



No. 11-162008- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO _____ PREPARACION DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO A PARTIR DE

NALTREXONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____ H.LUNDBECK A/S

DOMICILIO _____ COPENHAGEN, DINAMARCA

74. APODERADO _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-162008- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63Fecha: 2011-11-25 12:09:29 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**
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.Dirección: 9, Ottliavej,
DK-2500, Copenhagen,
DinamarcaDomicilio: Copenhagen,
Dinamarca**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. **Carla DE FAVERI**
Via dei Colli 28,
I-331010 Farra di Soligo,
Treviso,
Italia2. **Mauro CASARIN**
Via G. da Maiano 50/A/2,
I-30034 Mira,
Venecia,
Italia3. **Michele BRUSEGAN**
Via delle Prete 37/A,
I-30010 Camponogara,
Venecia,
Italia

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/DK2010/050110Fecha: 21 de mayo de 2010Publicación Internacional No. WO 2010/136039 A1Fecha: 02 de diciembre de 2010

6

Título (54)**PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO A PARTIR DE NALTREXONA**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 489/008

8

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK

(32) Fecha

25 de mayo de 2009

(31) Número de Solicitud

PA200900650

9

Comprobante de pago No.: 11-114146Fecha: 23 de noviembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-103528Fecha: 21 de octubre de 2011Comprobante de pago No.: 11-112919Fecha: 21 de noviembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-114089Fecha: 23 de noviembre de 2011Comprobante de pago No.: 11-114090Fecha: 23 de noviembre de 2011

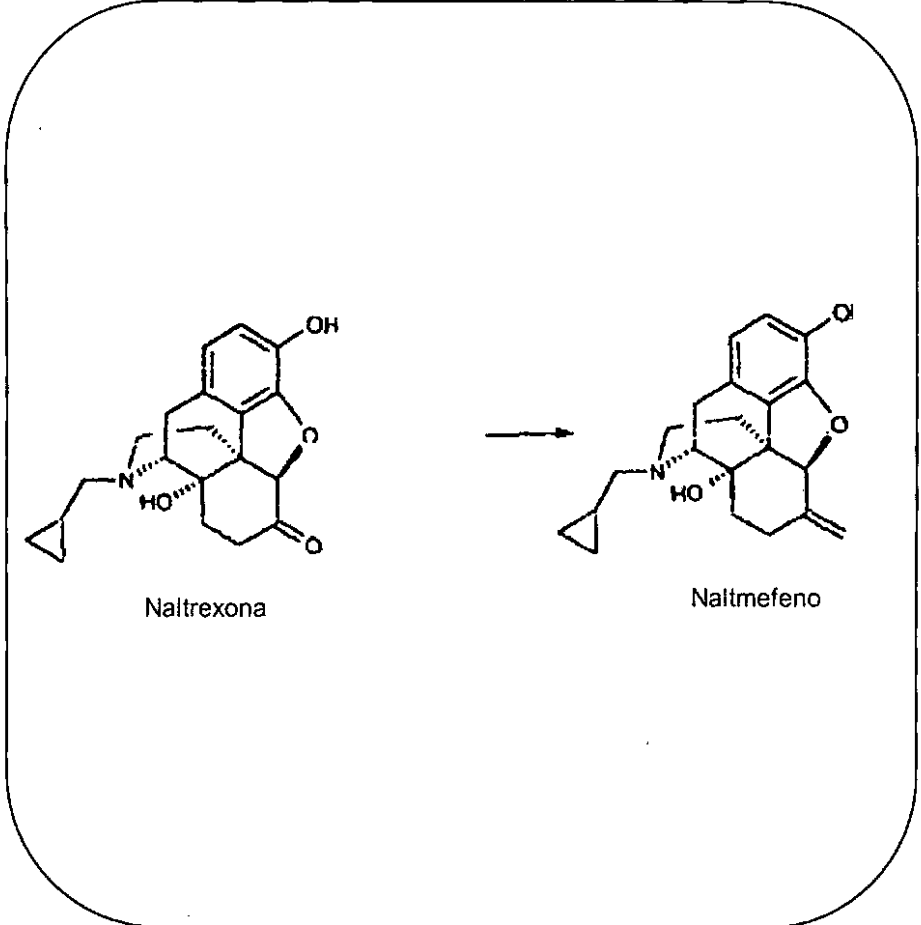
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 16 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$432.000.00.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poder, si fuere el caso de **H. LUNDBECK A/S.**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/136039 A1.
- ☒ 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

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/136039 A1

Descripción:

Páginas 32 en español

Reivindicaciones: Número (s) 26

Figuras: Número (s)

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

3. ☒ Extracto de publicación.

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

5
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.

REPRESENTACION Y PODER

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, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their 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 or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights. And that in all the above matters, they may substitute this Power of Attorney. I (we) authorize the said attorneys to transact, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, renounce, and ratify the acts done by the representatives.

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

in/en Copenhagen

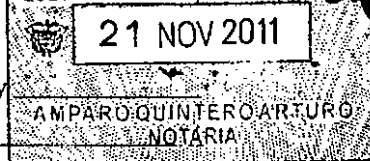
H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature

John Meidahl Petersen

Patent Department



© CAVELIER ABOGADOS

WPPERERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

164033 06 0001.2101
60100-02364/98

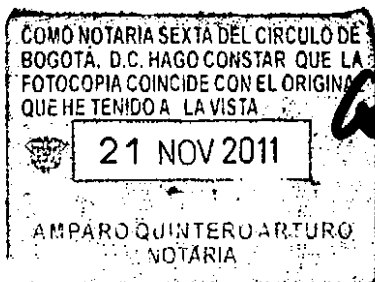
12.06.98 RA
200.00 K

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.

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,

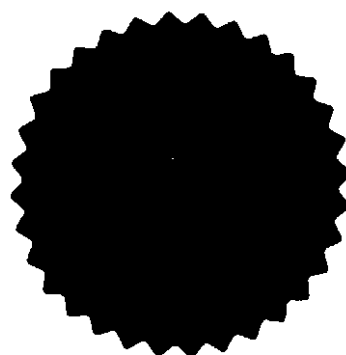
domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

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



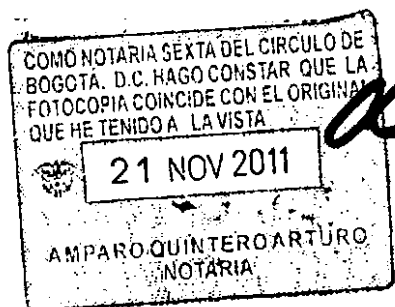
Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE
ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 10 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

Angel B. G. A.
ANGEL B. G. A.

Notary public of Co.
Denmark





7

The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

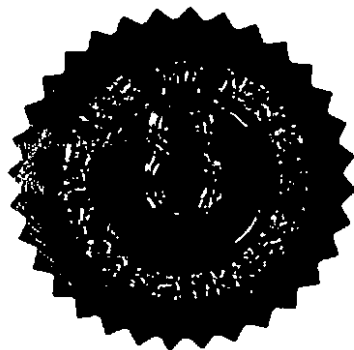
"H. LUNDBECK A/S"

Ottiliavej 7-9

DK-2500 Valby

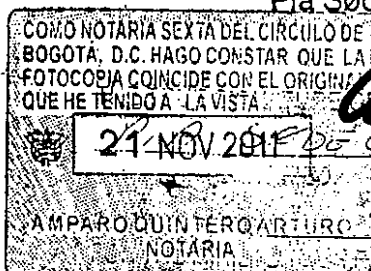
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



INGEB HIGART

8

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

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.

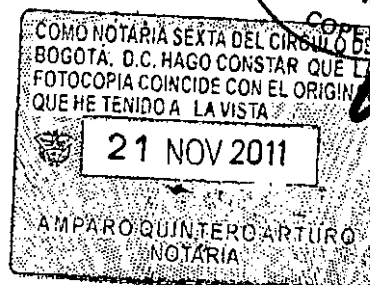
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

C 51248
Calderón
GUATEMALA

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE
BOGOTA, D.C. HAGO CONSTAR QUE LA
COPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
HE TENIDO A LA VISTA
21 NOV 2011
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

9

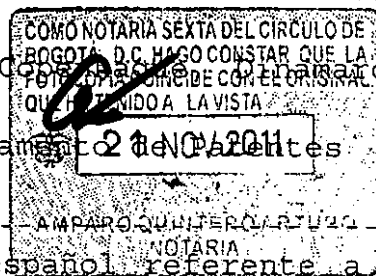
TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 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 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Parentes

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

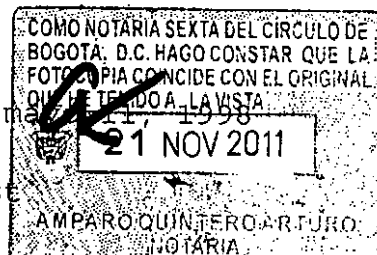
atestigua que

*"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, má 11, 1998
(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

N° 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.

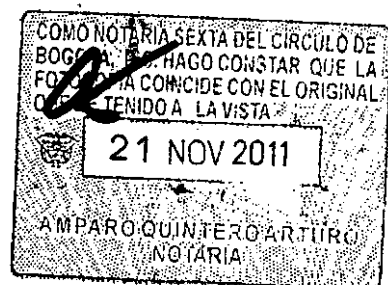
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

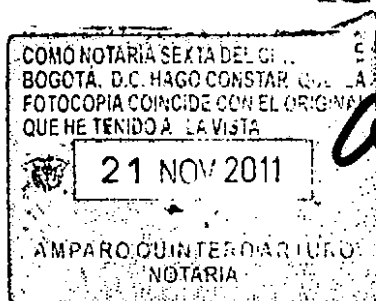
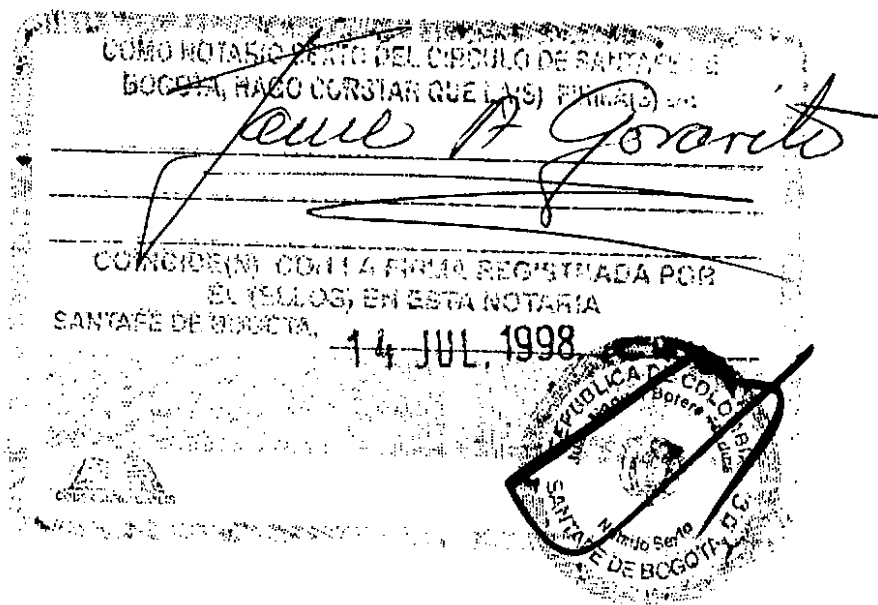
Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

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
SUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPLEA LAS FUNCIONES INDICADAS

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





BOGOTA, D.C. 2000
BOGOTA, D.C. 2000

2000

BOGOTA, D.C. 2000

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

12
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

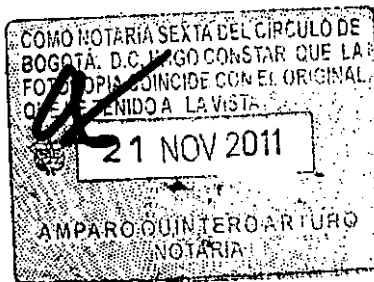
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

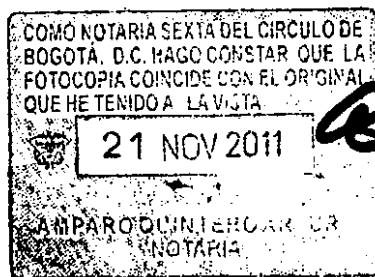
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
 RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO, **22 OCT 2009**
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ D.C.
 Comparado(ron) *Emilio Ferrero*
Williamson y Luz Clemente
Suárez de Riez
 Cui(en)ta(s) exhibi(eron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23535
 Y declararon 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 consecuencia se firma esta diligencia.

Emilio Ferrero
Luz Clemente Suárez de Riez



13

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 December 2010 (02.12.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/136039 A1

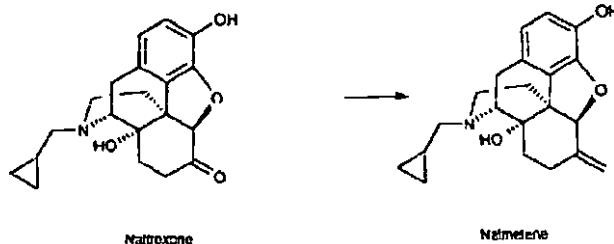
- (51) International Patent Classification:
C07D 489/08 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/DK2010/050110
- (22) International Filing Date:
21 May 2010 (21.05.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
PA200900650 25 May 2009 (25.05.2009) DK
61/181,022 26 May 2009 (26.05.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **DE FAVERI, Carla** [IT/IT]; Via dei Colli 28, I-31010 Farra di Soligo (TV) (IT). **CASARIN, Mauro** [IT/IT]; Via G. da Maiano 50/A/2, I-30034 Mira (VE) (IT). **BRUSEGAN, Michele** [IT/IT]; Via delle Prete 37/A, I-30010 Camponogara (VE) (IT).
- (74) Common Representative: **H. LUNDBECK A/S**; Ottiliavej 9, DK-2500 Valby (DK).

- (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, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, 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: PREPARATION OF NALMEFENE HYDROCHLORIDE FROM NALTREXONE



(57) Abstract: Method for producing nalmefene hydrochloride from naltrexone, which method is particular well adapted for large-scale industrial application, and has been found to be efficient, to give a high yield and to afford highly pure nalmefene hydrochloride salt.

WO 2010/136039 A1

**PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO A PARTIR DE
NALTREXONA**

La presente invención se relaciona con un método mejorado para producir clorhidrato de nalmeveno [clorhidrato de 17-(ciclopropil metil)-4,5-alfa-epoxi-6-metileno morfinan-3,14-diol] a partir de naltrexona [17-(ciclopropil metil)-4,5- alfa- epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] mediante la reacción Wittig. El método descrito en la presente solicitud está particularmente bien adaptado para aplicación a escala industrial y se ha encontrado que es eficiente para dar un alto rendimiento y proporcionar sal de clorhidrato de nalmeveno de alta pureza.

Antecedentes

El Nalmeveno es un conocido antagonista del receptor opioide, que puede inhibir los efectos farmacológicos de agonistas endógenos y agonistas opioides administrados derivados del sistema opioide. La utilidad clínica del nalmeveno como antagonista proviene de su capacidad para revertir en forma inmediata (y selectiva) los efectos de estos agonistas opioides, que incluyen las depresiones frecuentemente observadas en el sistema nervioso central y en el

sistema respiratorio.

Se ha desarrollado el nalmeveno principalmente como la sal de clorhidrato para uso en el tratamiento de la dependencia del alcohol, donde ha mostrado tener buen efecto en dosis de 10 a 40 mg tomadas cuando el paciente experimenta deseos inmediatos y compulsivos de ingerir alcohol (Karhuvaara y otros, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), Vol. 31 No. 7, páginas 1179-1187). Adicionalmente, también se ha investigado el nalmeveno para el tratamiento de otras adicciones tales como ludopatía y adicción a las compras. En las pruebas del fármaco en estos programas de desarrollo, se ha utilizado nalmeveno, por ejemplo, en la forma de solución parenteral (RevexTM).

El Nalmeveno es un derivado opiáceo con una estructura bastante similar al antagonista opiáceo naltrexona. Las ventajas del nalmeveno en comparación con naltrexona, incluyen vida media más prolongada, mayor biodisponibilidad oral y no se observa toxicidad hepática dependiente de dosis.

El Nalmeveno se diferencia estructuralmente de la naltrexona en que el grupo cetona en la posición 6 de naltrexona se reemplaza por un grupo metileno (CH₂), lo cual aumenta considerablemente la afinidad de unión al

receptor μ -opioide. El Nalmefeno también tiene alta afinidad por los otros receptores opioides (receptores κ y δ) y se conoce como un "antagonista universal" como resultado de su capacidad para bloquear los tres tipos de receptores.

Se puede producir nalmefeno a partir de naltrexona mediante la reacción Wittig. La reacción Wittig es un método bien conocido en la técnica para la preparación sintética de olefinas (Georg Wittig, Ulrich Schöllkopf (1954). "Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefilbindende Reagenzien I". Chemische Berichte 87:1318 y se ha utilizado ampliamente en la síntesis orgánica.

El procedimiento en la reacción Wittig se puede dividir en dos etapas. En la primera etapa, se prepara un iluro de fósforo al tratar una sal de fosfonio adecuada con una base. En la segunda etapa, se hace reaccionar al iluro con un sustrato que contiene un grupo carbonilo para dar el alqueno deseado.

Se ha descrito previamente la preparación de nalmefeno mediante la reacción Wittig por Hahn y Fishman (*J. Med. Chem.* 1975, 18, 259-262). En su método, se hace reaccionar naltrexona con iluro metileno trifenil fosforano, el cual se prepara al

17

tratar bromuro de metil trifenil fosfonio con hidruro de sodio (NaH) en DMSO. Mediante este procedimiento se emplea un exceso de aproximadamente 60 equivalentes del iluro en la preparación de nalmefeno.

Para propósitos de aplicación industrial, el método descrito por Hahn y Fishman tiene la desventaja de usar un gran exceso de iluro, de modo que se tienen que eliminar cantidades muy grandes de subproductos de fósforo, antes que se pueda obtener el nalmefeno en forma pura. Adicionalmente, el NaH utilizado para preparar al iluro es difícil de manejar a escala industrial ya que es altamente inflamable. Es bien conocido que por los expertos en la técnica que el uso de NaH en DMSO da origen a reacciones en cadena indeseables. El procedimiento de reacción Wittig descrito por Hahn y Fishman da nalmefeno en la forma de la base libre, la cual finalmente se aísla mediante cromatografía, que no puede ser ideal para aplicaciones industriales.

La Patente Estadounidense No. 4,535,157 también describe la preparación de nalmefeno mediante el uso de reacción Wittig. En el método descrito allí, se lleva cabo la preparación del iluro metileno trifenil fosforano mediante el uso de tetrahidrofurano (THF)

como disolvente y terc-butóxido de potasio (KO-t-Bu) como base. Se emplea aproximadamente tres equivalentes del iluro en el procedimiento descrito.

Aunque el procedimiento descrito en la Patente Estadounidense 4,535,157 evita el uso de NaH y una gran cantidad de iluro, el método tiene todavía algunas desventajas que limitan su aplicabilidad a escala industrial. En particular, es desventajoso el uso de THF como disolvente en una reacción Wittig debido a la miscibilidad del agua de THF. Durante el tratamiento final acuoso, se puede perder gran cantidad del producto final (nalmeveno) en las fases acuosas a menos que se realicen re-extracciones múltiples con un disolvente que no es miscible con agua.

Además, en el método descrito en la Patente Estadounidense 4,535,157, se realizan varias etapas de purificación para extraer a los subproductos de óxido de fosfino a partir de la reacción Wittig. Estas etapas de recuperación requieren enormes cantidades de disolventes, lo cual es costoso y se requiere mucha mano de obra cuando se realiza la reacción a una escala industrial. Como en el caso del procedimiento de reacción Wittig descrito por Hahn y Fishman (ver atrás), el procedimiento de la reacción Wittig descrito

en la Patente Estadounidense 4,535,157 produce también nalmefeno como la base libre, de modo que se requiere una etapa adicional para preparar la forma de sal farmacéutica final, es decir, el clorhidrato a partir de la base nalmefeno aislada.

La Patente Estadounidense 4,751,307 también describe la preparación de nalmefeno mediante el uso de la reacción Wittig. Se describe un método en el cual se realiza la síntesis utilizando anisol (metoxibenceno) como el disolvente y KO-t-Bu como la base. En esta reacción se emplea aproximadamente 4 equivalentes del iluro metileno trifenilfosforano. El producto se aísla mediante extracción en agua a valores de pH ácido y luego se precipita a valores de pH básico para dar nalmefeno como la base.

Aunque se simplifica el procedimiento de aislamiento para nalmefeno como la base libre, todavía quedan algunas desventajas. Los inventores de la presente invención repitieron el método descrito en la Patente Estadounidense 4,751,307 y encontraron que no fue eficiente la eliminación de los subproductos de óxido de fosfino. Estas impurezas se coprecipitan con nalmefeno durante la basificación, dando un producto todavía contaminado con subproductos de fósforo y

teniendo, como consecuencia, una baja pureza química tal como se ilustra en el Ejemplo 2.

Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar el método para la producción de nalmefeno mediante la reacción Wittig. En particular, existe la necesidad de un método que sea fácilmente aplicable a escala industrial y que evite el uso de disolventes miscibles en agua, tal como THF, en la reacción Wittig y que, además, permita el fácil aislamiento de nalmefeno en una forma pura adecuada para su transformación en la sal farmacéutica final.

Los inventores han logrado este objetivo al desarrollar un método mejorado para la preparación de nalmefeno, el cual es aplicable a escala industrial y da como resultado nalmefeno altamente puro como la sal de clorhidrato.

Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con un método para la preparación de nalmefeno a partir de naltrexona en una reacción Wittig, en el cual se utiliza 2-metil tetrahidrofurano (MTHF) tanto en la formación de un iluro de fósforo como en la reacción subsiguiente entre el iluro y la naltrexona.

En un aspecto adicional, la invención se refiere

también a una composición farmacéutica que contiene al clorhidrato de nalmefeno obtenido mediante el método descrito aquí.

Descripción detallada de la invención

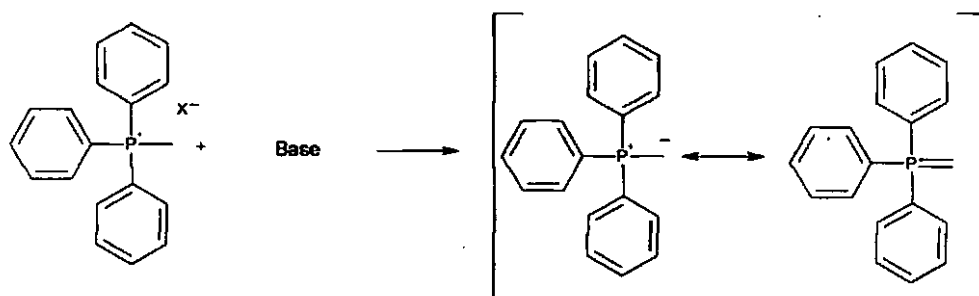
La presente invención se relaciona con un método mejorado para producir clorhidrato de 17-(ciclopropil metil)-4,5-alfa-epoxi-6-metileno morfinan-3,14-diol (clorhidrato de nalmefeno) a partir de naltrexona [17-(ciclopropil metil)-4,5- alfa- epoxi-3,14- dihidroxi-morfinan-6-ona].

Los inventores encontraron que el uso de 2-metil tetrahidrofurano (MTHF) como disolvente conduce a un proceso Wittig altamente eficiente para la preparación de nalmefeno. En realidad, el uso de MTHF en la reacción Wittig no solamente conduce a una reacción eficiente sino que, debido a la característica inherente del MTHF, facilita el aislamiento del producto formado. Todo el proceso y el aislamiento subsiguiente del producto final en la forma de la sal farmacéutica y con la pureza deseada, se puede realizar en un procedimiento de una sola etapa sin el aislamiento de la base y la preparación de la sal clorhidrato en una etapa subsiguiente y separada.

El MTHF es un disolvente de éter polar, aprótico,

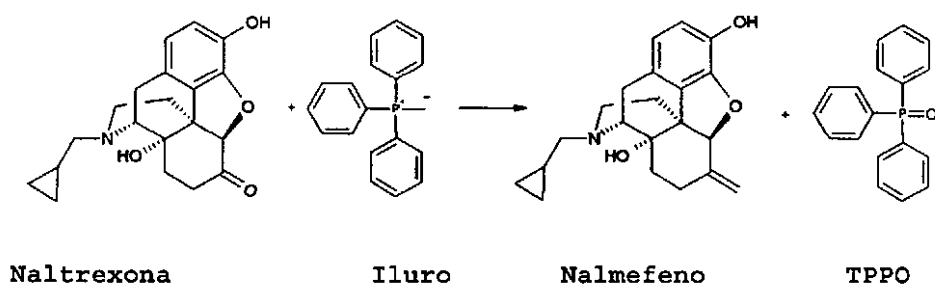
cíclico, con buenas propiedades de solvatación y solubilidad pero al contrario de, por ejemplo tetrahidrofurano, el MTHF es miscible parcialmente con agua. Por lo tanto, el MTHF es superior a un disolvente similar a tetrahidrofurano debido a que no requiere la adición de otros disolventes, tal como tolueno, para proporcionar la separación de fase después de la reacción a fin de aislar al producto final. Por lo tanto, mediante el uso de MTHF durante el tratamiento final acuoso de la reacción Wittig, la pérdida del producto en las fases acuosas está muy limitada o es insignificante, haciendo así innecesaria la re-extracción de las fases acuosas.

En un método de acuerdo con la presente invención, se puede realizar la reacción Wittig mediante la mezcla de una sal de metiltrifenil fosfonio con 2-metil tetrahidrofurano (MTHF) y una base adecuada para proporcionar el iluro metileno trifenil fosforano.



Sal de metiltrifenil fosfonio Iluro metileno trifenil Fosforano

Se hace reaccionar posteriormente el iluro preformado 'in situ' con naltrexona para dar nalmeveno y óxido de trifenilfosfino (TPPO).



De acuerdo con lo anterior, una realización de la presente invención se relaciona con un método para la preparación de nalmeveno utilizando los principios básicos de la reacción Wittig; dicho método comprende las etapas de:

a) preparar un iluro de fósforo tal como iluro de metileno fósforo, tal como metileno trifenil fosforano, mediante la mezcla de una sal de fosfonio adecuada, tal como sal de fosfonio metil trifenil, con MTHF y una base adecuada, y

b) agregar una mezcla que contiene naltrexona y MTHF a la mezcla obtenida en la etapa a) para obtener nalmeveno.

Se contempla que las etapas a) y b) se pueden realizar simultáneamente en el mismo recipiente o las

etapas a) y b) se pueden realizar secuencialmente.

En una realización preferida, la sal fosfonio utilizada en la etapa a) es un haluro de metiltrifenil fosfonio tal como el clorhidrato, bromuro o yoduro y, en forma más preferida, es bromuro de metiltrifenil fosfonio (MTPPB).

De manera general se suspende la sal fosfonio, preferiblemente bromuro de metiltrifenil fosfonio, en exceso con relación a la naltrexona agregada en la etapa b). Los rangos típicos de relación molar son desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, en forma más preferida aproximadamente 3:1, de sal metiltrifenil fosfonio a naltrexona.

La cantidad de MTHF con relación a la sal metiltrifenil fosfonio, preferiblemente bromuro de metiltrifenil fosfonio, utilizada en la etapa a), es aproximadamente (peso/volumen) 1:1 hasta aproximadamente 4:1, preferiblemente aproximadamente 2:1.

Se trata a la sal metiltrifenil fosfonio con una base, preferiblemente KO-*t*-Bu, para obtener el iluro como un reactivo para la etapa b). En una realización preferida, se utiliza a la base en una cantidad equimolar con relación a la sal metiltrifenil fosfonio.

25

Con relación a naltrexona, la relación molar de la base utilizada en la etapa a) es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, preferiblemente aproximadamente 3:1.

La mezcla obtenida se agita convenientemente en la etapa a), durante por lo menos una hora y con mayor preferencia durante aproximadamente dos horas.

En la etapa b), se agrega naltrexona como el sólido anhidro o como una solución anhidra en MTHF, a la mezcla que contiene al iluro obtenido en la etapa a).

En una realización preferida, se agrega una solución anhidra de naltrexona en MTHF al iluro preformado. La cantidad (volumen/peso) con relación a la naltrexona puede variar desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 6:1, tal como aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 5:1 o aproximadamente 4:1.

Luego, la mezcla obtenida se agita convenientemente en la etapa b), que contiene naltrexona, durante por lo menos una hora tal como desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 16 horas, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 horas o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 horas, para completar la conversión de naltrexona a

nalmeveno. En forma típica, se completa substancialmente en cinco horas.

Se puede realizar la reacción total [es decir, etapa a) y etapa b)] a una temperatura en el rango de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 50°C, tal como entre 20 y 25°C.

Es necesario realizar la separación de nalmeveno a partir de los subproductos de óxido de fosfino (tal como TTPO) formados durante la reacción Wittig y durante el tratamiento final, a fin de obtener nalmeveno puro. Por lo tanto, el método de la presente invención es también ventajoso ya que ha sido especialmente adaptado para:

- 1) retirar de forma eficiente y selectiva los subproductos de óxido fosforoso (TPPO y compuestos relacionados); y

- 2) permitir el aislamiento del producto directamente a partir de la mezcla de reacción y transformarlo en la forma de la sal farmacéutica deseada (es decir, HCl de nalmeveno) en una sola etapa.

Por lo tanto, no es necesario realizar una etapa separada para la formación de sal (como es frecuentemente el caso en los métodos de la técnica anterior), lo cual da como resultado la pérdida del

producto final (HCl de nalmefeno).

Además, desde un punto de vista operativo es conveniente el aislamiento del nalmefeno como la sal clorhidrato en vez de la base libre, ya que la sal clorhidrato es la forma de la sal farmacéutica deseada. Se ha encontrado también que se mejora altamente la pureza química en la forma de la sal mediante el método de la presente invención. En realidad, las impurezas permanecen selectivamente disueltas en las aguas de cristalización, permitiendo así el aislamiento del producto en una forma altamente pura.

Ya que se combinan la reacción Wittig y las etapas de la formación de sal en el método de la presente invención, el rendimiento de clorhidrato de nalmefeno es excelente.

Por lo tanto, la invención se refiere también a un método para aislar al nalmefeno obtenido en la etapa b) anterior, que comprende las etapas de:

c)(i) mezclar una solución acuosa que contiene cloruro de amonio (NH_4Cl) con la mezcla obtenida en la etapa b); o

(ii) mezclar un ácido o una solución que contiene un ácido con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(iii) mezclar una cetona con la mezcla obtenida

28

en la etapa b), o

(iv) realizar una combinación de las etapas anteriores (i), (ii) y (iii) y luego

(v) diluir opcionalmente con agua,

d) separar la fase orgánica obtenida en la etapa c);

e) lavar opcionalmente a la mezcla obtenida en d) con agua y separar la fase orgánica;

f) concentrar la fase orgánica obtenida en la etapa d) o e) bajo vacío para extraer los compuestos volátiles;

g) diluir al residuo obtenido en la etapa f) en uno o más disolventes orgánicos adecuados;

h) agregar cloruro de hidrógeno (HCl) a la mezcla obtenida en la etapa g);

i) aislar el sólido resultante;

j) opcionalmente, volver a poner en suspensión el sólido obtenido en la etapa i) en uno o más disolventes adecuados y aislar el sólido; y

k) secar opcionalmente el sólido final.

En una realización de la etapa c), se enfría convenientemente a la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) con una solución de cloruro de amonio (NH_4Cl) mientras se mantiene a temperatura por debajo de 30°C .

29

De manera general se utiliza cloruro de amonio en una cantidad equimolar con relación a la base utilizada en la etapa a).

En una realización adicional de la etapa c), la mezcla de reacción obtenida en la etapa (b) es tratada con un ácido. Dicho ácido es preferiblemente ácido acético glacial o una solución de ácido acético glacial en MTHF. En una realización, dicho ácido es ácido acético glacial. En otra modalidad, dicho ácido es ácido acético glacial en MTHF.

En una realización adicional de la etapa c), se trata la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) con una cetona. Dicha cetona es preferiblemente acetona.

En una realización adicional, se procesa la mezcla de reacción obtenida en la etapa b) realizando una combinación de etapas c) (i), c) (ii) y c) (iii).

La mezcla se puede diluir adicionalmente en forma opcional para disolver completamente a las sales (etapa c) (v)). Luego, la mezcla resultante contiene dos fases, una fase orgánica y una fase acuosa las cuales se pueden separar (etapa d). Luego, la fase orgánica separada se puede lavar opcionalmente con agua y separada (etapa e).

La fase orgánica separada (etapa d o e) que

30

contiene nalmefeno y se puede concentrar al vacío para dejar un residuo (etapa f)..

El residuo final obtenido en la etapa f) se puede disolver en un disolvente orgánico adecuado (etapa g). Un disolvente adecuado es aquel que puede mantener en solución al óxido de trifenil fosfino y a los óxidos de fosfino relacionados, lo cual permite la preparación de la sal clorhidrato de nalmefeno, así como también su precipitación. Los disolventes adecuados incluyen hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres e hidrocarburos aromáticos. Los disolventes preferidos son acetona, acetato de etilo, MTHF, 2-propanol, tolueno o diclorometano, o una combinación de los mismos. Preferiblemente, se utiliza diclorometano.

Luego, se trata a la solución orgánica con cloruro de hidrógeno (HCl) para precipitar nalmefeno como la sal clorhidrato (etapa h). Se puede agregar el ácido como un gas o como una solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico. Cuando se utiliza ácido clorhídrico, la concentración de HCl es de manera general desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 37% en agua, con mayor preferencia 37% en agua.

Se realiza la formación de la sal clorhidrato a una temperatura en el rango de aproximadamente 0 hasta

aproximadamente 40°C, preferiblemente 20-30°C, bajo agitación vigorosa.

El producto se cristaliza durante la adición del ácido. Los óxidos de fosfino podrían quedar atrapados en el producto cristalino y, por lo tanto, es conveniente mantener la suspensión bajo agitación durante por lo menos una hora, tal como aproximadamente una hora y aproximadamente cinco horas o entre aproximadamente una hora y aproximadamente 3 horas.

Luego, el sólido resultante se puede separar, por ejemplo, mediante filtración y lavado del producto (etapa i) con disolventes adecuados, tales como hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres o hidrocarburos aromáticos. Los disolventes preferidos son acetona, acetato de etilo, MTHF, 2-propanol, tolueno o diclorometano o una combinación de los mismos. Preferiblemente, se utiliza diclorometano.

Si es necesario, el producto puede ser diluido nuevamente (etapa j) en un disolvente adecuado seleccionado a partir de los disolventes enumerados anteriormente, para extraer en forma adicional a los subproductos de óxido de fosfino y, luego, el clorhidrato de nalmeveno puede ser filtrado y lavado con disolventes adecuados como se menciona

anteriormente. Un disolvente preferido para esta última etapa es diclorometano. El producto puede ser secado finalmente, por ejemplo, al vacío.

El clorhidrato de nalmeveno obtenido de acuerdo con el método de la presente invención puede ser transformado a una forma más adecuada para preparación farmacéutica, tal como el dihidrato. El clorhidrato de nalmeveno obtenido mediante el proceso Wittig descrito anteriormente, puede ser transformado en el dihidrato de clorhidrato de nalmeveno mediante recristalización a partir de la solución acuosa, tal como se describe en el Ejemplo 5.

De este modo, un aspecto adicional de la presente invención se relaciona con un método para obtener dihidrato del clorhidrato de nalmeveno, el cual puede comprender las etapas de:

(1) mezclar al clorhidrato de nalmeveno, obtenido en la etapa i, j o k tal como se describe anteriormente, y agua;

(2) calentar la mezcla para obtener una solución esencialmente homogénea;

(3) extraer en forma opcional a los compuestos volátiles a partir de la solución obtenida en la etapa (2);

(4) enfriar la solución obtenida en la etapa (2) o (3) y, luego, sembrar la solución con clorhidrato de nalmefeno; y

(5) aislar el sólido resultante.

En la presente invención, la frase "solución esencialmente homogénea" significa una mezcla líquida libre de material visible no disuelto.

La cantidad de solución acuosa, tal como agua, que se utiliza en la etapa 1) puede variar desde aproximadamente 0,9 ml hasta aproximadamente 4 ml de agua por gramo de clorhidrato de nalmefeno, tal como aproximadamente 1 ml hasta aproximadamente 2 ml de agua por gramo de clorhidrato de nalmefeno o aproximadamente 1,5 ml de agua por gramo de clorhidrato de nalmefeno.

Se puede calentar la suspensión hasta obtener una solución esencialmente homogénea. Se puede realizar el calentamiento en la etapa 2) para obtener una temperatura desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C, tal como aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 90°C o desde aproximadamente 70°C hasta aproximadamente 85°C.

Luego, se puede aplicar vacío parcial para extraer rastros de compuestos volátiles orgánicos, si están presentes, en la etapa 3).

Se puede filtrar en forma opcional a la solución obtenida en la etapa 2) o en la etapa 3) (por ejemplo, a través de un cartucho de 0,65 μ m) para extraer al material extraño antes de pasar a la etapa 4).

En la etapa 4), se puede enfriar la solución hasta una temperatura entre 40°C a 60°C, tal como entre 40°C y aproximadamente 50°C, y se siembra con clorhidrato de nalmefeno. Como el material de siembra se utiliza preferiblemente al dihidrato del clorhidrato de nalmefeno.

En la presente invención, el término "siembra" significa la adición de una pequeña cantidad de sólido cristalino para iniciar la precipitación del producto.

La cantidad de cristales de semilla agregados en la etapa 4) puede ser desde aproximadamente 1/2000 (peso/peso) de cristal semilla de clorhidrato de nalmefeno/clorhidrato de nalmefeno agregado en la etapa 1), tal como aproximadamente 1/1000 (peso/peso) de cristal semilla o 1/200 de cristal semilla de clorhidrato de nalmefeno/clorhidrato de nalmefeno agregado en la etapa 1).

El enfriamiento rápido y la agitación vigorosa evita que continúen creciendo los cristales ya formados y ayuda a obtener un producto con un rango de tamaño

angosto bien definido y tamaño de partícula relativamente pequeño. Se puede realizar el enfriamiento desde la temperatura de siembra hasta la temperatura de aislamiento durante un período de unas cuantas horas, preferiblemente en 1 hora. De este modo, la mezcla sembrada obtenida en la etapa 4) se puede someter convenientemente a un procedimiento de enfriamiento rápido, que comprende las etapas de:

(4') enfriar adicionalmente a la mezcla hasta una temperatura de aproximadamente $0-5^{\circ}\text{C}$ durante un período de aproximadamente 45 minutos o más; y

(4'') mantener la mezcla resultante a una temperatura de aproximadamente $0-5^{\circ}\text{C}$ durante aproximadamente 45 minutos o más;

Antes de separar al sólido formado de acuerdo con la etapa 5).

El sólido formado en la etapa 5) se puede separar a una temperatura en un rango de aproximadamente $0-20^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente en el rango de $0-5^{\circ}\text{C}$, para reducir la solubilidad del producto en agua y aumentar el rendimiento. Se puede separar al sólido mediante filtración y lavado con un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados para el lavado incluyen agua, mezclas de agua y disolventes orgánicos, así como

disolventes orgánicos puros. Preferiblemente, se utiliza agua y en una forma adicional se prefiere agua pre-enfriada. Cuando se utiliza disolventes orgánicos, se prefiere disolventes Clase 2 o 3, más particularmente acetona.

Se puede secar el producto de manera conveniente al vacío a una temperatura por debajo de 40°C, más preferiblemente a una temperatura en el rango de 25-35°C.

El producto obtenido será por lo menos 98% químicamente puro, tal como por lo menos 99% químicamente puro o por lo menos 99,5% químicamente puro. El término químicamente puro en este contexto tiene su significado normal en la técnica y la pureza química se puede determinar, por ejemplo, mediante cromatografía líquida de alta presión.

La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene clorhidrato de nalmeveno obtenido mediante el presente método. La composición farmacéutica puede comprender además por lo menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable y puede estar en una forma de dosificación sólida, tal como un comprimido, para administración oral.

Se conocen perfectamente en la técnica métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas sólidas. Ver, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^o Edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005). Se pueden obtener preparaciones sólidas, tales como comprimidos, mezclando a los ingredientes activos con un portador corriente, tal como un adyuvante y/o diluyente, y comprimiendo posteriormente a la mezcla en una máquina para formar comprimidos. Ejemplos no limitativos de adyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas, etc. Se puede utilizar también otros adyuvantes o aditivos adecuados tales como colorantes, aromas y conservantes, que sean compatibles con los ingredientes activos. De este modo, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente una cantidad efectiva de clorhidrato de nalmefeno y uno o más portadores aceptables en el campo farmacéutico.

El clorhidrato de nalmefeno obtenido de acuerdo con la presente invención puede ser administrado por cualquier vía adecuada, por ejemplo, oral o parenteral y puede ser presentado en cualquier forma adecuada para tal administración, por ejemplo, comprimidos, cápsulas,

polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En una forma, la composición farmacéutica comprenderá típicamente nalmeveno en una cantidad terapéuticamente efectiva. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se relaciona con la cantidad/dosis de un compuesto o composición farmacéutica que es suficiente para producir una respuesta efectiva (es decir, una respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano buscado por un investigador, veterinario, médico u otro especialista) después de la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo, entre otras cosas, de la enfermedad y gravedad de la misma, así como de la edad, peso, condición física y capacidad de respuesta del paciente a ser tratado. Además, la "cantidad terapéuticamente efectiva" puede variar si se combina al compuesto de la invención con uno o más compuestos: en tal caso, la cantidad de un compuesto administrado podría ser menor, tal como una cantidad sub-efectiva.

Preferiblemente, la cantidad de clorhidrato de nalmeveno en una composición farmacéutica, en la forma de dosificación unitaria, es desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg, tal como

aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 60 mg, por ejemplo desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 40 mg o aproximadamente 20 mg.

En particular, se contempla que se puede utilizar una composición farmacéutica de la presente invención para el tratamiento de la dependencia del alcohol. En otra forma, se puede utilizar una composición que contiene clorhidrato de nalmefeno obtenido mediante el presente método, en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la dependencia del alcohol.

En otra forma, la invención se relaciona con un método para el tratamiento de la dependencia del alcohol, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de clorhidrato de nalmefeno obtenido mediante el presente método, o una composición farmacéutica del mismo, a un paciente que lo necesita.

El término "dependencia del alcohol" es comúnmente conocido por un experto. En la cuarta edición revisada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IVTR)* (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, revisión del texto de la 4ta. Edición, American Psychiatric Publishing, 2000), el término "dependencia del alcohol" se define como la presencia de tres o más de las siete áreas del

deterioro de la vida relacionadas con el alcohol en el mismo período de 12 meses. Estos deterioros incluyen tolerancia, evidencia de un síndrome de privación cuando se interrumpe el consumo de alcohol o se disminuye el mismo, interferencia potencial con el funcionamiento social relacionado con la dedicación de un mayor tiempo a ingerir alcohol y retorno a su consumo a pesar de la evidencia de problemas físicos o psicológicos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Se suspende bromuro de metiltrifenil fosfonio (MTPPB; 25,8 kgs) en 2-metil tetrahydrofurano (MTHF, 56 litros). Manteniendo a la temperatura en el rango de 20-25°C, se carga KO-t-Bu (8,8 kgs) en porciones bajo atmósfera inerte durante una hora. La suspensión se vuelve de color amarillo y se agita adicionalmente durante dos horas. Luego, se agrega una solución anhidra de naltrexona (8,0 kgs) metiltetrahydrofurano (32 litros) durante un período de una hora a 20-25°C. Se mantiene a la suspensión bajo agitación durante unas cuantas horas para completar la reacción. Luego, se trata la mezcla con una solución de cloruro de amonio

(4,2 kgs) en agua (30,4 litros) y luego se diluye adicionalmente con agua (30,4 litros). Se separan las fases, se descarta la fase acuosa inferior y se lava la fase orgánica dos veces con agua (16 litros). Se concentra la fase orgánica hasta formar un residuo al vacío y luego se diluye con diclorometano (40 litros) para dar una solución clara. Se agrega ácido clorhídrico acuoso concentrado (HCl al 37%, 2 litros) durante una hora a 20-25°C. Se agita a la suspensión durante por lo menos tres horas a la misma temperatura y luego se filtra y lava con diclorometano (8 litros) y después con acetona (16 litros). Luego, se suspende nuevamente al sólido en diclorometano (32 litros) a 20-25°C durante unas cuantas horas y después se filtra y lava con diclorometano (16 litros), proporcionando 9,20 kgs de clorhidrato de nalmefeno que corresponde a 7,76 kgs de clorhidrato de nalmefeno (99,7% puro mediante cromatografía líquida de alta presión). Rendimiento molar 89%.

Condiciones Cromatográficas Mediante Cromatografía
Líquida de Alta Presión

Columna..... Zorbax Eclipse XDB C-18, 5 Mm, 150
x 4,6 mm o equivalente
Fase Móvil A..... Acetonitrilo/Amortiguador pH = 2,3

42

10/90

Fase Móvil B..... Acetonitrilo/Amortiguador pH = 2,3

45/55

Amortiguador.....Disolver 1,1 gramos de

octan sulfonato de sodio en 1 litro de agua.

Ajustar el pH hasta 2,3 con H₃PO₄ diluido.

Temperatura de la

columna.....35°C

Detector.....UV a 230 nm

Flujo.....1,2 ml/minuto

Volumen de inyección..10 µl

Tiempo de análisis....55 minutos

Tiempo (mins.)	Fase Movil A Acetonitrilo/ Amortiguador 10/90	Fase Movil B Acetonitrilo/ Amortiguador 45/55
0	100	0
45	0	100
47	100	0
55	100	0

Ejemplo 2

Se repite el procedimiento descrito en la Patente Estadounidense 4.751.307, a partir de 10 gramos de naltrexona y produciendo 8,5 gramos de nalmeveno. El producto separado muestra la presencia de subproductos de óxido de fosfino, por encima de 15% molar según lo

establecido mediante ^1H RMN.

Ejemplo 3

Se suspende bromuro de metiltrifenil fosfonio (MTPPB, 112,9 gramos) en 2-metil tetrahidrofurano (MTHF, 245 ml). Manteniendo la temperatura en el rango de 20-25°C, se carga KO-t-Bu (38,7 gramos) en porciones bajo una atmósfera inerte durante una hora. Se agita a la suspensión durante dos horas. Luego, se agrega una solución anhidra de naltrexona (35 gramos) en metiltetrahidrofurano (144 ml) durante una hora a 20-25°C. Se mantiene a la suspensión bajo agitación durante toda la noche. Luego, se trata la mezcla con una solución de ácido acético glacial (17,7 gramos) en metiltetrahidrofurano. Luego, se agrega agua y se ajusta el pH hasta 9-10. Se separan las fases, se descarta la fase acuosa inferior y se lava la fase orgánica dos veces con agua. Se concentra la fase orgánica hasta formar un residuo al vacío y, luego, se diluye con diclorometano (175 ml) para dar una solución clara. Se agrega ácido clorhídrico acuoso concentrado (HCl al 37%, 10,1 gramos) durante una hora a 20-25°C. Se agita a la suspensión y luego se filtra y lava con diclorometano y acetona. Se seca el producto para

obtener 38,1 gramos de clorhidrato de nalmefeno.

Ejemplo 4

Se repite el Ejemplo 3, pero la mezcla de reacción Wittig después de una completa olefinación se trata con acetona y luego con una solución acuosa de cloruro de amonio. Después de la separación de fase, lavados, destilación y dilución con diclorometano, se precipita al producto como la sal clorhidrato utilizando HCl al 37%. Se filtra el sólido y se seca para obtener 37,6 gramos de clorhidrato de nalmefeno.

Ejemplo 5 - Preparación del dihidrato del clorhidrato de nalmefeno a partir de clorhidrato de nalmefeno

Se carga en un reactor adecuado clorhidrato de nalmefeno (7,67 kgs, pureza 99,37%, prueba 93,9%) y agua (8,6 litros). Se calienta la suspensión hasta 80°C y hasta que el sustrato se disuelve completamente. Luego, se aplica vacío para extraer los disolventes orgánicos. Se filtra la solución resultante a través de un cartucho de 0,65 µm y luego se diluye con el agua (2,1 litros) que se había utilizado para enjuagar al reactor y a las tuberías. Se enfría la solución hasta 50°C y se agrega 7 gramos del material de semilla dihidrato del clorhidrato de nalmefeno. Se enfría la mezcla hasta 0-5°C durante una hora con agitación

vigorosa y luego se mantiene bajo agitación durante una hora adicional. Se filtra al sólido y se lava con acetona. Se seca al producto húmedo a 25°C al vacío para proporcionar 5,4 gramos de dihidrato de clorhidrato de nalmeveno (pureza 99,89%, KF 8,3%, rendimiento 69%).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar nalmefeno a partir de naltrexona en una reacción Wittig, en el cual se utiliza 2-metil tetrahidrofurano (MTHF) tanto en la formación de un iluro de fósforo como en la reacción subsiguiente entre dicho iluro y naltrexona.
2. El método, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
 - a) preparar un iluro de fósforo al mezclar una sal de metiltrifenil fosfonio con MTHF y una base adecuada; y
 - b) agregar una mezcla que comprende naltrexona y MTHF obtenida en la etapa a).
3. El método, de acuerdo con la reivindicación 2, en donde las etapas a) y b) se realizan simultáneamente en el mismo recipiente o las etapas a) y b) se realizan secuencialmente.
4. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la sal de metiltrifenil fosfonio se selecciona entre bromuro de metiltrifenil fosfonio (MTPPB), cloruro de metiltrifenil fosfonio o yoduro de metiltrifenil fosfonio.

47

5. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicho MTHF y dicha sal de metiltrifenil fosfonio se mezclan en una cantidad (volumen/peso) de aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 4:1, preferiblemente aproximadamente 2:1 de MTHF con relación a dicha sal de metiltrifenil fosfonio.

6. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha base agregada en la etapa a) es terc-butóxido de potasio (KO-t-Bu).

7. El método, de acuerdo con la reivindicación 6, en donde se agrega dicho KO-t-Bu en una cantidad equimolar con relación a la sal de metiltrifenil fosfonio.

8. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha mezcla obtenida en la etapa a) se agita durante por lo menos una hora, más preferiblemente dos horas, antes de la etapa b).

9. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dicha naltrexona utilizada en la etapa b) se agrega como un sólido anhidro o como una solución anhidra en MTHF.

10. El método, de acuerdo con la reivindicación 9, en

donde una cantidad de MTHF con relación a la naltrexona (volumen/peso) es de aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 6:1, tal como aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 5:1 o aproximadamente 4:1.

11. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la mezcla obtenida en la etapa b) se agita durante por lo menos una hora, tal como aproximadamente 2 hasta aproximadamente 16 horas, desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 10 horas o desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 5 horas.

12. Un método para aislar al nalmefeno obtenido en la etapa b), de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las etapas de:

c) (i) mezclar una solución acuosa que contiene cloruro de amonio (NH_4Cl) con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(ii) mezclar un ácido o una solución que contiene un ácido con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(iii) mezclar una cetona, con la mezcla obtenida en la etapa b), o

(iv) realizar una combinación de las etapas anteriores (i), (ii) y (iii) y luego

- (v) diluir opcionalmente con agua,
- d) separar la fase orgánica obtenida en la etapa c);
- e) opcionalmente lavar la fase orgánica obtenida en c) con agua y separar la fase orgánica;
- f) concentrar la fase orgánica obtenida en la etapa d) o e) bajo vacío para extraer los compuestos volátiles;
- g) diluir al residuo obtenido en la etapa f) en uno o más disolventes orgánicos adecuados;
- h) agregar cloruro de hidrógeno (HCl) a la mezcla obtenida en la etapa g);
- i) aislar el sólido resultante;
- j) opcionalmente, volver a poner en suspensión el sólido obtenido en la etapa i) en uno o más disolventes adecuados y aislar el sólido; y
- k) secar opcionalmente el sólido final.

13. El método, de acuerdo con la reivindicación 12, en donde dicho disolvente orgánico utilizado en la etapa g), i) y/o etapa j) se selecciona del grupo que comprende hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, cetonas, ésteres e hidrocarburos aromáticos o una combinación de los mismos.

14. El método, de acuerdo con una cualquiera de las

reivindicaciones 12-13, en donde dicho disolvente orgánico en la etapa g), i) y/o etapa j) se selecciona de acetona, acetato de etilo, MTHF, 2-propanol, tolueno, diclorometano o una combinación de los mismos.

15. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde dicho disolvente orgánico en la etapa g), i) y/o etapa j) es diclorometano y/o acetona.

16. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-15, en donde se agrega el cloruro de hidrógeno (HCl) en la etapa h) como un gas o como una solución acuosa concentrada.

17. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, en donde la concentración de HCl en la etapa h) es aproximadamente 30 a aproximadamente 37% en agua, con mayor preferencia 37% en agua.

18. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12-17, en donde se agrega el cloruro de hidrógeno (HCl) en la etapa h) bajo agitación vigorosa a una temperatura comprendida en el rango de aproximadamente 0 hasta aproximadamente 40°C, preferiblemente 20 a 30°C.

19. El método, de acuerdo con una cualquiera de las

51

reivindicaciones 12-18, en donde dicha mezcla obtenida en la etapa h) se agita durante aproximadamente 1 hora, tal como aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 5 horas o entre aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 3 horas.

20. El método, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el clorhidrato de nalmefeno obtenido se transforma en dihidrato del clorhidrato de nalmefeno mediante recristalización en una solución acuosa.

21. Una composición farmacéutica que contiene al clorhidrato de nalmefeno obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20.

22. La composición farmacéutica, de acuerdo con la reivindicación 21, en donde el clorhidrato de nalmefeno se encuentra en una forma de dihidrato.

23. La composición farmacéutica, de acuerdo con las reivindicaciones 21 o 22, que comprende además por lo menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

24. La composición farmacéutica, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, en una forma de dosificación sólida tal como un comprimido,

52

para administración oral.

25. La composición farmacéutica, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22-24, que comprende un clorhidrato de nalmeveno obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, en una cantidad terapéuticamente efectiva.

26. La composición farmacéutica, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22-25, que comprende el clorhidrato de nalmeveno obtenido mediante el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en una cantidad de aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg, tal como aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg o aproximadamente 20 mg.

S

RESUMEN

Método para producir clorhidrato de nalmeveno a partir de naltrexona, el cual está particularmente bien adaptado para aplicación a escala industrial y se ha encontrado que es eficiente para dar un alto rendimiento y proporcionar la sal de clorhidrato de nalmeveno de alta pureza.

54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/DK2010/050110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D489/08 ADD.		
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		
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		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 751 307 A (WHITE CARL R [US]) 14 June 1988 (1988-06-14)	1-20
A	Using Ylide prepared from [Ph3P-Me]+Br- and KOtBu to convert naltrexone to Nalmefene using Anisone as solvent:example 4 Objective to find substitute for THF as solvent in Wittig step of Nalmefene process;; column 1, line 49 - column 231 Use of THF, glyme and diglyme as solvent: examples 1-3 ----- -/--	21-26
☒ 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 18 August 2010		Date of mailing of the international search report 26/08/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Lange, Tim

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/DK2010/050110

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 535 157 A (MELTZER PETER C [US] ET AL) 13 August 1985 (1985-08-13) Conversion of Naltrexone to Nalmefene with Ylide generated from [Ph3P-Me]+Formiate and KOtBu in THF;; column 2, line 27 - line 65; claim 1	1-20
A	EP 0 039 066 A2 (DU PONT [US]) 4 November 1981 (1981-11-04) Conversion of Naltrexone to Nalmefene with Ylide generated from [Ph3P-Me]+Br- and NaH in DMSO;; page 6; sequences A -> B page 12; example 1	1
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 LNKD-DOI:10.1021/JM00237A008, vol. 18, no. 3, 1 January 1975 (1975-01-01), pages 259-262, XP002500023 ISSN: 0022-2623 Conversion of Naltrexone to Nalmefene with Ylide generated from [Ph3P-Me]+Br- and NaH in DMSO: ; page 260; example IIb	1,21
Y	DAVID F. AYCOCK: "Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions" ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, vol. 11, no. 1, 6 December 2006 (2006-12-06), pages 156-159, XP002596963 DOI: 10.1021/op060155c the whole document	1-20
X	EP 0 352 025 A2 (BAKER CUMMINS PHARMA [US]) 24 January 1990 (1990-01-24) page 3 - page 4; examples 1-5	21,23,25

56

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/DK2010/050110

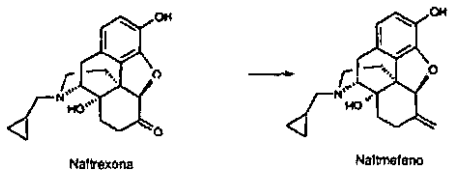
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4751307	A	14-06-1988	NONE	
US 4535157	A	13-08-1985	EP 0140367 A2	08-05-1985
			JP 1747861 C	25-03-1993
			JP 4032831 B	01-06-1992
			JP 60112792 A	19-06-1985
EP 0039066	A2	04-11-1981	CA 1150251 A1	19-07-1983
			DK 186981 A	29-10-1981
			JP 56167687 A	23-12-1981
			US 4322426 A	30-03-1982
EP 0352025	A2	24-01-1990	AU 3827889 A	25-01-1990
			JP 2069413 A	08-03-1990
			US 4880813 A	14-11-1989

SOBRE CON ARTE

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País PA200900650 25/05/2009 DK		(51) Int Cl: C07D 489/008 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S (72) Inventor(es) CARLA DE FAVERI Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 25/12/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 21/05/2010 No. de solicitud PCT/DK2010/050110		(87) Publicación internacional Fecha: 02/12/2010 N° publicación: WO 2010/136039	
(54) Título: PREPARACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO A PARTIR DE NALTREXONA			

Resumen:

Método para producir clorhidrato de nalmeveno a partir de naltrexona, el cual está particularmente bien adaptado para aplicación a escala industrial y se ha encontrado que es eficiente para dar un alto rendimiento y proporcionar la sal de clorhidrato de nalmeveno de alta pureza.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

60
84

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114146

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

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	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162008- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

COLO:03003-841-116-8

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

, Noviembre 23 de 2011 - 16:30:26

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

61



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 103528

Bogotá D.C., Octubre 21 de 2011 - 17:08:03

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	431629962	21/10/2011	39.126.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1621 TASA ANUAL C.RECARGO A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE P	401.000.00	401.000.00
				\$401.000.00

SON: **CUATROCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162008- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 12:09:29	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 63
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 64

COLO: 03003-841-116-8

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

, Octubre 21 de 2011 - 17:08:11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

62/61

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 112919
		Bogotá D.C., Noviembre 21 de 2011 - 07:19:51

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	186849692	18/11/2011	29.317.000.00

*** 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. 11-162008- -00000-0000
Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Colo: 03003 -841-116-8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

63
62

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114089

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

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	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162008- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

00103003-841-116-8

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) 5870900 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 23 de 2011 - 16:30:25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

64
63



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 114090

Bogotá D.C., Noviembre 23 de 2011 - 16:30:18

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	186849714	23/11/2011	30.947.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-162008- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 12:09:29	Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 63

Fecha: 2011-11-25 12:09:29	Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 64

COLO: 030003-841-116-8

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

, Noviembre 23 de 2011 - 16:30:25



No. 11-162008- -00000-0000

Fecha: 2011-11-25 12:09:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 63

Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

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

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

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

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

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

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

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