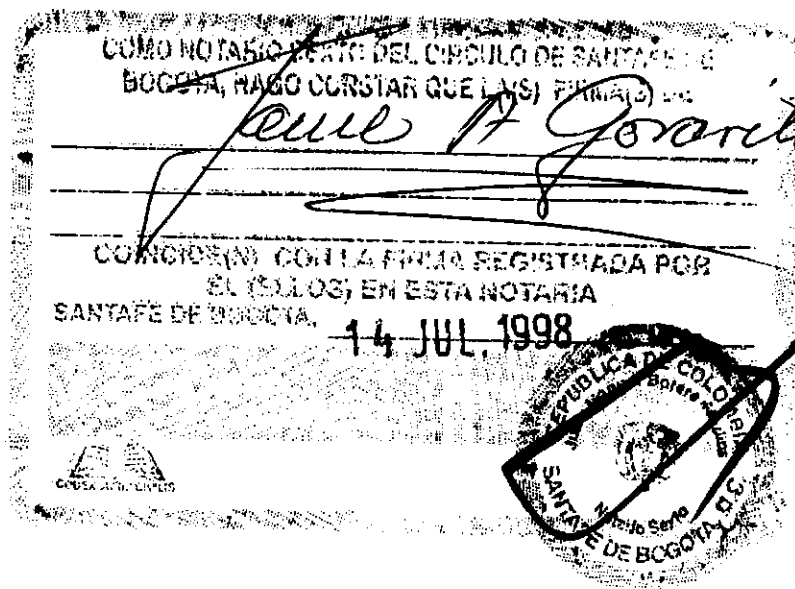
COLO: 3003-801-001-0

WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
Cuya firma aparece en el documento desempeña las funciones indicadas

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA





BOGOTA, D.C. 14 JUL 1998
NOTARIO EMIL A. GORARITO
C.C. 23456789

2000

BOGOTA, D.C. 14 JUL 1998
NOTARIO EMIL A. GORARITO
C.C. 23456789

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : **H. LUNDBECK A/S**

Poder conferido el : 11/06/1998

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.

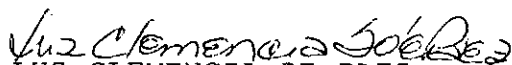
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

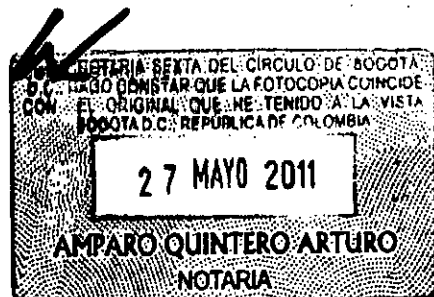
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

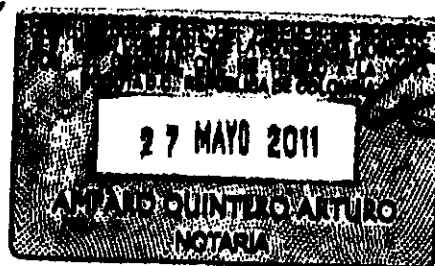
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparache(ron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Ruz
Quien(na) exhibi(eron) la(s) C.C.
CC 438019 TP 31429
CC 35456344 TP 23535
Y declaro(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) cuya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia yo firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suárez de Ruz



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 June 2010 (10.06.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/063292 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 489/08 (2006.01) A61P 25/30 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(74) Common Representative: H. LUNDBECK A/S; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2009/050320

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, PE, 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.

(22) International Filing Date:
4 December 2009 (04.12.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200801729 5 December 2008 (05.12.2008) DK
61/120,132 5 December 2008 (05.12.2008) US

(71) Applicants (for all designated States except US): H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK). BIOTIE THERAPIES CORP. [FI/FI]; Tykistökatu 6, FI-20520 Turku (FI).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LOPEZ DE DIEGO, Heidi [DK/DK]; Hælderne 5, DK-2850 Nærum (DK). DE FAVERI, Carla [IT/IT]; Via dei Colli 28, I-31010 Farra di Soligo (IT). HUBER, Florian Anton Martin [IT/IT]; Via Zardo 5, I-36050 Bolzano Vicentino (IT).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NALMEFENE HYDROCHLORIDE DIHYDRATE

(57) Abstract: The present invention relates to the Nalmefene hydrochloride dihydrate, methods of manufacturing Nalmefene hydrochloride dihydrate, a pharmaceutical composition comprising Nalmefene hydrochloride dihydrate and a method of treatment comprising administering Nalmefene hydrochloride dehydrate.

WO 2010/063292 A1

Clorhidrato de Nalmefeno Dihidratado

La presente invención se refiere a una forma no higroscópica novedosa de clorhidrato de nalmefeno, básicamente clorhidrato de nalmefeno dihidratado, en particular para formas de dosificación oral, y métodos para su producción.

5 **Antecedentes**

El nalmefeno es un antagonista de receptor opioide conocido el cual puede inhibir los efectos farmacológicos tanto de los agonistas opioides administrados como de los agonistas producidos endógenos del sistema opioide. La utilidad clínica de Nalmefeno como un antagonista proviene de su capacidad de revertir
10 prontamente (y selectivamente) los efectos de estos agonistas opioides, incluyendo las depresiones observadas con frecuencia en el sistema nervioso central y en el sistema respiratorio.

El nalmefeno ha sido desarrollado, principalmente, para utilizar en el manejo del alcoholismo, donde se ha demostrado que tiene un buen efecto en
15 dosis de 10 a 40 mg tomadas cuando el paciente tenía la creencia de que el beber era inminente (aproximadamente 1–2 horas antes de beber) (Karhuvaara et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), Vol. 31 No. 7. pp 1179–1187). Por añadidura, el nalmefeno ha sido investigado también para el tratamiento de otras adicciones tales como el juego patológico y la adicción a las compras. En estos programas
20 de desarrollo y ensayos, se ha utilizado el nalmefeno, por ejemplo como una solución parental (Revex™).

221.113
CAB

El Nalmefeno es un derivado del opiato similar en su estructura al antagonista de opiato Naltrexona. Las ventajas del nalmefeno con relación a la naltrexona incluyen vida media más larga, mayor biodisponibilidad oral y ninguna
25 observación de toxicidad hepática dependiente de la dosis.

El nalmefeno se diferencia de la naltrexona por sustitución del grupo cetona en la posición 6 de naltrexona con un grupo metileno (CH₂), el cual

aumenta considerablemente la afinidad de unión al receptor μ -opioide. El nalmefeno también tiene alta afinidad para los otros receptores opioides (los receptores κ y δ), y es conocido como un “antagonista universal” por su capacidad de bloquear a los tres.

5 El nalmefeno puede ser producido de acuerdo con el método descrito por Hanh et al., (*J. Med. Chem.*, 18, 259–262(1975), Mallinckrodt (Patente de los Estados Unidos No. 4.751.307), y Meltzner et al., (Patente de los Estados Unidos No. 4.535.157).

Mediante el uso de los métodos mencionados anteriormente, se obtiene la
10 base libre del nalmefeno, la cual, posteriormente, puede ser convertida en la sal clorhidrato, mediante el uso de métodos convencionales.

De acuerdo con Brittain, (*Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients* (1996), Vol 24, págs. 351–395) El clorhidrato de nalmefeno puede ser
15 recristalizado a partir de agua, proporcionando una sustancia farmacológica pura, la cual consiste, inevitablemente, en una fase cristalina monohidratada. En la misma revisión, la fase monohidratada del clorhidrato de nalmefeno es descrita como esencialmente no higroscópica puesto que puede solamente absorber hasta 1% de la humedad adventicia.

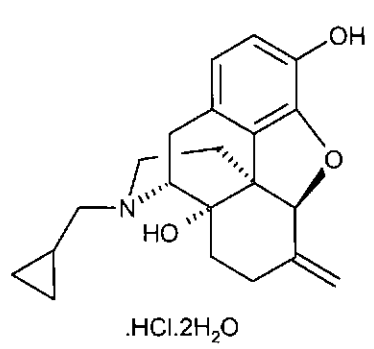
Los inventores de la presente invención han descubierto que,
20 contrariamente a lo expuesto en la bibliografía técnica, el clorhidrato de nalmefeno como un monohidrato es higroscópico.

Por consiguiente, existe la necesidad de proporcionar una forma hidratada, novedosa, estable y no higroscópica de nalmefeno y métodos para su manufactura.

Síntesis de la invención

La presente invención se refiere al clorhidrato de nalmefeno dihidratado representado por la fórmula

5



preferentemente en una forma cristalina. Dicho clorhidrato de nalmefeno dihidratado es no higroscópico.

La invención se refiere además a dos métodos para producir el clorhidrato de nalmefeno dihidratado:

Método (I): transformación del clorhidrato de nalmefeno en clorhidrato de nalmefeno dihidratado por resuspensión en solución acuosa, ejemplificado por agua, tal como agua pura, y

Método (II): recristalización del clorhidrato de nalmefeno en solución acuosa, ejemplificado por agua, tal como agua pura.

El método de resuspensión (método I) comprende los pasos de:

- (1) mezclar el Clorhidrato de Nalmefeno (clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, ejemplificada por agua, tal como agua pura,
- (2) opcionalmente, calentar la mezcla,
- (3) opcionalmente, destilar la mezcla,
- (4) agitar la mezcla hasta completarse la transformación, tal como menos de 1 hora, tal como aproximadamente 1 hora, tal como durante por lo menos 1 hora, y

17

(5) aislar el sólido formado.

El método de recristalización (Método II) comprende los pasos de:

- (a) mezclar el clorhidrato de nalmefeno (clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol) y solución acuosa, ejemplificada por agua, tal como agua pura,
- (b) calentar la mezcla para obtener una solución sustancialmente homogénea,
- (c) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en (b),
- (d) enfriamiento de la solución obtenida en el paso (b) o (c),
- 10 posteriormente sembrado con clorhidrato de nalmefeno, y
- (e) aislación del sólido formado.

Un aspecto adicional de la presente invención (Método III) es un método para recuperar cualquier nalmefeno sin utilizar de los métodos I y II, que comprende los pasos de:

- 15 (i) opcionalmente, destilación de los licores madres obtenidos del método (I) o (II)
- (ii) basificación de los licores madres obtenidos en el paso (i), o de los métodos (I) o (II),
- (iii) extracción de la mezcla con un solvente orgánico adecuado,
- 20 (iv) agregado de cloruro de hidrógeno, y
- (v) aislación del sólido formado

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden clorhidrato de nalmefeno dihidratado, al uso del clorhidrato de nalmefeno dihidratado en medicina, y en particular el uso del clorhidrato de
25 nalmefeno dihidratado para el tratamiento del alcoholismo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el termograma de TGA del clorhidrato de nalmefeno dihidratado. El eje y muestra el porcentaje en masa, y el eje X muestra las temperaturas (°C).

- 5 La Figura 2 muestra experimentos de DVS llevados a cabo a 40°C de clorhidrato de nalmefeno dihidratado (gráfico en seco). El primer eje y (izquierda) muestra el cambio en masa relativo a anhidro (%), y el otro eje y (derecha) muestra la humedad relativa buscada (HR)(%), mientras que el eje x muestra el tiempo en minutos. La línea delgada muestra los cambios en la HR objetivo, y la
- 10 línea negrita los cambios con relación a la masa.

La Figura 3 muestra el difractograma de polvo de rayos X del clorhidrato de nalmefeno dihidratado. El eje y muestra la intensidad (recuentos), y el eje x muestra el ángulo 2Theta(°).

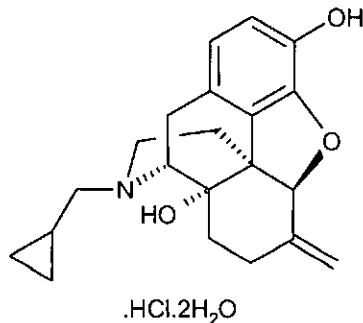
- La Figura 4 muestra el termograma de TGA del clorhidrato de nalmefeno
- 15 monohidratado. El eje y muestra el porcentaje en masa, y el eje x muestra las temperaturas (°C).

- La Figura 5 muestra los experimentos de DVS llevados a cabo a 40°C del clorhidrato de nalmefeno monohidratado (gráfico en seco). El primer eje y (izquierda) muestra el cambio en masa relativo a anhidro (%), y el otro eje y
- 20 (derecha) muestra la humedad relativa objetivo (HR)(%), mientras que el eje x muestra el tiempo en minutos. La línea delgada muestra los cambios en la HR objetivo, y la línea en negrita los cambios con relación a la masa.

- La Figura 6 muestra el difractograma de polvo de rayos X del clorhidrato de nalmefeno monohidratado. El eje y muestra la intensidad (recuentos), y el eje x
- 25 muestra el ángulo 2Theta(°).

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al clorhidrato de nalmefeno dihidratado representado mediante la siguiente fórmula



5

La forma dihidratada del clorhidrato de nalmefeno es particularmente ventajosa en el sentido de que la misma es no higroscópica. Como resultado de esta característica no higroscópica, las propiedades físicas pueden ser más fácilmente controladas. Esto es de gran importancia cuando se preparan formas sólidas de dosificación tales como formas oralmente administrables, incluyendo formas sólidas de dosificación unitaria, por ej., tabletas o tabletas masticables y cápsulas.

Como es bien sabido dentro de la industria farmacéutica, el procesamiento de productos higroscópicos abarca el uso de cámaras de humedad controlada tanto para el almacenamiento como para el procesamiento en si mismo. Por añadidura, los productos higroscópicos terminados deben ser envasados en blísteres sellados a fin de evitar problemas de estabilidad debido a la humedad. Estas desventajas son evitadas mediante el uso del clorhidrato de nalmefeno como el dihidrato no higroscópico.

El clorhidrato de nalmefeno dihidratado se caracteriza por ser no higroscópico y estable en su contenido acuoso. El compuesto no absorbe ni pierde nada de agua cuando es expuesto a una humedad relativa (HR) de entre 10% y 95%.

Según lo mostrado en el Ejemplo 1 de la presente invención, los experimentos de DVS (siglas correspondientes a "Dynamic Vapour Sorption", Absorción Dinámica de Vapores) se llevaron a cabo a 25°C y a 40°C. Los resultados mostraron que no fue absorbida nada del agua por el clorhidrato de nalmefeno dihidratado aun a una HR del 95%. Contrariamente, como se muestra en el Ejemplo 2, el clorhidrato de nalmefeno como monohidrato absorbió aproximadamente 2,5% del agua cuando fue expuesto a una HR del 95% y a 40°C.

Adicionalmente, el resultado del Ejemplo 2 mostró que, en contraste con el dihidrato, la forma monohidratada cambia en el contenido de agua con la humedad circundante, y a HR por encima de 50% la forma monohidratada cambió a una nueva estructura con contenido superior de agua.

Por lo tanto, una característica importante del clorhidrato de nalmefeno dihidratado es que el mismo es no higroscópico, según lo definido con anterioridad. Por consiguiente, la presente invención se refiere al clorhidrato de nalmefeno dihidratado el cual es no higroscópico, lo cual significa que se absorbe menos del 1%, tal como menos del 0,5%, tal como menos del 0,3% de humedad cuando es expuesto a una HR del 95% a 25°C.

El clorhidrato de nalmefeno dihidratado es un sólido cristalino caracterizado por reflexiones de rayos X en ángulos 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 y 17,20°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) según lo medido utilizando radiación de CuK $_{\alpha 1}$, y que tiene un contenido de agua de aproximadamente 8 a aproximadamente 9%, tal como aproximadamente 8,7%, mientras que el monohidrato del clorhidrato de nalmefeno es un sólido cristalino caracterizado por reflexiones de rayos X en ángulos 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 y 24,27°2 θ ($\pm 0,1^\circ 2\theta$) y un contenido de agua de 4–7% dependiendo de la humedad relativa de los alrededores.

La presente invención también se refiere al uso del clorhidrato de nalmefeno dihidratado en la manufactura de un medicamento.

En particular, la invención se refiere al uso del clorhidrato de nalmefeno dihidratado en la manufactura de un medicamento, donde el clorhidrato de nalmefeno dihidratado comprende por lo menos 5% (p/p), tal como por lo menos 10% (p/p), por lo menos 30%, por lo menos 50% (p/p), tal como por lo menos 70% (p/p), por lo menos 90% (p/p), por lo menos 95% (p/p), por lo menos 99% (p/p), o 100% de la forma farmacéutica de dosificación, particularmente una forma de dosificación oral, por ej., una forma de dosificación sólida unitaria única tal como una tableta. El clorhidrato de nalmefeno dihidratado está, en particular, relacionado con el uso en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del alcoholismo.

En una realización adicional, la presente invención se refiere a un método para tratar el alcoholismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de nalmefeno dihidratado, por ej. en una composición farmacéutica (tal como una forma sólida de dosificación, por ej. una tableta para la administración oral) a un paciente que necesita de dicho tratamiento.

Mediante el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se hace referencia a la cantidad/ dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta eficaz (es decir, una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano buscada por un investigador, veterinario, médico u otro clínico) luego de la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad y de su severidad, y de la edad, peso, condición física y capacidad de respuesta del paciente que va a ser tratado. Por añadidura, la "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar si el compuesto de la invención es

combinado con uno o más compuesto, en cuyo caso la cantidad de un compuesto determinado podría ser inferior, tal como una cantidad inferior a la cantidad eficaz.

El término "destilar" se refiere a un método para separar mezclas en base a diferencias en sus volatilidades en una mezcla líquida en ebullición. La aplicación
5 de vacío tal como vacío parcial es un ejemplo de ese tipo de método de separación.

El término "pureza química" recibe su significado normal dentro de la técnica y por ende se refiere al grado en el cual un compuesto obtenido es contaminado con impurezas. Por consiguiente, un compuesto obtenido el cual es
10 por lo menos 98% químicamente puro comprende como mucho 2% de impurezas. La pureza química puede medirse mediante, por ej., HPLC.

El término "ensayo" se refiere al contenido eficaz de la sustancia deseada expresado como un porcentaje de peso por peso (% p/p).

El término "extracción" se refiere a una extracción de líquido- líquido en la
15 cual la base de nalmefeno libre es transferida de una fase acuosa a una fase orgánica.

El término "resuspensión" se refiere a un proceso en el cual el material cristalino es suspendido en un solvente o en una mezcla de solventes a una temperatura apropiada mediante lo cual el material cristalino se disuelve
20 parcialmente y cristaliza parcialmente nuevamente permitiendo de ese modo su transformación en la forma deseada y/o su purificación.

KF se refiere a "titulación de Karl Fisher".

TGA se refiere a "Análisis Termo-Gravimétrico".

DVS se refiere a "Absorción Dinámica de Vapor"

25 En la presente invención, el término "solución sustancialmente homogénea" tiene el propósito de significar una mezcla líquida libre de material no disuelto visible.

En la presente invención, el término “sembrado” tiene el propósito de significar la adición de una pequeña cantidad de cristales para iniciar la precipitación del producto.

En el presente contexto, el término “no higroscópico” tiene el propósito de significar que menos del 1%, tal como menos del 0,5%, tal como menos del 0,3% p/p de humedad se absorbe cuando se expone a 95% de HR a 25°C.

En el presente contexto, los tamaños de partículas se determinan por Difracción empleando un Láser utilizando un instrumento Malvern Mastersizer S según lo descrito en detalle en la parte introductoria de la sección experimental.

Con preferencia, la cantidad del clorhidrato de nalmefeno dihidratado en una composición farmacéutica es una cantidad entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, tal como entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 60 mg, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg.

El término “alcoholismo” es un término comúnmente conocido para un experto en la técnica. En la cuarta edición revisada del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales) (DSM-IVTR) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, cuarta edición revisión de textos, American Psychiatric Publishing, 2000) es definido como la presencia de tres o más de las siete áreas de deterioro de la vida relacionado con el alcohol en el mismo período de 12 meses. Estos deterioros incluyen tolerancia, evidencia de un síndrome de abstinencia cuando el alcohol es discontinuado o se disminuye la ingesta, potencial interferencia con el funcionamiento de la vida asociado con una pérdida de tiempo importante utilizando alcohol y regresando al uso a pesar de la evidencia de problemas físicos o psicológicos.

La composición farmacéutica que comprende clorhidrato de nalmefeno dihidratado puede comprender además uno o más portadores aceptables para uso farmacéutico.

Los métodos para la preparación de preparaciones farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la técnica. Ver, por ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, ed. N°21, Lippincott Williams & Wilkins (2005). Las preparaciones sólidas, tales como las tabletas, pueden prepararse mezclando los ingredientes activos con un portador común, tal como un adyuvante y/o un diluyente, y posteriormente comprimiendo la mezcla en una máquina de tableteo. Los ejemplos no limitativos de adyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, gomas, y similares. También puede utilizarse cualquier otro adyuvante o aditivo tal como colorante, aroma, y conservantes siempre y cuando los mismos sean compatibles con los ingredientes activos. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente comprenden una cantidad eficaz de clorhidrato de nalmefeno dihidratado y uno o más portadores aceptables para uso farmacéutico.

De acuerdo con la presente invención, se contempla que el clorhidrato de nalmefeno dihidratado puede ser administrado de modo adecuado, por ejemplo, por vía oral o parenteral, y puede ser presentado en cualquier forma adecuada para ese tipo de administración, por ej., en la forma de tabletas, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En una realización, el clorhidrato de nalmefeno dihidratado es preferentemente administrado en la forma de una entidad farmacéutica sólida, adecuada como una tableta o una cápsula.

Un aspecto más de la presente invención se refiere a métodos para obtener clorhidrato de nalmefeno dihidratado. El clorhidrato de nalmefeno dihidratado puede ser obtenido mediante cualquiera de los métodos (I) y (II), según lo expuesto a continuación.

Método (I) transformación de clorhidrato de nalmefeno en clorhidrato de nalmefeno dihidratado por resuspensión en solución acuosa, tal como agua, tal como agua pura y

Método (II) recristalización del clorhidrato de nalmefeno en solución
5 acuosa, tal como agua, tal como agua pura

De acuerdo con un aspecto de la invención, el método de resuspensión (Método (I)) comprende los pasos de:

(1) mezclar el clorhidrato de nalmefeno (clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol) y solución acuosa,
10 tal como agua, tal como agua pura

(2) opcionalmente, calentar la mezcla,

(3) opcionalmente, destilar la mezcla

(4) agitar la mezcla, y

(5) aislar el sólido formado.

15 En una realización del Método (I), el clorhidrato de nalmefeno es transformado en clorhidrato de nalmefeno dihidratado mediante resuspensión en solución acuosa. En otra realización, el clorhidrato de nalmefeno es transformado en clorhidrato de nalmefeno dihidratado mediante resuspensión en agua. En aun otra realización, el clorhidrato de nalmefeno es transformado en clorhidrato de
20 nalmefeno dihidratado mediante resuspensión en agua pura.

La relación de solución acuosa tal como agua, tal como agua pura, utilizada en el paso (1) puede oscilar entre aproximadamente 0,5 ml y aproximadamente 4 ml de solución acuosa/ clorhidrato de nalmefeno (g), tal como entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 2 ml de solución
25 acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), más preferentemente aproximadamente 1,5 ml de solución acuosa/ clorhidrato de nalmefeno (g). El clorhidrato de nalmefeno utilizado puede seleccionarse entre cualquier forma hidratada o solvatada de

nalmefeno o las mezclas de las formas hidratadas y/o solvatadas con o sin solventes. En una realización, se emplea el clorhidrato de nalmefeno como monohidrato. En otra realización del Método (I), el clorhidrato de nalmefeno se emplea en forma hidratada. En otra realización, el clorhidrato de nalmefeno se emplea en forma solvatada. En aun otra realización, el clorhidrato de nalmefeno se emplea en una mezcla de forma hidratada y solvatada.

En una realización del Método (I), los solventes comprendidos en dichas formas hidratadas y/o solvatadas se seleccionan del grupo formado por acetona, n-propanol, isopropanol, diclorometano y agua. En una realización, dicho solvente es acetona. En otra realización, dicho solvente es n-propanol. En aun otra realización, dicho solvente es isopropanol. En aun otra realización, dicho solvente es diclorometano. En aun otra realización dicho solvente es agua.

El calentamiento en el paso (2) es un paso opcional, el cual puede ser beneficioso, bajo algunas condiciones, a fin de aumentar la velocidad de disolución de la mezcla obtenida en el paso (b). La temperatura de calentamiento puede depender de las circunstancias. Bajo algunas circunstancias, el mezclado se llevará a cabo, eficazmente, a temperatura ambiente (20–25°C). Se contempla que en una realización, el calentamiento en el paso (2) es hasta aproximadamente 50°C. En otra realización, el calentamiento en el paso (2) es hasta 50°C o menos. En otra realización, el calentamiento en el paso (2) es hasta aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 40°C. En aun otra realización, el calentamiento en el paso (2) es hasta aproximadamente 30°C.

El paso (2) y el paso (3) pueden llevarse a cabo con o sin agitación.

La destilación en el paso (3) puede llevarse a cabo para eliminar solventes orgánicos en caso de estar presentes en la mezcla. La destilación puede llevarse a cabo aplicando Vacío.

La agitación en el paso (4) puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, tal como 45°C, tal como entre 20°C y aproximadamente 40°C. En una realización, la mezcla se agita durante menos de una hora. En otra realización, la mezcla se agita durante
5 aproximadamente una hora. En aun otra realización, la mezcla se agita durante por lo menos una hora.

El sólido puede ser aislado a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 0–25°C tal como 0–20°C y más preferentemente en el rango de 0–5°C a fin de reducir la solubilidad del producto, tal como en agua, y para
10 aumentar el rendimiento. El sólido puede ser aislado por filtración y lavado con un solvente adecuado. Los solventes para los lavados incluyen agua y mezclas de agua con solventes orgánicos o solventes orgánicos puros. Con preferencia, se utiliza agua y en una realización adicional se prefiere el agua previamente enfriada. Cuando se emplean solventes orgánicos, se prefieren los solventes de
15 clase 2 o 3 (pautas ICH Q3C(R4)). En una realización, se emplean solventes de clase 3 tal como acetona y acetato de etilo. En una realización se emplea acetona. En otra realización se emplea acetato de etilo.

El producto puede ser secado bajo vacío por debajo de 40°C y más preferentemente a una temperatura en el rango de 25–35°C.

20 Se contempla que el compuesto obtenido es por lo menos 98% químicamente puro, tal como por lo menos 99% químicamente puro, o por lo menos 99,5% químicamente puro.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el método de recristalización (Método (II)) comprende los pasos de:

25 (a) mezclar clorhidrato de nalmefeno (clorhidrato de 17–(ciclopropilmetil)–4,5– α –epoxi–6–metilenmorfinan–3,14–diol) y solución acuosa, tal como agua, tal como agua pura,

- (b) calentar la mezcla para obtener una solución sustancialmente homogénea,
- (c) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en el paso (b),
- (d) enfriar la solución obtenida en el paso (b) o (c), posteriormente sembrado con clorhidrato de nalmefeno, y
- 5 (e) aislación del sólido formado.

En una realización del Método (II), el clorhidrato de nalmefeno es transformado en clorhidrato de nalmefeno dihidratado por recristalización en solución acuosa. En otra realización, el clorhidrato de nalmefeno es transformado en clorhidrato de nalmefeno dihidratado por resuspensión en agua. En aun otra
10 realización, el clorhidrato de nalmefeno es transformado en clorhidrato de nalmefeno dihidratado mediante resuspensión en agua pura.

La cantidad de solución acuosa, tal como agua, tal como agua pura, que se emplea en el paso (a) puede oscilar entre aproximadamente 0,9 ml y aproximadamente 4 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), tal como
15 entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 2 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), o aproximadamente 1,5 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g). El clorhidrato de nalmefeno empleado puede seleccionarse entre cualquiera de las formas hidratadas o solvatadas de Nalmefeno o las mezclas de las formas hidratadas y/o solvatadas con o sin
20 solventes.

En una realización del Método (II), el clorhidrato de nalmefeno se emplea en forma hidratada. En otra realización, el clorhidrato de nalmefeno se emplea en forma solvatada. En aun otra realización, el clorhidrato de nalmefeno se emplea en una mezcla de forma solvatada e hidratada.

25 En una realización del Método (II), los solventes comprendidos en dichas formas hidratadas y/o solvatadas se seleccionan del grupo formado por acetona, n-propanol, isopropanol, diclorometano y agua. En una realización, dicho solvente

es acetona. En otra realización, dicho solvente es n-propanol. En aun otra realización, dicho solvente es isopropanol. En aun otra realización, dicho solvente es diclorometano. En aun otra realización, dicho solvente es agua.

La suspensión puede ser calentada hasta obtenerse una solución
5 sustancialmente homogénea, es decir una solución. El calentamiento en el paso (b) puede llevarse a cabo para alcanzar una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100°C, tal como aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C, o aproximadamente 70°C a aproximadamente 85°C.

Luego, puede aplicarse vacío parcial para eliminar las trazas de volátiles
10 orgánicos, en caso de estar presentes, en el paso (c).

La solución obtenida ya sea del paso (b) o del paso (c) opcionalmente puede filtrarse (por ej., a través de un cartucho de 0,65 µm) para eliminar materias extrañas antes de proceder al paso (d).

En el paso (d) la solución puede ser enfriada hasta una temperatura entre
15 40°C y aproximadamente 50°C y puede sembrarse. En una realización, el sembrado se lleva a cabo a una temperatura entre 40°C y 50°C. El sembrado se lleva a cabo con cristales de clorhidrato de nalmefeno dihidratado. El material de sembrado de nalmefeno puede, en una realización de la invención, obtenerse mediante el método de resuspensión (1) descrito con anterioridad.

20 La cantidad de cristal de siembra agregado en el paso (d) puede ser de aproximadamente 1/2000 (p/p) de cristal de siembra de clorhidrato de nalmefeno / clorhidrato de nalmefeno agregado en el paso (a), tal como de aproximadamente 1/1000 (p/p) de cristal de siembra o 1/200 de cristal de siembra de clorhidrato de nalmefeno / clorhidrato de nalmefeno agregado en el paso (a).

25 Un aumento del enfriamiento apropiado, tal como una subida rápida del enfriamiento, y una agitación apropiada, tal como una agitación vigorosa, impiden que los cristales ya formados crezcan más y ayuda a proporcionar un producto

con un tamaño de partícula bien definido, estrecho y relativamente pequeño. El enfriamiento desde la temperatura de la siembra a la temperatura de aislación puede lograrse dentro de unas pocas horas y, más preferentemente, dentro de 1 hora. Por lo tanto, la mezcla sembrada obtenida en el paso (d) puede ser
5 sometida, adicionalmente, a un enfriamiento, tal como un enfriamiento rápido, el cual comprende los pasos de:

- (d') un enfriamiento adicional de la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente 0–5°C tal como durante un período de tiempo de aproximadamente 45 minutos o más, y
- 10 (d'') a continuación, la mezcla puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 0–5°C por ej. durante aproximadamente 45 minutos o más, antes de aislar el sólido formado de acuerdo con el paso (e).

El sólido formado en el paso (e) puede ser aislado. El sólido puede ser aislado a una temperatura dentro del rango de aproximadamente 0–20°C y más
15 preferentemente en el rango de 0–5°C a fin de reducir la solubilidad del producto en agua y aumentar de ese modo el rendimiento. El sólido puede ser aislado por filtración y puede lavarse con un solvente adecuado. Los solventes para los lavados incluyen agua y mezclas de agua/ solventes orgánicos o solventes orgánicos puros. En una realización, los solventes para el lavado se seleccionan
20 del grupo formado por acetona y agua. En una realización, se emplea acetona. En otra realización, se emplea una mezcla de acetona y agua. En aun otra realización, se emplea agua. En una realización más el agua empleada es agua previamente enfriada. Cuando se emplean solventes orgánicos para el lavado, se prefieren solventes de la Clase 2 o 3 (pautas ICH Q3C (R4)), más
25 preferentemente solventes clase 3 tal como acetona y acetato de etilo. En una realización se emplea acetato de etilo.

El producto puede secarse bajo vacío por debajo de 40°C y más preferentemente a una temperatura en el rango de 25–35°C.

Se contempla que el compuesto obtenido es por lo menos 98% químicamente puro, tal como por lo menos 99% químicamente puro, o por lo
5 menos 99,5% químicamente puro.

Se contempla además que el clorhidrato de nalmefeno dihidratado obtenido mediante el método (II) antes mencionado tiene la siguiente distribución de tamaño de partícula: D90 igual o inferior a 400 µm y D50 igual o inferior a 200 µm, y D10 igual o inferior a 50 µm, y con una relación D90/D50 igual o inferior a 2,5,
10 donde D"XX" (XX se da como 10, 50 o 90) se define como el valor para el cual un "porcentaje XX" (proporcionado en volúmenes) de las partículas tienen un diámetro por debajo del valor indicado. Por lo tanto, para D10, porcentaje 10 del tamaño de partícula (en volumen) tiene un diámetro igual o inferior a 50 µm.

15 Recuperación del clorhidrato de nalmefeno de los licores madres (Método III):

El clorhidrato de nalmefeno es altamente soluble en soluciones acuosas tal como agua, tal como agua pura, y por lo tanto una parte de este material se pierde en los licores madres. Para recuperar cualquier clorhidrato de nalmefeno
20 no utilizado de los métodos I o II, delineados anteriormente, se ha desarrollado un método para la recuperación que comprende

- (i) opcionalmente, destilación de los licores madres obtenidos del método (I) o (II)
- (ii) basificación de los licores madres obtenidos en el paso (i), o de los
25 métodos (I) o (II),
- (iii) extracción de la mezcla con un solvente orgánico adecuado,
- (iv) adición del cloruro de hidrógeno, y

(v) aislar el sólido formado

La basificación en el paso (ii) se lleva a cabo para llevar al pH al rango de 8–10, tal como 8-9 utilizando una base orgánica o inorgánica. En una realización del método (III), la basificación en el paso (ii) se lleva a cabo con hidróxido de amonio.

En el paso de extracción (iii) el solvente orgánico puede seleccionarse del grupo que comprende hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, y con preferencia, diclorometano, 2-metil-tetrahidrofurano, acetato de etilo, 2-butanona, aun más preferentemente diclorometano. En una realización, el solvente orgánico es hidrocarburos halogenados. En otra realización el solvente orgánico es éteres. En otra realización el solvente orgánico se selecciona del grupo formado por ésteres. En otra realización el solvente orgánico se selecciona del grupo formado por cetonas. En otra realización el solvente orgánico es diclorometano. En otra realización el solvente orgánico es 2-metil-tetrahidrofurano. En otra realización, el solvente orgánico es acetato de etilo. En otra realización, el solvente orgánico es 2-butanona.

La solución de nalmefeno base en un solvente orgánico obtenido en el paso (iii) se trata con cloruro de hidrógeno para precipitar el clorhidrato de nalmefeno.

La cantidad de cloruro de hidrógeno agregado en el paso (iv) depende de diferentes factores tales como la cantidad de nalmefeno en licores madres empleados, y será evidente para un experto en la técnica. Después de agregarse el ácido clorhídrico a la mezcla en el paso (iv) el producto se deja precipitar.

El sólido precipitado puede ser aislado según lo descrito para los métodos I y II.

- En el presente contexto, los tamaños de partícula se determinan mediante Difracción empleando un Láser utilizando un instrumento Malvern Mastersizer S hecho de un transmisor láser (LASER HELIUM-NEON – longitud de onda 632 nm), un sistema óptico (lente 300 F, rango 0,5 – 900 μm), una celda de medición para suspensión (longitud del haz 2,4 mm) y un detector de fotodiodos.

La muestra se analiza utilizando aceite mineral (CAS 8042-47) como dispersante.

Ejemplo 1

1.1a Preparación del dihidrato

5 El dihidrato se preparó de la siguiente manera:

Se suspendieron 20 g de clorhidrato de nalmefeno en bruto (pureza química 99,26%, ensayo 92,9%) en 24 ml de agua. La mezcla se calentó y el sólido se disolvió completamente a 60–65°C. La solución se calentó hasta 70°C y se mantuvo a esa temperatura durante 15 minutos. La solución se enfrió desde 70
10 °C hasta 20°C en 3 horas utilizando una rampa lineal.

A 50°C, se agregó clorhidrato de nalmefeno como semilla. La semilla no se disolvió y el nalmefeno comenzó a cristalizar. Cuando se terminó la rampa de enfriamiento, la suspensión se mantuvo bajo agitación a 20°C durante 2,5 días. El sólido se filtró y se lavó con acetona (50 ml). El producto húmedo se secó durante
15 toda la noche bajo vacío a 40°C proporcionando 13,2 g de clorhidrato de nalmefeno dihidratado (pureza química 99,74%, contenido de agua 8,54 % p/p según lo medido por titulación Karl Fisher).

1.1b Preparación del dihidrato

Se suspendieron 20 g de clorhidrato de nalmefeno (pureza química 97,2%,
20 ensayo 82,6%) en 30 ml de agua. La mezcla se calentó y el sólido se disolvió completamente a 80°C. Los volátiles orgánicos se eliminaron por destilación al vacío. La solución se enfrió hasta 50°C.

A 50°C, se agregó clorhidrato de nalmefeno como sembrado. La mezcla se mantuvo a 50°C durante 3 horas y luego se dejó enfriar hasta 20°C. La
25 suspensión se mantuvo bajo agitación a 20°C durante alrededor de 2,5 días. El sólido se filtró y se lavó con acetona (20 ml). El producto húmedo se secó durante toda la noche bajo vacío a 30°C proporcionando 11,5 g de clorhidrato de

nalmefeno dihidratado (pureza química 99,78%, contenido de agua 8,78 % p/p según lo medido por titulación Karl Fisher).

1.2 Propiedades del dihidrato

En el TGA (figura 1) se calentaron aproximadamente 10 mg de muestra
5 10°/min. en un recipiente abierto bajo flujo de nitrógeno. El termograma muestra una pérdida de peso de aproximadamente 8,5% comenzando a temperatura ambiente y terminando a 125–150°C.

Los experimentos de DVS se llevaron a cabo a 25°C y a 40°C. La forma de las curvas era la misma a las dos temperaturas; la curva a 40°C se muestra en la
10 figura 2. El dihidrato es retenido a humedad relativa de 10–95%. La adsorción a la superficie a humedad relativa elevada es inferior a 0,2%. La desorción del agua del cristal se produce lentamente bajo 10% de HR. Sin embargo, la curva de DVS muestra una completa rehidratación después del secado a 0% de HR, por ende, el reticulado cristalino es retenido mediante este tratamiento.

15 El difractograma de polvo de rayos X para el clorhidrato de nalmefeno dihidratado según lo obtenido utilizando radiación de Cu K_{α1} se muestra en la figura 3. El difractograma se mide en modo de reflexión en el rango 5–40°2θ. Se caracteriza por reflexiones de XRPD a 8,99, 10,63, 15,24, 16,55 y 17,20°2θ (±0,1°2θ).

20 Ejemplo 2

2.1a Preparación del monohidrato

Se suspendieron 25 g de clorhidrato de nalmefeno (pureza química 99,24, ensayo 84,1) en 32 ml de agua. La mezcla se calentó hasta 80°C. Se aplicó vacío para destilar los solventes orgánicos de bajo punto de ebullición. La solución se
25 enfrió hasta 20°C en una hora utilizando una rampa lineal. La suspensión se mantuvo bajo agitación durante dos horas y luego se enfrió hasta 4°C en una hora y se mantuvo bajo agitación a esta temperatura durante una más. El sólido se

filtró y se lavó con 25 ml de acetona. El sólido húmedo se secó durante toda la noche bajo vacío a 30°C proporcionando 13,5 g de clorhidrato de nalmefeno monohidratado (contenido de agua 4,74% p/p según lo medido por titulación Karl Fisher, rendimiento 61%).

5 **2.1b Preparación del monohidrato**

En un reactor encamisado se cargaron clorhidrato de nalmefeno (72,3 g) y agua (100 ml). La suspensión se calentó hasta 85°C obteniendo una solución. Se aplicó flujo de nitrógeno. La solución se enfrió hasta 60°C en alrededor de 50 minutos y luego se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. El producto
10 comenzó a precipitar a 60°C. La suspensión se enfrió hasta 55°C y se mantuvo a 55°C durante 10 minutos. La suspensión se enfrió hasta 8°C en alrededor de una hora y se mantuvo a esa temperatura durante 30 minutos antes de la aislación. El sólido se filtró y se lavó con 83 ml de acetona. El sólido se secó proporcionando 48,6 g de clorhidrato de nalmefeno monohidratado.

15 **2.2 Propiedades del monohidrato**

En el TGA (Figura 4) se calentaron aproximadamente 5 mg de muestra 10°/min. en un recipiente abierto bajo flujo de nitrógeno. El termograma mostró una pérdida de peso de aproximadamente 4% comenzando a temperatura ambiente y finalizando a 100–110°C.

20 Los experimentos de DVS se llevaron a cabo a 25°C y a 40°C. La forma de las curvas era la misma, solamente que se muestra la curva a 40°C (Figura 5).

La mayoría del agua de hidratación (4%) se absorbió a 10% de HR. Luego, el peso por etapas aumentó con la humedad hasta 4,3% a 50% de HR, pero a 60% de HR aumentó abruptamente hasta 6,9% y luego nuevamente por etapas
25 aumentó hasta 7,3% a 95% de HR. Las cantidades aquí se brindan como % de aumento de peso relativo a seco, por ende el aumento de peso correspondiente al monohidrato fue de 4,8% y un hidrato de 1,5 corresponde a un aumento de 7,2%.

Por consiguiente, la curva mostró que el contenido de agua del monohidrato no fue constante aunque cambia con la humedad relativa.

El difractograma de polvo de rayos X (Figura 6) para el clorhidrato de nalmefeno monohidratado según lo obtenido empleando radiación de Cu K_{α1} se muestra en la figura 6. El difractograma se mide en modo de reflexión en el rango de 5–40°2θ. Se caracteriza por reflexiones de XRPD a 7,39, 11,33, 11,52, 17,70 y 24,27°2θ (±0,1°2θ).

Ejemplo 3
Preparación de clorhidrato de nalmefeno dihidratado

Se cargaron el clorhidrato de nalmefeno en bruto (7,67 Kg., ensayo 93,9%) y agua (8,6 litro) en un reactor adecuado. La suspensión se calentó hasta 80°C hasta que el sustrato se disolvió completamente. Luego, se aplicó vacío para eliminar los solventes orgánicos. Luego, la solución resultante se filtró a través de un cartucho de 0,65 μm y luego se diluyó con agua (2,1 litro) utilizada para enjuagar el reactor y las tuberías. La solución se enfrió hasta 50°C y se agregaron 7 g de material de siembra de clorhidrato de nalmefeno dihidratado. La mezcla se enfrió hasta 0–5°C en una hora bajo eficiente agitación y luego se mantuvo bajo agitación durante una hora más. El sólido se filtró y se lavó con acetona. El producto húmedo se secó a 25°C bajo vacío para proporcionar el clorhidrato de nalmefeno dihidratado (5,4 Kg; rendimiento 73%) con una pureza química de 99,89% (HPLC).

El tamaño de partícula del clorhidrato de nalmefeno dihidratado obtenido de ese modo se determinó por Difracción usando un Láser con un instrumento Malvern Mastersizer S. La distribución del tamaño de partícula se informa en la tabla que figura a continuación:

D10	D50	D90
14 μm	122 μm	287 μm

Ejemplo 4

Recuperación del clorhidrato de nalmefeno monohidratado

Los licores madres obtenidos en el Ejemplo 3 se concentraron bajo vacío.

- 5 Se agregó hidróxido de amonio hasta pH 8–9. La mezcla se extrajo con diclorometano a una temperatura de 30–35°C. La fase orgánica se separó y se enfrió hasta 25°C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado y el producto se dejó precipitar. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano proporcionando de ese modo 1,35 Kg de clorhidrato de nalmefeno con una pureza química de 98,9%, el
- 10 cual se puede transformar en el dihidrato aplicando el procedimiento descrito en el Ejemplo 3.

Ejemplo 5

Transformación de clorhidrato de nalmefeno en clorhidrato de nalmefeno dihidratado por re-suspensión

- 15 Se suspendieron 50 g de clorhidrato de nalmefeno (mezcla de monohidrato, solvato de acetona y dihidrato) en 50 ml de agua a temperatura ambiente. Se aplicó vacío durante una hora a fin de eliminar la acetona. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El sólido se filtró y se secó bajo vacío a 30°C obteniendo 39,9 g del clorhidrato de nalmefeno
- 20 dihidratado puro (contenido de agua 8,76% p/p según lo medido por titulación de Karl Fisher).

Ejemplo 6

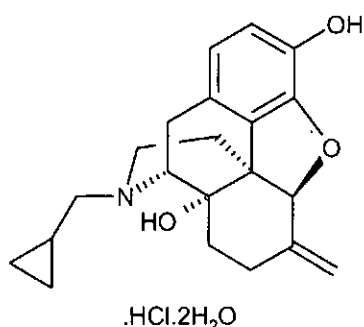
Transformación de clorhidrato de nalmefeno en clorhidrato de nalmefeno dihidratado por re-suspensión

- 25 Se suspendieron 3,6 g de clorhidrato de nalmefeno monohidratado a temperatura ambiente en 5 ml de agua. La suspensión se agitó a temperatura ambiente. La conversión a dihidrato se completó después de 1,5 horas.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

- 5 1. Un compuesto representado mediante la fórmula



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto
10 es clorhidrato de nalmefeno dihidratado.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el compuesto está en una forma cristalina.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto en una forma cristalina se caracteriza por un espectro de difracción de polvo de rayos X en valores 2θ utilizando radiación de Cu K $_{\alpha 1}$ con un pico a 8,99.
15

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde el compuesto en una forma cristalina se caracteriza además por un espectro de difracción de polvo de rayos X en valores 2θ empleando radiación de Cu K $_{\alpha 1}$ con un pico en uno o más de 10,63, 15,24, 16,55, y/o 17,20.

- 20 6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes el cual es no higroscópico y por ende menos de 1%, tal como menos de 0,5%, tal como menos de 0,3% p/p de humedad se absorbe cuando se expone a 95% de HR a 25°C.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el contenido de agua es de aproximadamente 8% a aproximadamente 9% en una humedad relativa de aproximadamente 10% a aproximadamente 95%.

5 8. Un método para obtener un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, que comprende los pasos de:

(1) mezclar el clorhidrato de nalmefeno (clorhidrato de 17–(ciclopropilmetil)–4,5– α –epoxi–6–metilenmorfinan–3,14–diol) y solución acuosa tal como agua,

10 (2) opcionalmente, calentar la mezcla,

(3) opcionalmente, destilar la mezcla,

(4) agitar la mezcla hasta completarse la transformación, y

(5) aislar el sólido formado.

15 9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, donde la mezcla en (4) se agita durante por lo menos 1 hora.

20 10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, donde la relación de solución acuosa, tal como agua empleada en el paso (1) oscila entre aproximadamente 0,9 ml y aproximadamente 4 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), tal como entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 2 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), más preferentemente 1,5 ml de solución acuosa/ clorhidrato de nalmefeno (g).

11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8–10, donde el clorhidrato de nalmefeno empleado en el paso (1) está en una forma hidratada tal como en una forma monohidratada.

25 12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8–10, donde el clorhidrato de nalmefeno empleado en el paso (1) está en una forma solvatada o una mezcla de formas hidratadas y solvatadas.

13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, donde la agitación se lleva a cabo en el paso (2) y/o (3).

14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, donde la agitación en el paso (4) se lleva a cabo a una temperatura de
5 aproximadamente 0°C a aproximadamente 45°C, tal como entre 20°C y aproximadamente 40°C.

15. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-14, donde el sólido formado en el paso (5) es aislado a una temperatura entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 20°C, tal como entre
10 aproximadamente 0°C y aproximadamente 5°C.

16. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-15, donde el compuesto obtenido es por lo menos 98% químicamente puro, tal como por lo menos 99% químicamente puro o por lo menos 99,5% químicamente puro.

17. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-16,
15 para obtener un compuesto según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para utilizar en una composición farmacéutica.

18. Un método para obtener un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende los pasos de:

(a) mezclar el clorhidrato de nalmefeno (clorhidrato de 17-
20 (ciclopropilmetil)-4,5- α -epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol) y solución acuosa tal como agua,

(b) calentar la mezcla para obtener una solución sustancialmente homogénea,

(c) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en (b),

25 (d) enfriar la solución obtenida en el paso (b) o (c), posteriormente sembrado con clorhidrato de nalmefeno, y

(e) aislación del sólido formado.

19. Un método de acuerdo con la reivindicación 18, donde la cantidad de solución acuosa tal como agua empleada en el paso (a) oscila entre aproximadamente 0,9 ml y aproximadamente 4 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), tal como entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 2 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), o aproximadamente 1,5 ml de solución acuosa/ clorhidrato de nalmefeno (g).

20. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–19, donde el calentamiento en el paso (b) se lleva a cabo para alcanzar una temperatura de aproximadamente 50°C a aproximadamente 100 °C, tal como de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C, o a aproximadamente 70°C hasta aproximadamente 85°C.

21. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18-20, donde la solución en el paso (d) se enfría hasta una temperatura entre 40 y 50°C y se lleva a cabo el sembrado a esa temperatura.

22. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–21, donde la cantidad de cristal de siembra agregado en el paso (d) es de aproximadamente 1/2000 (p/p) de cristal de siembra de clorhidrato de nalmefeno / clorhidrato de nalmefeno agregado en el paso (a), tal como entre aproximadamente 1/1000 (p/p) de cristal de siembra o 1/200 de cristal de siembra de clorhidrato de nalmefeno / clorhidrato de nalmefeno agregado en el paso (a).

23. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–22, donde el nalmefeno empleado para la siembra es clorhidrato de nalmefeno dihidratado.

24. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–23, donde el cristal de siembra agregado en el paso (d) es obtenido mediante un método de acuerdo con las reivindicaciones 8-16.

25. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–24, donde la mezcla obtenida en el paso (d) que comprende el o los cristales de siembra, es sometida adicionalmente a:

(d') enfriamiento adicional de la mezcla hasta temperatura de
5 aproximadamente 0–5°C durante un período de tiempo de aproximadamente 45 minutos o más, y

(d'') a continuación mantener la mezcla a una temperatura de aproximadamente 0–5°C durante aproximadamente 45 minutos o más,

antes de aislar el sólido formado de acuerdo con el paso (e) de la
10 reivindicación 18.

26. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–25, donde el sólido formado es aislado a temperatura de aproximadamente 0–5°C en el paso (e) de la reivindicación 16.

27. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–26,
15 donde el compuesto obtenido es por lo menos 98% químicamente puro, tal como por lo menos 99% químicamente puro o por lo menos 99,5% químicamente puro.

28. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–27, donde el compuesto obtenido tiene la siguiente distribución de tamaño de partículas: D90 igual o inferior a 400 µm, D50 igual o inferior a 200 µm, D10 igual
20 o inferior a 50 µm, con la relación D90/D50 igual o inferior a 2,5 según lo medido bajo las condiciones proporcionadas en esta invención.

29. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–28, para obtener un compuesto según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1–7 para utilizar en una composición farmacéutica.

25 30. Un método para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno (clorhidrato de 17–(ciclopropilmetil)–4,5–α–epoxi–6–metilenmorfinan–3,14–diol)

empleado en los métodos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8–29, que comprende los pasos de:

- (i) opcionalmente, destilación de la mezcla obtenida en el paso (e) o (5),
- (ii) basificación de la mezcla obtenida en el paso (i), (e) o (5),
- 5 (iii) extracción de la mezcla con un solvente orgánico adecuado,
- (iv) agregado de cloruro de hidrógeno, y
- (v) aislación del sólido formado.

31. Un método de acuerdo con la reivindicación 30, donde la basificación en el paso (ii) se lleva a cabo hasta que el pH está en el rango de 8–10.

10 32. Un método de acuerdo con la reivindicación 31, donde la basificación en el paso (ii) se lleva a cabo hasta que el pH esté en el rango 8-9.

33. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–32, donde la basificación en el paso (ii) se lleva a cabo con hidróxido de amonio.

34. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31–33,
15 donde los solventes empleados en el paso de extracción (iii) se seleccionan del grupo formado por hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, cetonas, más preferentemente, diclorometano, 2–metil–tetrahidrofurano, acetato de etilo, 2–butanona, y más preferentemente diclorometano.

35. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 31-34,
20 donde el compuesto obtenido es por lo menos 98% químicamente puro, tal como por lo menos 99% químicamente puro o por lo menos 99,5% químicamente puro.

36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1–7.

37. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 36,
25 donde el clorhidrato de nalmefeno dihidratado comprende por lo menos 5% (p/p), tal como por lo menos 10% (p/p), por lo menos 30%, por lo menos 50% (p/p) por

lo menos 70% (p/p), por lo menos 90% (p/p), por lo menos 95% (p/p), por lo menos 99% (p/p), o 100% de la forma de dosificación farmacéutica.

38. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36 o 37, que comprende además uno o más portadores
5 aceptables para uso farmacéutico.

39. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36–38, en una forma de dosificación sólida, tal como una tableta, para administración oral.

40. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 36–39, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7 en una cantidad terapéuticamente eficaz.

41. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36–40 que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7 en una cantidad de aproximadamente 10 mg a
15 aproximadamente 100 mg, tal como de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg.

42. Un método para producir una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36–41, que comprende un método de
20 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8–17 o 18–35.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1–7, para utilizar en medicina.

44. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–7, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera
25 de las reivindicaciones 36–41, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento del alcoholismo.

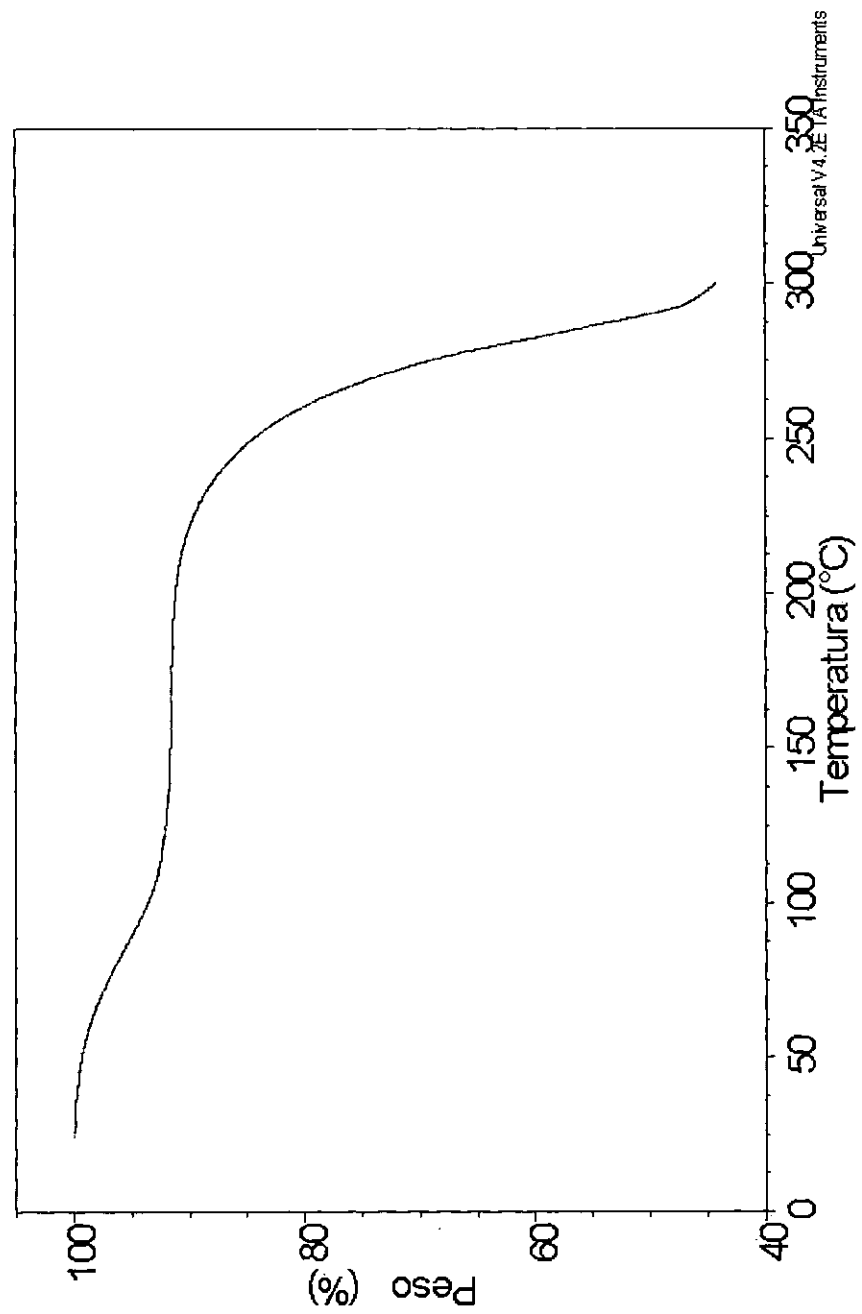
45. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-41, para utilizar en el tratamiento del alcoholismo.

5 46. Un método para tratar el alcoholismo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 36-41, a un paciente que necesita del mismo.

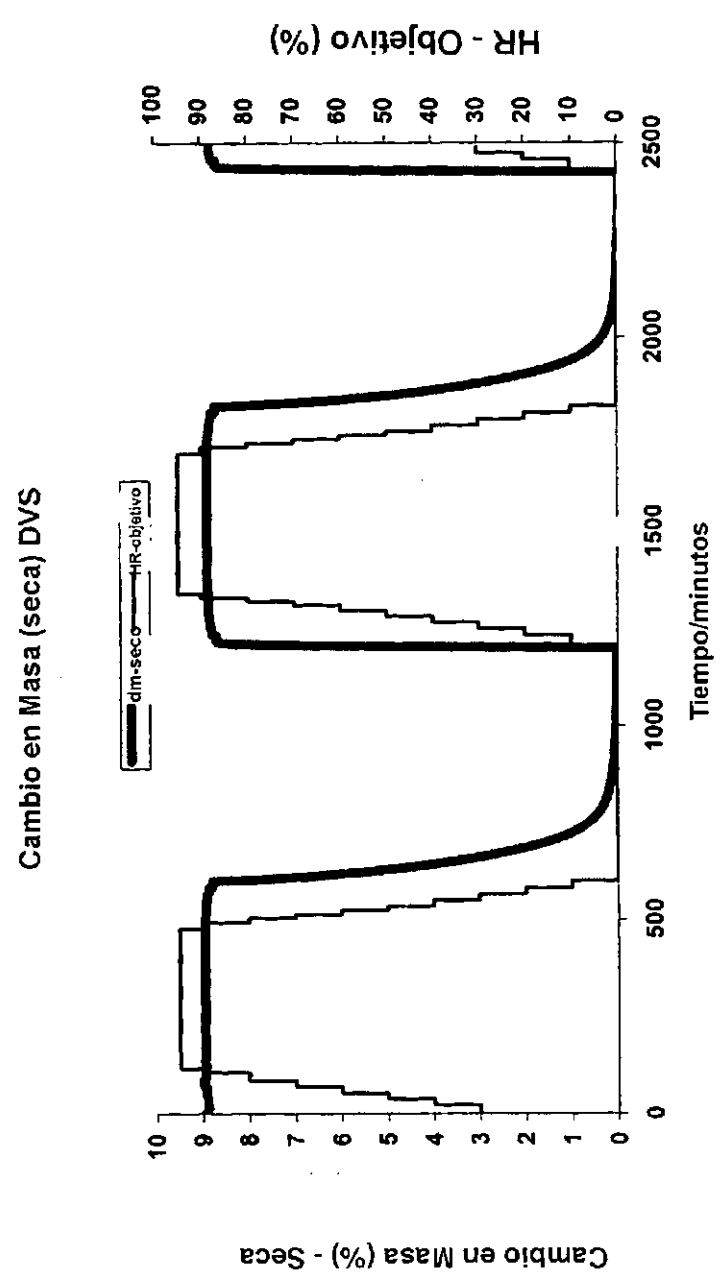
p. de: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

La presente invención se refiere al clorhidrato de nalmefeno dihidratado, métodos de manufactura del clorhidrato de nalmefeno dihidratado, una
5 composición farmacéutica que comprende clorhidrato de nalmefeno dihidratado y un método de tratamiento que comprende administrar clorhidrato de nalmefeno dihidratado.

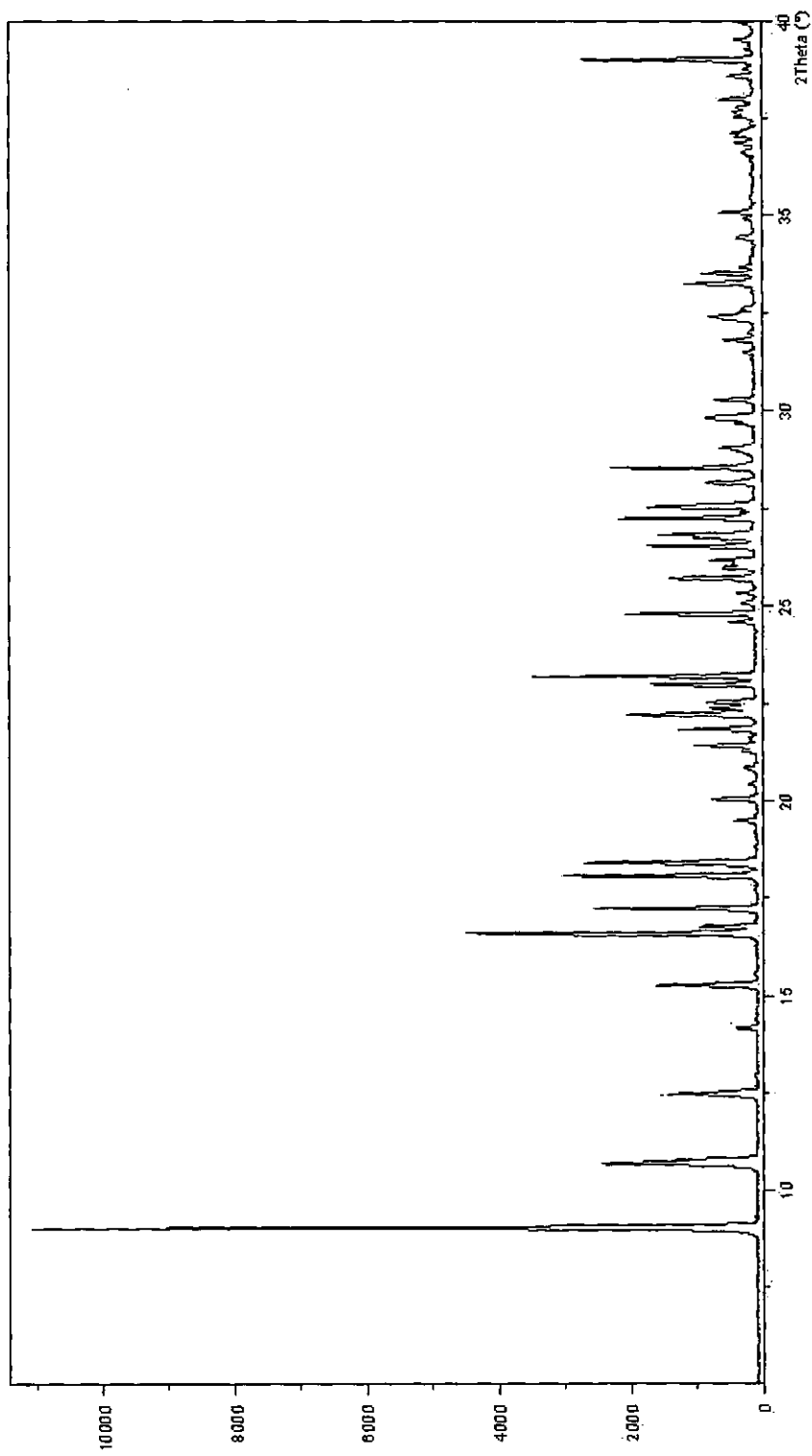


67

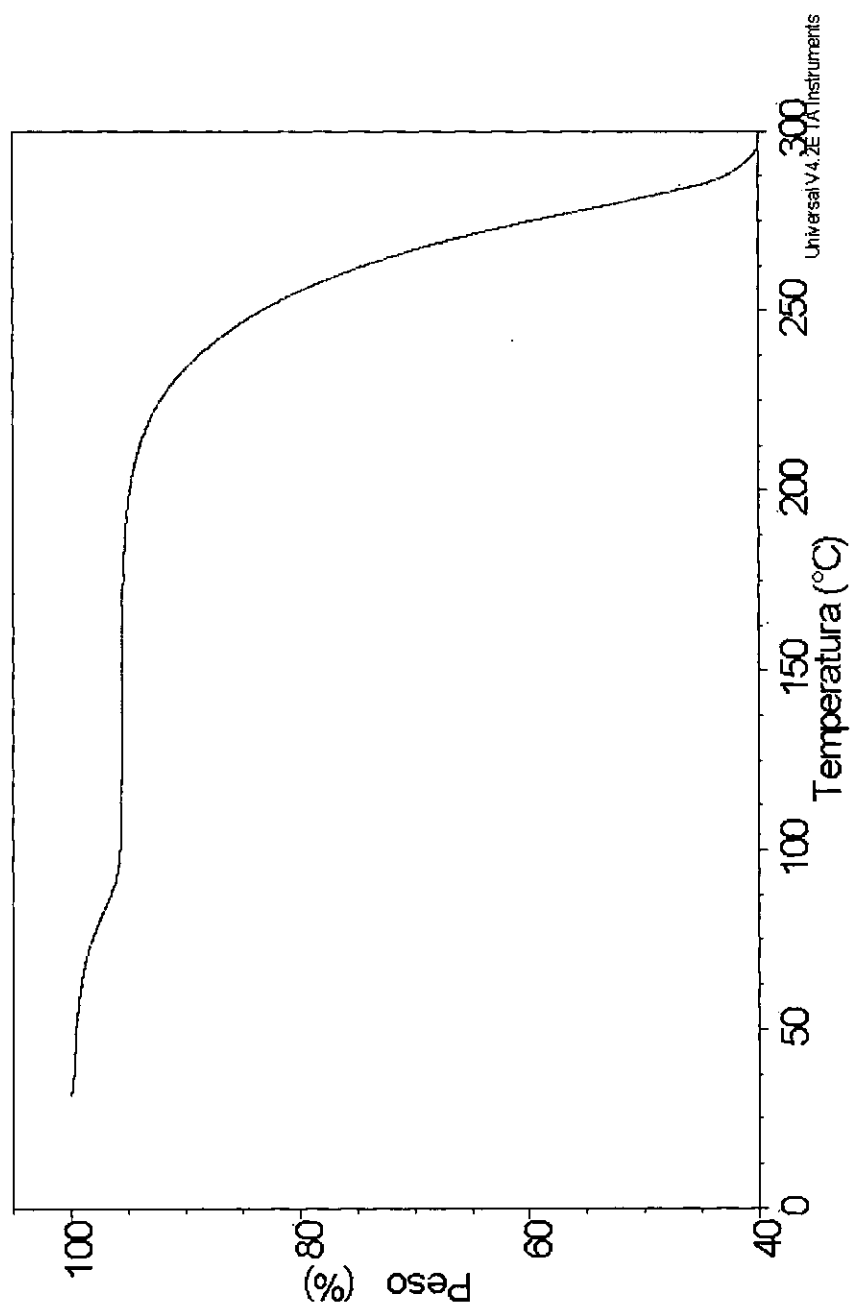


50

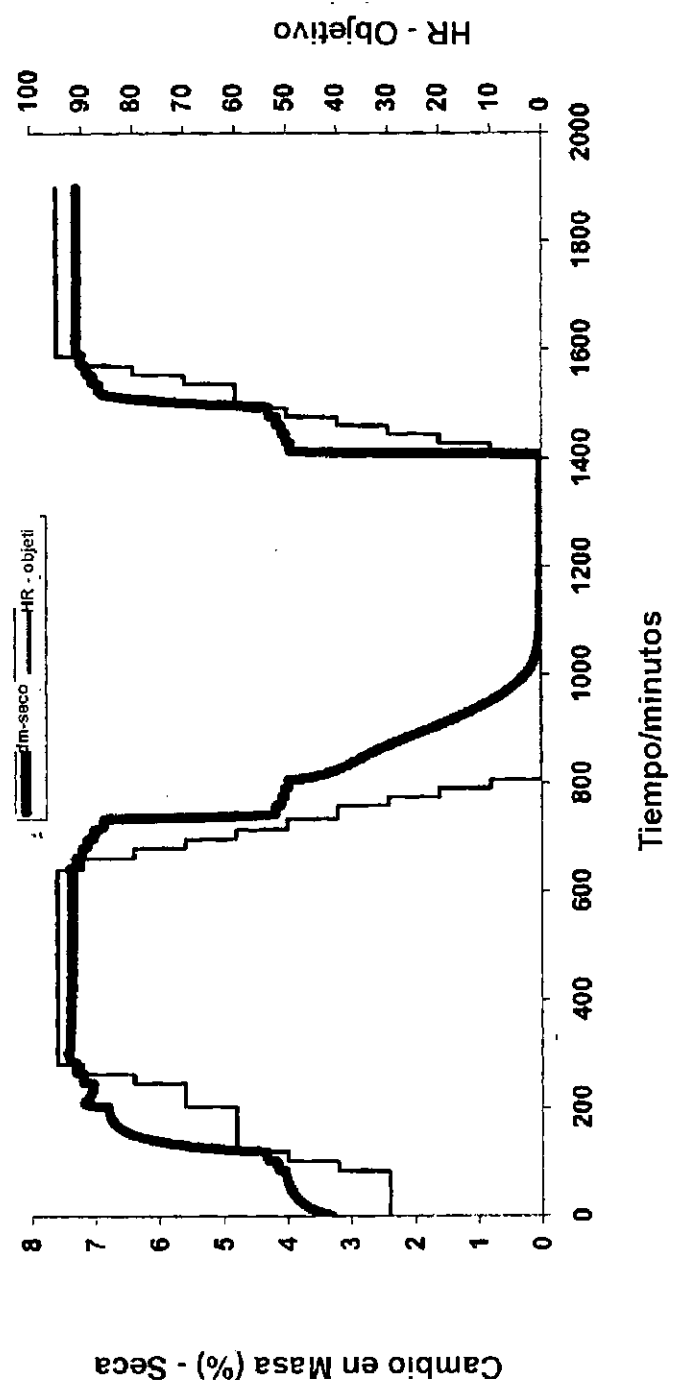
3/6



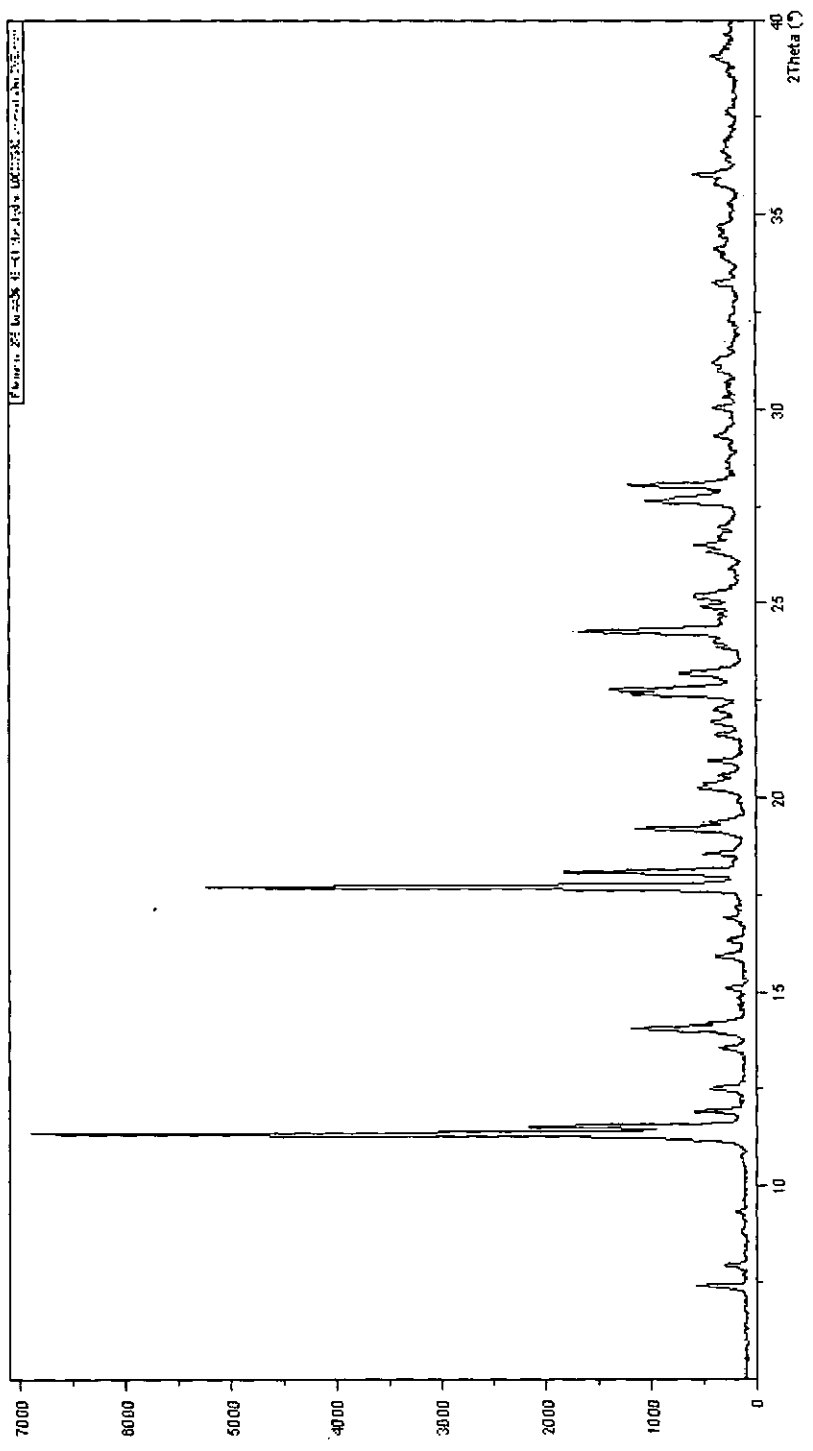
51



Cambio en Masa (seca) DVS



53



54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2009/050320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D489/08 A61K31/485 A61P25/30

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 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, CHEM ABS Data, WPI 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.
A	WO 2008/109156 A2 (MALLINCKRODT INC [US]; CANTRELL GARY L [US]; WANG PETER X [US]; HALVAC) 12 September 2008 (2008-09-12) page 10, line 16 - page 53, line 7 -----	1-46
A	MASON B J ET AL: "A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF ORAL NALMEFENE FOR ALCOHOL DEPENDENCE" ARCHIVES OF GENERAL PSYCHIATRY, XX, XX, vol. 56, no. 8, 1 August 1999 (1999-08-01) , pages 719-724, XP009033908 page 719 ----- -/--	1-46



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

1 March 2010

Date of mailing of the international search report

10/03/2010

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

Lauro, Paola

55

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2009/050320

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAHN ELLIOT F ET AL: "Narcotic antagonists. 4. Carbon-6 derivatives of N-substituted noroxymorphones as narcotic antagonists" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 18, no. 3, 1 January 1975 (1975-01-01), pages 259-262, XP002500023 ISSN: 0022-2623 cited in the application compound IIb -----	1-46

56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

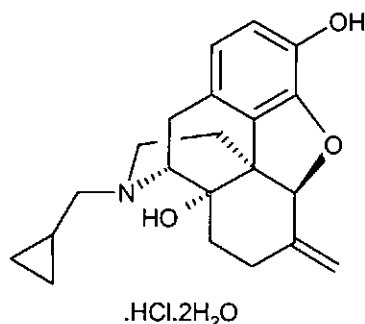
International application No
PCT/DK2009/050320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008109156 A2	12-09-2008	AU 2008223328 A1	12-09-2008
		AU 2009227892 A1	12-11-2009
		CA 2680205 A1	12-09-2008
		EP 2137189 A2	30-12-2009
		EP 2147920 A2	27-01-2010

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:	C07D 489/008
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s)	H. LUNDBECK A/S y BIOTIE THERAPIES CORP.
(30) Prioridad	(31)	Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País
		PA200801729		05/12/2008		DK
					(72) Inventor(es)	HEIDI LOPEZ DE DIEGO
					(74) Apoderado:	LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional:					05/07/2011
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT					
	Fecha de presentación de la solicitud:					04/12/2009
	No. de solicitud PCT/DK2009/050320					
					(87)	Publicación internacional
					Fecha:	10/06/2010
					N° publicación:	WO 2010/063292 A1
(54) Titulo: CLORHIDRATO DE NALMEFENO DIHIDRATADO						

Reivindicación(es):

1. Un compuesto representado mediante la fórmula



2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es clorhidrato de nalmefeno dihidratado.

3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el compuesto está en una forma cristalina.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, donde el compuesto en una forma cristalina se caracteriza por un espectro de difracción de polvo de rayos X en valores 2θ utilizando radiación de Cu K_{α1} con un pico a 8,99.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde el compuesto en una forma cristalina se caracteriza además por un espectro de difracción de polvo de rayos X en valores 2θ empleando radiación de Cu K_{α1} con un pico en uno o más de 10,63, 15,24, 16,55, y/o 17,20.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes el cual es no higroscópico y por ende menos de 1%, tal como menos de 0,5%, tal como menos de 0,3% p/p de humedad se absorbe cuando se expone a 95% de HR a 25°C.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el contenido de agua es de aproximadamente 8% a aproximadamente 9% en una humedad relativa de aproximadamente 10% a aproximadamente 95%.

8. Un método para obtener un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que comprende los pasos de:

- (1) mezclar el clorhidrato de nalmefeno (clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-α-epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol) y solución acuosa tal como agua,
- (2) opcionalmente, calentar la mezcla,
- (3) opcionalmente, destilar la mezcla,
- (4) agitar la mezcla hasta completarse la transformación, y
- (5) aislar el sólido formado.

9. Un método de acuerdo con la reivindicación 8, donde la mezcla en (4) se agita durante por lo menos 1 hora.

10. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8 y 9, donde la relación de solución acuosa, tal como agua empleada en el paso (1) oscila entre aproximadamente 0,9 ml y aproximadamente 4 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), tal como entre aproximadamente 1 ml y aproximadamente 2 ml de solución acuosa/clorhidrato de nalmefeno (g), más preferentemente 1,5 ml de solución acuosa/ clorhidrato de nalmefeno (g).

11. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, donde el clorhidrato de nalmefeno empleado en el paso (1) está en una forma hidratada tal como en una forma monohidratada.

12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-10, donde el clorhidrato de nalmefeno empleado en el paso (1) está en una forma solvatada o una mezcla de formas hidratadas y solvatadas.

13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-12, donde la agitación se lleva a cabo en el paso (2) y/o (3).

14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-13, donde la agitación en el paso (4) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 45°C, tal como entre 20°C y aproximadamente 40°C.

58

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049251

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

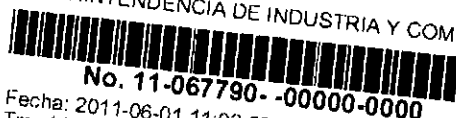
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

COLO: 18424-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

59



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049255

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790-00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

COLO: 18424-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

60



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049256

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

COLO: 1842A-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:14

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049388

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790- -00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

COLO: 18424-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pls 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

62



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049396

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 06:50:03

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431629063	23/05/2011	53.714.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790-00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

COLO: 18424-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 06:50:18

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

63



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049980

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 16:38:40

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628993	24/05/2011	30.670.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790- 00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

COLO: 18424-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 24 de 2011 - 16:38:46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

64

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0049981

Bogotá D.C., Mayo 24 de 2011 - 16:38:40

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628993	24/05/2011	30.670.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00

=====

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-067790-00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

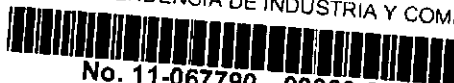
Folios: 64

COLO: 18424-841-001-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Mayo 24 de 2011 - 16:38:46



No. 11-067790-00000-0000

Fecha: 2011-06-01 11:02:50

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 64

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILI

- ☐ 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 ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	11 67790
	Solicitud internacional	PCT/DK2009/050320
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	010979

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

Radicación No.:11 67790


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO

Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 JUL. 2011
adpa10