



No. 13-111250- -00000-0000

Fecha: 2013-05-03 11:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO METODO PARA LA ELABORACION DE NALTREXONA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY, DINAMARCA

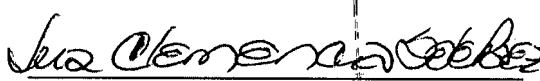
74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-111250- -00000-0000 Fecha: 2013-05-03 11:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 48	ivo de radicación
---	---	-------------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/DK2011/000128	Fecha 2011/11/04
Publicación Internacional No.		WO 2012/059103 A1	Fecha 2012/05/10
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE NALTREXONA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
C07D 489/008, C07D 489/012			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
H. LUNDBECK A/S			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		9, Ottilavej, DK-2500, Valby	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Valby	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Dinamarca	Dinamarca
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. DE FAVERI		Carla	Italiano
2. HUBER		Florian Anton Martin	Austriaco
3. STIVANELLO		Mariano	Italiano
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Italia		Farra di Soligo	Via dei Colli, 28, I-31010 Farra di Soligo,
2. Italia		Dolo	Via G.B. Velutti 34, I-30031 Dolo,
3. Italia		Schio	Via Marostica, 20, I-36015 Schio,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
De Páez		Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
DINAMARCA DINAMARCA		DK DK	PA 2010 01007 PA 2011 00396	2010/11/05 2011/05/25
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. <u>13-0039934</u> No. <u>13-0039927</u>	Fecha: <u>2013/04/29</u> Fecha: <u>2013/04/29</u>	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>			
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 		
C.C 35.456.344 de Usaquen		Tarjeta Profesional 23.555		

17	ANEXOS
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 23 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 15 3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios: 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de H. LUNDBECK A/S 10. ☒ Dos (2) documentos que legalmente prueban la cesión de los inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 5 reivindicaciones adicionales a 10 por \$150.000.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 May 2012 (10.05.2012)

(10) International Publication Number
WO 2012/059103 A1

- (25) International Patent Classification:
C07D 489/12 (2006.01) C07D 489/08 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/DK2011/000128

(22) International Filing Date:
4 November 2011 (04.11.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/410,405 5 November 2010 (05.11.2010) US
PA 2010 01007 5 November 2010 (05.11.2010) DK
PA 2011 00396 25 May 2011 (25.05.2011) DK
61/489,701 25 May 2011 (25.05.2011) 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 (IT). HUBER, Florian, Anton, Martin [AT/IT]; Via G.B. Vellutti 34, I-30031 Dolo (IT). STIVANELLO, Mariano [IT/IT]; Via Marostica, 20, I-36015 Schio (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, QA, RO, RS, RU, RW, 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, RW, 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, RS, 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))

WO 2012/059103 A1

(54) Title: METHOD FOR THE MANUFACTURING OF NALTREXONE

(57) Abstract: The present invention relates to an improved process for producing naltrexone [17- (cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,14-dihydroxy-morphinan-6-one] from noroxymorphone [4,5- α -epoxy-3,14-dihydroxy-morphinan-6-one] by alkylation with a cyclopropylmethyl halide.

MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE NALTREXONA

Campo de la invención

La presente invención hace referencia a un proceso mejorado para la producción de [17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] naltrexona a partir de [4,5- α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] noroximorfona mediante alquilación con un ciclopropilmetil haluro.

Antecedentes de la invención

10 El nalmafeno es un antagonista de los receptores opioides conocido que puede inhibir los efectos farmacológicos de tanto los agonistas opioides administrados y los agonistas endógenos que derivan del sistema opioide. La utilidad clínica de nalmafeno como antagonista proviene de su capacidad de rápidamente (y selectivamente) revertir los efectos de estos agonistas opioides, incluyendo las depresiones frecuentemente observadas en el sistema nervioso central y el sistema respiratorio.

El nalmafeno se ha desarrollado principalmente como una sal clorhidrato para usar en el tratamiento de la dependencia del alcohol, en donde ha mostrado buenos efectos en dosis de 10 a 40 mg ingeridas cuando el paciente siente ganas
20 de consumir alcohol (Karhuvaara et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), Vol. 31 N.º 7. Páginas 1179–1187). Además, el nalmafeno ha sido investigado también para el tratamiento de otras adicciones tales como la adicción al juego patológico y la adicción a las compras. Al probar el fármaco en estos programas de desarrollo, se ha utilizado nalmafeno, por ejemplo, en la forma de una solución parenteral (Revex™).

224.278

/K.

El nalmafeno es un derivado del opiato bastante similar en estructura al antagonista del opiato naltrexona. Las ventajas del nalmafeno en comparación con la naltrexona incluyen una vida media más larga, biodisponibilidad oral superior y no presenta toxicidad en el hígado.

El nalmafeno puede producirse a partir de la naltrexona mediante la reacción de Wittig. Los métodos para la preparación de nalmafeno a partir de naltrexona han sido descriptos por Hanh et al., (*J. Med. Chem.*, 18, 259–262(1975), Mallinckrodt (US 4,751,307), Meltzner et al., (Patente de los EE. UU. N.º 4,535,157) y por H. Lundbeck (WO 2010/136039). Al utilizar los métodos
10 anteriormente descritos, se obtiene la base libre de nalmafeno, que posteriormente puede convertirse en sal clorhidrato mediante el uso de métodos convencionales.

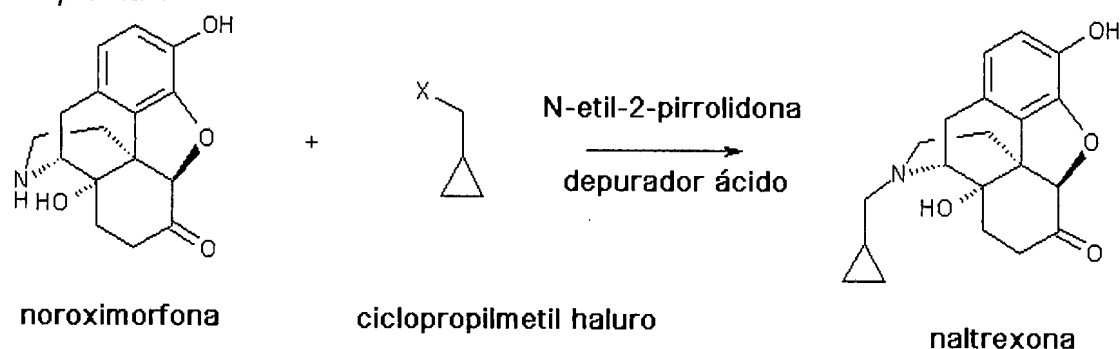
Se puede producir naltrexona a partir de noroximorfona mediante diferentes métodos de alquilación directos e indirectos. Un método es mediante la alquilación directa de noroximorfona con ciclopropilmetilbromuro. Este proceso se ha divulgado en términos generales por Rice en WO 91/05768. Sanofi–Avensis (WO 2008/034973) describe un proceso para obtener naltrexona en un rendimiento de 88.6% haciendo reaccionar noroximorfona clorhidrato con
ciclopropilmetilbromuro en dimetilacetamida en presencia de hidrógeno–carbonato de sodio. Cilag (WO 2008/138605) describe la N–alquilación de noroximorfona con ciclopropilmetilbromuro en N–metil–pirrolidona en presencia de hidrógeno–carbonato de sodio. Mallinckrodt (WO 2010/039209) describe la N–alquilación de noroximorfona con ciclopropilmetilbromuro en presencia de un solvente prótico. Ejemplos específicos en WO 2010/039209 describen la adición de agua, isopropanol o etanol como el solvente prótico.
20

Existe una necesidad dentro del campo de mejorar el método de producción de naltrexona altamente pura y/o de encontrar procesos alternativos para producir naltrexona. En particular, existe una necesidad de un método que sea fácilmente aplicable a escala industrial.

Síntesis de la invención

La presente invención hace referencia a un proceso mejorado para la producción de [17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] naltrexona a partir de [4,5- α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] noroximorfona mediante alquilación de noroximorfona con un ciclopropilmetil haluro en N-etil-2-pirrolidona según se muestra en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1



X se selecciona a partir de Br, Cl y I

En una realización, la naltrexona obtenida a partir del proceso de la invención se procesa aún más, por ejemplo, mediante la reacción de Wittig para nalmafeno.

En una realización, la invención hace referencia a un proceso para la elaboración de nalmafeno que comprende los pasos de, i) elaboración de

naltrexona mediante un proceso de la invención, ii) procesamiento adicional de la naltrexona obtenida a partir de i) para nalmafeno opcionalmente mediante la reacción de Wittig.

En una realización, la invención hace referencia a la naltrexona directamente obtenida mediante un proceso de la invención.

En una realización, la invención hace referencia al nalmafeno obtenido a partir de naltrexona, en donde dicha naltrexona se obtiene directamente mediante el proceso de la invención.

10 En una realización, la invención hace referencia a una composición farmacéutica que comprende el nalmafeno obtenido a partir de naltrexona, en donde dicha naltrexona se obtiene directamente mediante el proceso de la invención.

Definiciones

En toda la descripción, los términos “naltrexona” y “nalmafeno” tienen por objeto incluir cualquier forma de los compuestos, tales como la base libre y las sales farmacéuticamente aceptables. La base libre y las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formas anhidras y las formas solvatadas tales como los hidratos. Las formas anhidras y los solvatos incluyen formas amorfas y cristalinas.

20 En una realización en particular, la naltrexona está en la forma de base libre. En una realización en particular, el nalmafeno está en la forma de clorhidrato.

En el presente contexto, ejemplos de “ciclopropilmetil haluros” incluyen ciclopropilmetil bromuro, ciclopropilmetil cloruro, ciclopropilmetil yoduro. En una realización en particular, el término “ciclopropilmetil haluro” hace referencia al ciclopropilmetil bromuro.

En el presente contexto, un "solvente no prótico" hace referencia a cualquier solvente no prótico. Ejemplos no limitantes de solventes no próticos incluyen hidrocarburos, cetonas, ésteres y éteres. En una realización en particular, el término "solvente no prótico" hace referencia a tolueno.

En el presente contexto, un "depurador ácido" hace referencia a un compuesto seleccionado a partir de bases orgánicas e inorgánicas y a las combinaciones de la presente. Ejemplos incluyen sales de borato, sales de fosfato, sales de bicarbonato (tales como KHCO_3 , NaHCO_3 , LiHCO_3 y similares), sales carbonato (tales como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Li_2CO_3 y similares), bases orgánicas (tales como piridina, trietilamina, tripropilamina, tributilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina), y mezclas de cualquiera de los antemencionados. En una realización en particular, el término "depurador ácido" hace referencia a KHCO_3 . En una realización en particular, el término "depurador ácido" hace referencia a N,N-diisopropiletilamina.

En el presente contexto, el término "químicamente puro" tiene su significado normal dentro de la técnica. Por consiguiente, un compuesto obtenido que es al menos 98% químicamente puro comprende al menos 2% de impurezas químicas. La pureza química puede determinarse p. ej. mediante HPLC. En el presente contexto la pureza química se determina mediante % de área de HPLC.

20

Descripción detallada de la invención

Los inventores han descubierto un proceso mejorado para la producción de [17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] naltrexona a partir de [4,5- α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] noroximorfona mediante alquilación con un ciclopropilmetil haluro en N-etil-2-pirrolidona. Los inventores han descubierto que cuando se lleva a cabo la alquilación en N-etil-2-pirrolidona

la cinética de la reacción pueden controlarse con eficacia y se obtiene naltrexona como un compuesto químicamente puro en un alto rendimiento.

En resumen, se mezcla noroximorfona con ciclopropilmetil haluro en N-etil-2-pirrolidona. En una realización preferida, la reacción se lleva a cabo en presencia de un depurador ácido. La mezcla se calienta a una temperatura en el rango de 30 a 100°C, preferentemente en el rango de 50–70°C, tal como en el rango de 50–60°C. El tiempo de reacción se ajusta para tener una razonablemente alta conversión. Opcionalmente, se agrega más ciclopropilmetil haluro a la mezcla y opcionalmente, la mezcla se calienta aún más para incrementar la conversión.

La naltrexona formada se aísla mediante un método que comprende los siguientes pasos

- a) mezclar la mezcla de reacción con un ácido
- b) concentrar la mezcla de reacción
- (c) mezclar la mezcla resultante con agua
- d) mezclar de manera opcional la mezcla de reacción con un ácido
- e) tratar opcionalmente la mezcla con carbón
- f) mezclar la mezcla resultante con una base
- g) aislar el sólido resultante.
- 20 h) suspender opcionalmente el sólido en agua, mezclarlo con ácido con la posterior mezcla con una base y luego aislar el sólido resultante.
- i) secar el sólido.

En una realización, antes de la reacción con ciclopropilmetil haluro; se mezcla noroximorfona con N-etil-2-pirrolidona y un solvente no prótico con lo cual la mezcla de noroximorfona, N-etil-2-pirrolidona y solvente no prótico se concentra por ejemplo mediante destilación al vacío.

El proceso de la invención produce consistentemente naltrexona pura. La impureza principal que resulta de la alquilación del grupo hidroxilo en el resto fenólico se controla con el proceso de la invención. El nivel de la impureza 3-ciclopropilmetilnaltrexona en la naltrexona aislada está por debajo de aproximadamente 0,5% (de área) según se mide mediante HPLC. El proceso de la invención también permite una eliminación eficaz de la noroximorfona potencialmente sin reacción en la naltrexona aislada.

10 La naltrexona preparada conforme con el método descrito en la presente invención puede de este modo usarse directamente en la preparación de nalmafeno, p. ej., mediante reacción de Wittig. También se prevé en la presente invención que dicho nalmafeno obtenido puede transformarse en una sal farmacéuticamente aceptable adecuada tal como sal clorhidrato. En una realización en particular, el nalmafeno clorhidrato se obtiene en forma de dihidrato.

La presente invención también hace referencia a una composición farmacéutica que comprende el nalmafeno obtenido a partir de la naltrexona obtenida mediante el proceso de la invención. La composición farmacéutica puede además comprender al menos un excipiente, un portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable y puede estar en una forma de dosificación sólida, 20 tal como comprimido, para la administración oral.

Los métodos para la preparación de las preparaciones farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la técnica. Ver, p. ej., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21^{ra} edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005). Las preparaciones sólidas, tales como los comprimidos, pueden prepararse mezclando los ingredientes activos con un portador común, tal como un adyuvante y/o diluyente, y comprimiendo posteriormente la mezcla en una

máquina para formación de comprimidos. Ejemplos no limitantes de adyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Cualquier otro adyuvante o aditivo apropiado, tal como colorantes, aromatizantes y conservantes, puede utilizarse siempre que sea compatible con los ingredientes activos. Las composiciones farmacéuticas de la invención de este modo por lo general comprenden una cantidad eficaz de nalmafeno clorhidrato y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

El nalmafeno clorhidrato obtenido conforme con la presente invención puede administrarse de cualquier manera adecuada, p. ej., de manera oral o
10 parenteral, y puede presentarse en cualquier forma adecuada para dicha administración, p. ej., en la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En una realización, la composición farmacéutica comprenderá nalmafeno en una cantidad terapéuticamente eficaz. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" 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 ser humano investigado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico) después de la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de, *inter alia*,
20 la enfermedad y su severidad, y de la edad, el peso, la condición física y la respuesta del paciente a ser tratado. Además, la "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar si el compuesto de la invención se combina con uno o más compuestos: En tal caso la cantidad de un compuesto dado puede ser inferior, tal como una cantidad subeficaz.

Preferentemente, la cantidad de nalmafeno clorhidrato en una composición farmacéutica en la forma de dosificación unitaria es una cantidad desde

aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, tal como desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, p. ej. desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg.

En una realización, el nalmafeno clorhidrato obtenido conforme con la presente invención constituye un ingrediente activo en los comprimidos, en donde dichos comprimidos además comprenden lactosa anhidra, crospovidna, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y Opadry OY-S-28849.

En una realización ejemplar, el nalmafeno clorhidrato obtenido conforme con la presente invención constituye un ingrediente activo en los comprimidos con la composición de la Tabla 1.

Tabla 1: composición del comprimido de nalmafeno, realización ejemplar

Contenido	Cantidad
Dihidrato de nalmafeno HCl	21,9 mg (~20 mg Nalmafeno HCl)
Lactosa anhidra	60,7 mg
Crospovidona	4,5 mg
Celulosa microcristalina	61,4 mg
Estearato de magnesio	1,5 mg
Núcleo total	150 mg
Opadry OY-S-28849 blanco, formado por: Hipromelosa (5 mPa.S) Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171)	4,5 mg
Agua, purificada	Cantidad suficiente
Película recubierta total	154,5 mg
Estearato de magnesio	Cantidad suficiente

En particular, se prevé que una composición farmacéutica de la presente invención puede utilizarse para la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia al alcohol. En una realización, se puede utilizar una composición

que comprende el nalmafeno HCl obtenido por el presente método para la elaboración de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia al alcohol.

En otra realización, la invención hace referencia a un método para tratar la dependencia al alcohol que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del nalmafeno HCl obtenido por el presente método, o una composición farmacéutica del mismo, a un paciente que lo necesita.

El término "dependencia al alcohol" es un término comúnmente conocido para un experto en la técnica. En la edición 4ª revisada de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IVTR) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición, revisión de texto, American Psychiatric Publishing, 2000), el término "dependencia al 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 abstinencia donde se discontinúa la ingesta de alcohol o se disminuye su ingesta, la interferencia potencial con el funcionamiento de la vida asociada con pasar una gran cantidad de tiempo consumiendo alcohol, y volver a consumirlo a pesar de la evidencia de problemas físicos o psicológicos.

20 Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, las solicitudes de patente y las patentes que se citan en la presente se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad y en la misma medida en que se haría si se indicara individual y específicamente que cada referencia está incorporada a modo de referencia y si se establecieran en la presente en su totalidad (hasta la máxima extensión permitida por ley), independientemente de cualquier

incorporación provista por separado de documentos particulares realizada en cualquier parte en la presente.

El uso de los términos “un”, “una” y “el/la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención se deben interpretar como que cubren la forma singular y plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o a menos que se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, la frase “el compuesto” tiene que entenderse como que hace referencia a diferentes “compuestos” de la invención o un aspecto descrito en particular, a menos que se indique lo contrario.

10 La descripción en la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención con términos tales como “que comprende”, “que tiene,” “que incluye,” o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos pretende proveer apoyo para un aspecto similar o aspecto de la invención que “está formado por”, “está formado esencialmente por”, o “comprende sustancialmente” ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique lo contrario o que se contradiga claramente por contexto (p. ej., una composición descrita en la presente que comprende un elemento en particular debería comprenderse como que también describe una composición formada por ese elemento, a menos que se indique lo contrario o que se contradiga claramente por contexto).

20 Debería entenderse que los diferentes aspectos, realizaciones, implementaciones y características de la invención mencionados en la presente pueden reivindicarse de manera separada o en cualquier combinación.

Realizaciones de acuerdo con la invención

A continuación, se divulgan las realizaciones de la invención. La primera realización se denota E1, la segunda realización se denota E2 y así sucesivamente.

- E1. Un proceso para la elaboración de naltrexona, que comprende hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil haluro en presencia de N-etil-2-pirrolidona.
- 10 E2. El proceso conforme con la realización 1, en donde la reacción tiene lugar en presencia de un depurador ácido.
- E3. El proceso conforme con la realización 2, en donde el depurador ácido es una base orgánica o inorgánica o una mezcla de las mismas.
- E4. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 2-3, en donde el depurador ácido es N,N-diisopropiletilamina.
- E5. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 2-3, en donde el depurador ácido es bicarbonato de potasio.
- 20 E6. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1-5, en donde el ciclopropilmetil haluro es ciclopropilmetil bromuro.
- E7. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1-6, en donde la reacción tiene lugar en presencia de un solvente no prótico.

- E8. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–7, en donde, antes de la reacción con ciclopropilmetil haluro; se mezcla noroximorфона con N–etil–2–pirrolidona y un solvente no prótico con la cual la mezcla de noroximorфона, N–etil–2–pirrolidinona y el solvente no prótico está concentrada.
- 10 E9. El proceso conforme con la realización 8, en donde dicha mezcla de noroximorфона, N–etil–2–pirrolidinona y el solvente no prótico se concentra mediante destilación al vacío.
- E10. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 7–9, en donde el solvente no prótico es tolueno.
- E11. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–10, en donde se utiliza N–etil–2–pirrolidona en una relación peso por peso de 0.5:1 a 10:1 con respecto a noroximorфона.
- 20 E12. El proceso conforme con la realización 11, en donde se utiliza N–etil–2–pirrolidona en una relación peso por peso de 1:1 a 5:1 con respecto a noroximorфона.
- E13. El proceso conforme con la realización 12, en donde se utiliza N–etil–2–pirrolidona en una relación peso por peso de aproximadamente 3:1 con respecto a noroximorфона.

- E14. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–13, en donde la relación molar entre noroximorfona y el depurador ácido es desde aproximadamente 1:0,5 hasta aproximadamente 1:2.
- E15. El proceso conforme con la realización 14, en donde la relación molar entre noroximorfona y el depurador ácido es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:2.
- 10 E16. El proceso conforme con la realización 15, en donde la relación molar entre noroximorfona y el depurador ácido es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1,5.
- E17. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1-16, en donde la relación molar entre noroximorfona y ciclopropilmetil haluro es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:2.
- E18. El proceso conforme con la realización 17, en donde la relación molar entre noroximorfona y ciclopropilmetil haluro es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1,5.
- 20 E19. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–18, en donde la temperatura de reacción se encuentra dentro del rango de aproximadamente 30–100°C.
- E20. El proceso conforme con la realización 19, en donde la temperatura de reacción se encuentra dentro del rango de aproximadamente 50–70°C,

como por ejemplo en el rango de 50–55°C o 55–60°C o 60–65°C o 65–70°C.

- E21. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 19-20, en donde la temperatura de reacción se encuentra dentro del rango de aproximadamente 50-60°C.
- 10 E22. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–21, en donde la reacción se lleva a cabo durante al menos 8 horas; como por ejemplo dentro del rango de 8–48 horas, tal como 8–12 horas, 12–16 horas, 16–20 horas, 20–24 horas, 24–28 horas, 28–32 horas, 32–36 horas, 36–40 horas, 40–44 horas o 44–48 horas.
- E23. El proceso conforme con la realización 22, en donde la reacción se lleva a cabo durante un rango de aproximadamente 12–24 horas.
- E24. El proceso conforme con la realización 23, en donde la reacción se lleva a cabo durante un rango de aproximadamente 16-20 horas.
- 20 E25. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–24, en donde la naltrexona formada se aísla mediante un método que comprende los siguientes pasos
- a) mezclar la mezcla de reacción con un ácido
 - b) concentrar la mezcla de reacción
 - c) mezclar la mezcla resultante con agua
 - d) mezclar de manera opcional la mezcla de reacción con un ácido

- e) tratar opcionalmente la mezcla con carbón
- f) mezclar la mezcla resultante con una base
- g) aislar el sólido resultante.
- h) suspender opcionalmente el sólido en agua, mezclarlo con ácido con la posterior mezcla con una base y luego aislar el sólido resultante.
- i) secar el sólido.

10

E26. El proceso conforme con la realización 25 en donde el ácido de los pasos a), d) y h) es ácido clorhídrico.

E27. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 25–26, en donde la base de los pasos f) y h) es hidróxido de amonio.

E28. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–27, en donde la formación de 3–ciclopropilmetil–naltrexona es de menos de aproximadamente el 0,5% (por área).

20

E29. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–28, en donde se utiliza noroximorfona como material de partida en forma de su base libre o su sal clorhidrato.

E30. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–29, en donde se obtiene naltrexona como base libre.

E31. El proceso conforme con la realización 30, en donde la base libre de naltrexona se obtiene como un hidrato.

- E32. El proceso conforme con la realización 31, en donde el hidrato de base libre de naltrexona es un monohidrato.
- E33. El proceso conforme con la realización 32, en donde el monohidrato de base libre de naltrexona se obtiene en forma cristalina.
- 10 E34. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–33, en donde la naltrexona obtenida del proceso se procesa en forma adicional para proporcionar nalmafeno.
- E35. El proceso conforme con la realización 34, en donde la naltrexona obtenida del proceso se procesa en forma adicional mediante la reacción de Wittig para proporcionar nalmafeno.
- E36. Un proceso para la fabricación de nalmafeno que comprende los siguientes pasos
- 20 i) fabricar naltrexona mediante un proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1–33
- ii) procesar la naltrexona de manera adicional a partir de i) para nalmafeno opcionalmente mediante la reacción de Wittig.
- E37. El proceso conforme con la realización 36 que comprende los siguientes pasos posteriores
- iii) precipitar nalmafeno como una sal farmacéuticamente aceptable
- iv) purificar opcionalmente la sal de nalmafeno obtenida.

E38. El proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 34-37, en donde se obtiene nalmafeno como clorhidrato.

E39. El proceso conforme con la realización 38, en donde se obtiene el nalmafeno clorhidrato como dihidrato.

E40. El proceso conforme con la realización 39, en donde se obtiene el nalmafeno clorhidrato como dihidrato en forma cristalina.

10

E41. Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica, en donde la composición farmacéutica comprende nalmafeno obtenido a partir del proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 34-40.

E42. Naltrexona obtenida directamente del proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 1-33.

E43. Nalmafeno obtenido directamente del proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 34-40.

20

E44. Una composición farmacéutica que comprende nalmafeno obtenido directamente del proceso conforme con cualquiera de las realizaciones 34-40.

Ejemplos

La invención ahora se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Condiciones cromatográficas de HPLC

Columna:.....Zorbax Eclipse XDB, 150 × 4,6 mm, 5 μm o
equivalente

Fase móvil A:tampón

Fase móvil B:acetonitrilo

10 Tampón:.....1,1 g de octanosulfato de sodio disuelto en 1 L de
agua, pH ajustado a 2,3 con H₃PO₄.

Temperatura de columna:35°C

Detector:UV a 230 nm

Flujo:1,2 ml/min

Volumen de inyección:20 μl

Tiempo de análisis:45 minutos

Tabla 2: gradiente de HPLC

Tiempo	Fase móvil A	Fase móvil B
0	90	10
45	55	45

20 Ejemplo 1:

Se concentró una mezcla de noroximorfona (52,7 g), N-etil-2-pirrolidona (100 ml) y tolueno (100 ml) bajo vacío a 80°C. La mezcla se diluyó con tolueno (100 ml) y se concentró nuevamente. La suspensión se diluyó con N-etil-2-pirrolidona (50

ml). Se agregó bicarbonato de potasio (24,4 g) y ciclopropilmetil bromuro (29,3 g) y la mezcla se calentó hasta 55°C durante 23 horas. Se verificó la composición de la mezcla de reacción por HPLC (% por área): naltrexona 97,3%, noroximorfona 1,4%, 3-ciclopropilmetilnaltrexona 0,4%.

Ejemplo 2:

Se concentraron noroximorfona (51,5 g) en N-etil-2-pirrolidona (168 ml) y tolueno (100 ml) bajo vacío a 80–85°C. Se agregó tolueno (200 ml) y se repitió la destilación al vacío. Se agregó bicarbonato de potasio (24,4 g) y ciclopropilmetil bromuro (29,3 g) y la mezcla se calentó hasta 60°C y se mantuvo a esa temperatura durante 22 horas. Se cargó ciclopropilmetil bromuro adicional (2,3 g) y se agitó a 60°C durante cinco horas más. Se verificó la composición de la mezcla de reacción por HPLC: noroximorfona 1,5%, naltrexona 97,4% y 3-ciclopropilmetil naltrexona 0,3%. La mezcla de reacción se trató con HCl al 10% (88,9 g) y se concentró bajo vacío. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (1580 g). Se agregó hidróxido de amonio al 4% en agua durante 3 horas y se obtuvo de ese modo una suspensión (pH 9,3). La suspensión se agitó y luego se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío a 60°C y se obtuvieron 55,9 g de naltrexona. Análisis de HPLC (% por área): naltrexona 99,0%, noroximorfona 0,1%, 3-ciclopropilmetil naltrexona 0,3%.

Ejemplo 3:

Una mezcla de noroximorfona (52,7 g), bicarbonato de potasio (24,4 g) y ciclopropilmetil bromuro (30,5 g) en N-etil-2-pirrolidona (150 ml) se calentó a 60°C durante 17 horas. Se verificó la composición de la mezcla de reacción por

HPLC (% de área): naltrexona 95,7%, noroximorfona 2,9%, 3-ciclopropilmetilnaltrexona 0,3%.

Ejemplo 4:

Se concentraron noroximorfona (52,7 g) en N-etil-2-pirrolidona (100 ml) y tolueno (100 ml) bajo vacío. Se agregó tolueno (100 ml) y se repitió la destilación al vacío dos veces más. La mezcla se diluyó con N-etil-2-pirrolidona. Se agregaron ciclopropilmetil bromuro (30,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (29,2 g) y la mezcla se calentó hasta 60°C y se mantuvo a esa temperatura durante 17 horas. Se verificó la composición de la mezcla de reacción por HPLC (% por área): naltrexona 10 95,0%, noroximorfona 3,3%, 3-ciclopropilmetil naltrexona 0,3%.

Ejemplo 5:

Se calentó una mezcla de noroximorfona (60 Kg, 0,209 Kmol), N-etil-2-pirrolidinona (180 kg), ciclopropilmetil bromuro (36,6 kg) y N,N-diisopropiletilamina (35,1 kg) a 52–57°C durante 20 horas y 10 minutos. La mezcla luego se diluyó con una solución preparada mediante la mezcla de ácido clorhídrico al 37% (29 kg) y agua (79 kg). Los compuestos con baja temperatura de ebullición se removieron mediante destilación bajo vacío manteniendo la temperatura por debajo de 70°C. Después de enfriar a 25–30°C, la mezcla se diluyó en forma 20 adicional con agua (1910 kg). Luego se agregó hidróxido de amonio al 4% (199 kg) durante tres horas hasta un pH=9–10 para precipitar el producto. El sólido se filtró, se lavó con agua (2x 120 kg) y se secó bajo vacío a 60°C, y se obtuvieron 68,5 kg de naltrexona (rendimiento molar del 93,2%). Análisis de HPLC (% por área): naltrexona 99,1%, noroximorfona 0,11%, 3-ciclopropilmetilnaltrexona 0,41%.

Ejemplo 6:

Se calentó una mezcla de noroximorfona (60 Kg, 0,209 Kmol), N-etil-2-pirrolidinona (180 kg), ciclopropilmetil bromuro (36,6 kg) y N,N-diisopropiletilamina (35,1 kg) a 52–57°C durante 18 horas y 30 minutos. La mezcla luego se diluyó con una solución preparada mediante la mezcla de ácido clorhídrico al 37% (29 kg) y agua (79 kg). Los compuestos con baja temperatura de ebullición se removieron mediante destilación bajo vacío manteniendo la temperatura por debajo de 70°C. Después de enfriar a 25–30°C, la mezcla se diluyó en forma adicional con agua (1910 kg). Luego se agregó hidróxido de amonio al 4% (199 kg) durante tres horas hasta un pH=9–10 para precipitar el producto. El sólido se filtró, se lavó con agua (2x 120 kg) y se secó bajo vacío a 60°C, y se obtuvieron 69 kg de naltrexona (rendimiento molar del 89,7%). Análisis de HPLC (% por área): naltrexona 99,1%, noroximorfona 0,09%, 3-ciclopropilmetilnaltrexona 0,41%.

Ejemplo 7:

Se calentó una mezcla de noroximorfona (62 Kg), N-etil-2-pirrolidinona (186 kg), ciclopropilmetil bromuro (37,8 kg) y N,N-diisopropiletilamina (36,2 kg) a 52–57°C durante 24 horas y 45 minutos. La mezcla luego se diluyó con una solución preparada mediante la mezcla de ácido clorhídrico al 37% (30 kg) y agua (82 kg). Los compuestos con baja temperatura de ebullición se removieron mediante destilación bajo vacío manteniendo la temperatura por debajo de 70°C. Después de enfriar a 25–30°C, la mezcla se diluyó en forma adicional con agua (1975 kg). Luego se agregó hidróxido de amonio al 4% (206 kg) durante tres horas hasta un pH=9–10 para precipitar el producto. El sólido se filtró, se lavó con agua (2x 124 kg) y se secó bajo vacío a 60°C, y se obtuvieron 71,3 kg de naltrexona

(rendimiento molar del 89,6%). Análisis de HPLC (% por área): naltrexona 99,45%, noroximorfona 0,16%, 3–ciclopropilmetilnaltrexona 0,28%.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la elaboración de naltrexona, que comprende hacer reaccionar noroximorfona con ciclopropilmetil haluro en presencia de N-etil-2-pirrolidona.
2. El proceso conforme con la reivindicación 1, en donde la reacción tiene lugar en presencia de un depurador ácido.
- 10 3. El proceso conforme con la reivindicación 2, en donde el depurador ácido es una base orgánica o inorgánica o una mezcla de las mismas.
4. El proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ciclopropilmetil haluro es ciclopropilmetil bromuro.
5. El proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde, antes de la reacción con ciclopropilmetil haluro, se mezcla noroximorfona con N-etil-2-pirrolidona y un solvente no prótico con lo cual la mezcla de noroximorfona, N-etil-2-pirrolidinona y el solvente no prótico está
20 concentrada.
6. El proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde se utiliza N-etil-2-pirrolidona en una relación peso por peso de 0,5:1 a 10:1 con respecto a noroximorfona.

7. El proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la relación molar entre noroximorfona y el depurador ácido es desde aproximadamente 1:0,5 hasta aproximadamente 1:2.
8. El proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la relación molar entre noroximorfona y ciclopropilmetil haluro es desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:2.
9. El proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la temperatura de reacción se encuentra dentro del rango de aproximadamente 30-100°C.
10. El proceso conforme con la reivindicación 9, en donde la temperatura de reacción se encuentra dentro del rango de aproximadamente 50-70°C, como por ejemplo en el rango de 50-55°C o 55-60°C o 60-65°C o 65-70°C.
11. El proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la naltrexona formada se aísla mediante un método que comprende los siguientes pasos
 - a) mezclar la mezcla de reacción con un ácido
 - b) concentrar la mezcla de reacción
 - c) mezclar la mezcla resultante con agua
 - d) mezclar de manera opcional la mezcla de reacción con un ácido
 - e) tratar opcionalmente la mezcla con carbón
 - f) mezclar la mezcla resultante con una base

- g) aislar el sólido resultante.
- h) suspender opcionalmente el sólido en agua, mezclarlo con ácido con la posterior mezcla con una base y luego aislar el sólido resultante.
- i) secar el sólido.

- 10 **12.** Un proceso para la fabricación de nalmafeno que comprende los siguientes pasos
- i) fabricar naltrexona mediante un proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-11
 - ii) procesar la naltrexona de manera adicional a partir de i) para nalmafeno opcionalmente mediante la reacción de Wittig.

- 13.** El proceso conforme con la reivindicación 12 que comprende los siguientes pasos posteriores
- iii) precipitar nalmafeno como una sal farmacéuticamente aceptable
 - iv) purificar opcionalmente la sal de nalmafeno obtenida.

- 20 **14.** Naltrexona obtenida directamente del proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 1-11.

- 15.** Nalmafeno obtenido directamente del proceso conforme con cualquiera de las reivindicaciones 12-13.

p.de: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

La presente invención hace referencia a un proceso mejorado para la producción de [17-(ciclopropilmetil)-4,5 α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] naltrexona a partir de [4,5- α -epoxi-3,14-dihidroxi-morfinan-6-ona] noroximorfona mediante alquilación con un ciclopropilmetil haluro.

10

20

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 sequence by the principal, the first or second alternate depending on it and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of 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 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 without a power of attorney.

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

in/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Meidahl Petersen

Signature _____ Firma

John Meidahl Petersen

Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPER-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

144033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 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 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul 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,

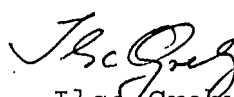
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

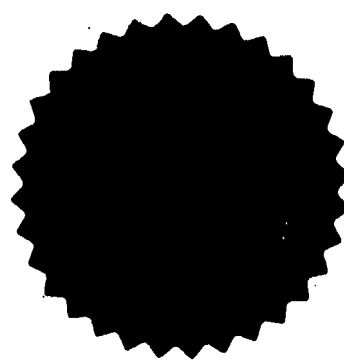
H. LUNBECK A/S,

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
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUNI 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

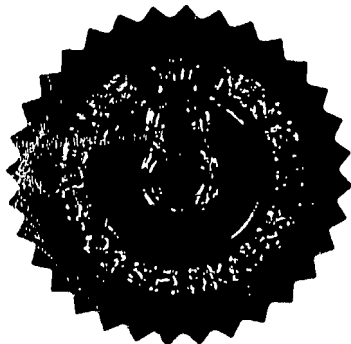

ENRIKE BENIGARRI



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



THE TRUE SIGNATURE OF
PIA SØDEQUIST
CONFIRMED.
18 MAI 1998
FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.
E.A.

ENGER ELGAARD

35

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.

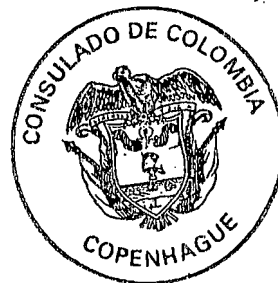
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

051248
Ortiz Rinal
CUMPLIDA LA PARTE DEL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

98 JUL - 1 PM 2:40

mt
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DOMINGO

36

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 Patentes

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, mayo 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

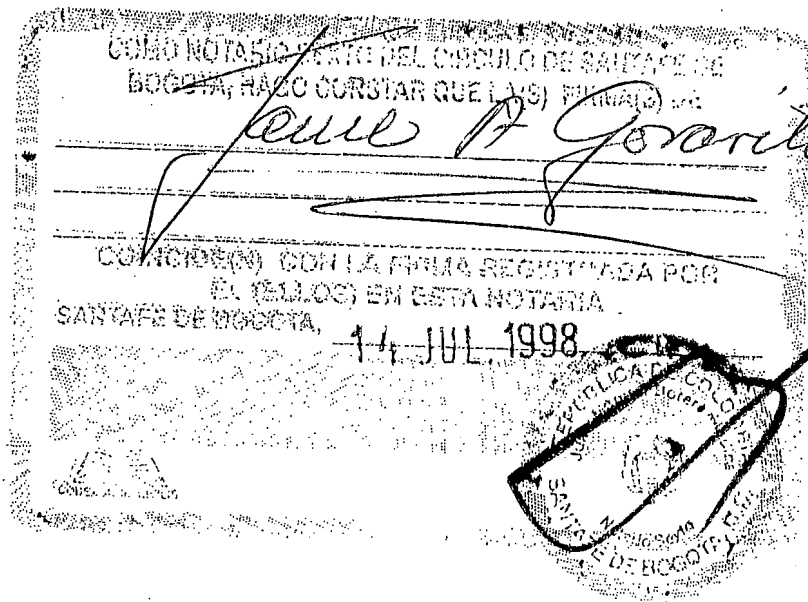
98 JUL 14 PM 12:18

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

05124833

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



RECEIVED
JUL 14 1998
CONSULADO DE SANTAFE DE BOGOTA

RECEIVED

RECEIVED

39

CAVELIER

ABOGADOS

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

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

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

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

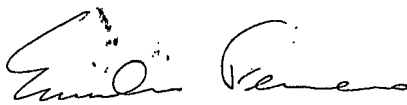
Poderdante : H. LUNDBECK A/S

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 BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 22 OCT 2009
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Compareció(eron) Emilio Tenorio
Williamson y Luz Clemencia
Dávila de Ríos
Quié(n) exhibió(ron) lo(s) C.C.
CC 438019 TP 31929
CC 35456344 TP 23555
Y declaró(ron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia yo firmo esta diligencia.

Emilio Tenorio
Luz Clemencia Dávila de Ríos



ASSIGNMENT

We,

Carla De Faveri
Via dei Colli 28
IT-31010 Farra di Soligo (TV)
Italy
(citizenship: Italian)

and

Florian Anton Martin Huber
Via G.B. Velluti 34
IT-30031 Dolo (VE)
Italy
(citizenship: Austrian)

and

Mariano Stivanello
Via Marostica 20
IT-36015 Schio (VI)
Italy
(citizenship: Italian)

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2011 00396 filed on 25 May 2011 and corresponding patent applications, entitled

Method for the manufacturing of naltrexone

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Padova 22-08-2011
Place & Date

Carla De Faveri
Carla De Faveri

Padova, 22-08-2011
Place & Date

Florian Anton Martin Huber
Florian Anton Martin Huber

Padova, 22/08/2011
Place & Date

Mariano Stivanello
Mariano Stivanello

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHAES
DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS

0799-DK-NP2

CESIÓN

Nosotros,

Carla De Faveri
Via dei Colli 28
IT-31010 Farra di Soligo (TV)
Italia
(ciudadanía: italiana)

y

Florian Anton Martin Huber
Via G.B. Velluti 34
IT-30031 Dolo (VE)
Italia
(ciudadanía: austriaca)

y

Mariano Stivanello
Via Marostica 20
IT-36015 Schio (VI)
Italia
(ciudadanía: italiana)

en calidad de inventores, por medio de la presente acordamos ceder y por medio de la presente cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

DINAMARCA

(en adelante designado como cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para toda la materia inventada por nosotros y revelada en la Solicitud de Patente Danesa No. PA 2011 00396 presentada el 25 de mayo de 2011 y las solicitudes de patente correspondientes, titulada

Método para la fabricación de naltrexona

y en y para todas y cualquiera de las solicitudes divisionales de la misma; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todos los Derechos bajo la Convención y los Tratados de cualquier tipo en todos los países del mundo para dicha materia.

Adicionalmente, acordamos notificar a dicho cesionario o sus representantes, sobre cualquier hecho del que seamos notificados en relación a dicha invención, y que testificaremos en cualquier procedimiento legal, que firmaremos todos los documentos legales, ejecutaremos todos los documentos de cesión necesarios para que todas y cualquiera de las patentes sobre dicha invención sean emitidas a dicho cesionario, que prestaremos todos los juramentos correspondientes y en general haremos todo lo necesario o deseable para ayudarle a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y asegurar la protección para dicha invención.

La cesión no incluye pago de consideraciones superior a DKK 10000.

Padova, 22-08-2011	(Firma ilegible)
Lugar y Fecha	Carla De Faveri
Padova, 22-08-2011	(Firma ilegible)
Lugar y Fecha	Florian Anton Martin Huber
Padova, 22-08-2011	(Firma ilegible)
Lugar y Fecha	Mariano Stivanello

MAM\MAM\ID-240205\WPCL3003

ASSIGNMENT

We,

Carla De Faveri
Via dei Colli 28
IT-31010 Farra di Soligo (TV)
Italy
(citizenship: Italian)

and

Florian Anton Martin Huber
Via G.B. Velluti 34
IT-30031 Dolo (VE)
Italy
(citizenship: Austrian)

and

Mariano Stivanello
Via Marostica 20
IT-36015 Schio (VI)
Italy
(citizenship: Italian)

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
9, Ottiliavej
DK-2500 Valby
DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in Danish Patent Application No. PA 2010 01007 filed on 5 November 2010 and corresponding patent applications, entitled

Method for the manufacturing of naltrexone

and in and to any and all divisional applications thereof; and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Padova, 22-08-2011
Place & Date

Carla De Faveri

Padova, 22-08-2011
Place & Date

Florian Anton Martin Huber

Padova, 22/08/2011
Place & Date

Mariano Stivanello

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHAES
DEL SIGUIENTE DOCUMENTO, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS

0799-DK-NP

CESIÓN

Nosotros,

Carla De Faveri
Via dei Colli 28
IT-31010 Farra di Soligo (TV)
Italia
(ciudadanía: italiana)

y

Florian Anton Martin Huber
Via G.B. Velluti 34
IT-30031 Dolo (VE)
Italia
(ciudadanía: austriaca)

y

Mariano Stivanello
Via Marostica 20
IT-36015 Schio (VI)
Italia
(ciudadanía: italiana)

en calidad de inventores, por medio de la presente acordamos ceder y por medio de la presente cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 Valby

DINAMARCA

(en adelante designado como cesionario), sus sucesores, cesionarios y representantes legales la totalidad de los derechos, títulos e intereses en y para toda la materia inventada por nosotros y revelada en la Solicitud de Patente Danesa No. PA 2010 01007 presentada el 05 de noviembre de 2010 y las solicitudes de patente correspondientes, titulada

Método para la fabricación de naltrexona

y en y para todas y cualquiera de las solicitudes divisionales de la misma; y en y para todas las solicitudes de patente correspondientes y todos los Derechos bajo la Convención y los Tratados de cualquier tipo en todos los países del mundo para dicha materia.

Adicionalmente, acordamos notificar a dicho cesionario o sus representantes, sobre cualquier hecho del que seamos notificados en relación a dicha invención, y que testificaremos en cualquier procedimiento legal, que firmaremos todos los documentos legales, ejecutaremos todos los documentos de cesión necesarios para que todas y cualquiera de las patentes sobre dicha invención sean emitidas a dicho cesionario, que prestaremos todos los juramentos correspondientes y en general haremos todo lo necesario o deseable para ayudarle a dicho cesionario, sus sucesores y cesionarios a obtener y asegurar la protección para dicha invención.

La cesión no incluye pago de consideraciones superior a DKK 10000.

Padova, 22-08-2011	(Firma ilegible)
Lugar y Fecha	Carla De Faveri
Padova, 22-08-2011	(Firma ilegible)
Lugar y Fecha	Florian Anton Martin Huber
Padova, 22-08-2011	(Firma ilegible)
Lugar y Fecha	Mariano Stivanello

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0039934

Bogotá D.C., Abril 29 de 2013 - 11:27:50

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	196871861	29/04/2013	6.700.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00
			=====	

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-111250- -00000-0000

Fecha: 2013-05-03 11:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

0610-03003-841-127-5

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

, Abril 29 de 2013 - 11:27:52

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

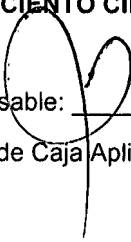
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0039927
		Bogotá D.C., Abril 29 de 2013 - 11:27:50

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	196871861	29/04/2013	6.700.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	
5 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	
			Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
			30.000.00 150.000.00
			<u>\$150.000.00</u>
			=====

SON: **CIENTO CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-111250- -00000-0000
Fecha: 2013-05-03 11:44:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 48

000-03003-841-127-5

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 489/012	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad PA201001007 PA201100396	(32) Fecha 2010/11/05 2011/05/25	(33) País DK DK
		(72) Inventor(es) CARLA DE FAVERI Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/06/05		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/05/10
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/11/04		N° publicación: WO 2012/059103 A1
	No. de solicitud PCT/DK2011/000128		
(54) Titulo: MÉTODO PARA LA ELABORACIÓN DE NALTREXONA			

Resumen:

La presente invención hace referencia a un proceso mejorado para la producción de [17–(ciclopropilmetil)–4,5α–epoxi–3,14–dihidroxi–morfinan–6–ona] naltrexona a partir de [4,5– α–epoxi–3,14–dihidroxi–morfinan–6–ona] noroximorfona mediante alquilación con un ciclopropilmetil haluro.

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 ☐

FIN2-FOR/2008-11-1A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-111250-00000-0000

Fecha: 2013-05-03 11:44:27
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 48