

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122226- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 11:38:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO PROCESO DE RECUPERACIÓN DE CLORHIDRATO DE
NALMEFENO

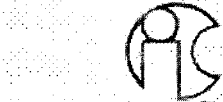
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY, DINAMARCA

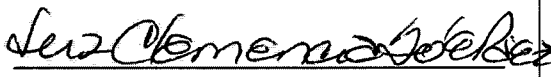
74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
35.456.344 DE USAQUÉN

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-122226- -00000-0000 Fecha: 2014-06-06 11:38:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 46
--	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/074623	Fecha 2012/12/06
	Publicación Internacional No.	WO 2013/083685 A1	Fecha 2013/06/13
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
	PROCESO DE RECUPERACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 031/485, A61P 025/030, C07D 489/008		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	H. LUNDBECK A/S		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Ottiliavej 9, DK-2500 Valvy, Dinamarca	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Valvy	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	Italiana
	2. STIVANELLO	Mariano	Italiano
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1. Italia		Soligo Via dei Colli 28, I-31010, Farra di Soligo Italia.
	2. Italia		Schio Via Marostica 20, I-36015, Schio, Italia.
	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)
1. Dinamarca		DK	PA 2011 00948	2011/12/06
2. U.S.A		US	61/567,148	2011/12/06
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	N° 14-0059592 N° 14-0059592	Fecha 2014/06/05 Fecha 2014/06/05	
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 Usaquéen			Tarjeta Profesional 23.555	

MMSWMSINCA\ID-AF266325\WPCL3003

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: 22 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. ☒ Documento que legalmente pruebe 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 \$515.000. 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 5 por reivindicaciones adicionales a 10 por \$155.000.

A

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
13 June 2013 (13.06.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/083685 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 489/08 (2006.01) **A61P 25/30** (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/074623

(22) International Filing Date:

6 December 2012 (06.12.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

PA 2011 00948 6 December 2011 (06.12.2011) DK
61/567,148 6 December 2011 (06.12.2011) US

(71) Applicant: **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; Ottiliavej 9,
DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors: **DE FAVERI, Carla**; Via dei Colli 28, I-31010
Farra di Soligo (IT). **STIVANELLO, Mariano**; Via
Marostica 20, I-36015 Schio (IT).

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, PA, 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, 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:

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

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



WO 2013/083685 A1

(54) Title: PROCESS FOR RECOVERY OF NALMEFENE HYDROCHLORIDE

(57) Abstract: The present invention relates to an improved process for recovery of nalmeфene hydrochloride [17-(cyclopropyl-methyl)-4,5-α-epoxy-6-methylenemorphinan-3,14-diol hydrochloride] from an aqueous composition containing nalmeфene and certain impurities.

PROCESO DE RECUPERACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la
5 recuperación de clorhidrato de nalmefeno [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-
6-metilenmorfinan-3,14-diol clorhidrato] a partir de una composición acuosa que
contiene nalmefeno y ciertas impurezas.

Antecedentes de la Invención

10 El nalmefeno es un modulador conocido del sistema opioide, con un perfil
de receptor diferenciado μ , δ , y κ , que puede inhibir los efectos farmacológicos de
ambos agonistas opioides y agonistas endógenos administrados derivados del
sistema opioide. La utilidad clínica de nalmefeno proviene de su capacidad de
revertir rápidamente (y selectivamente) los efectos de estos agonistas opioides.

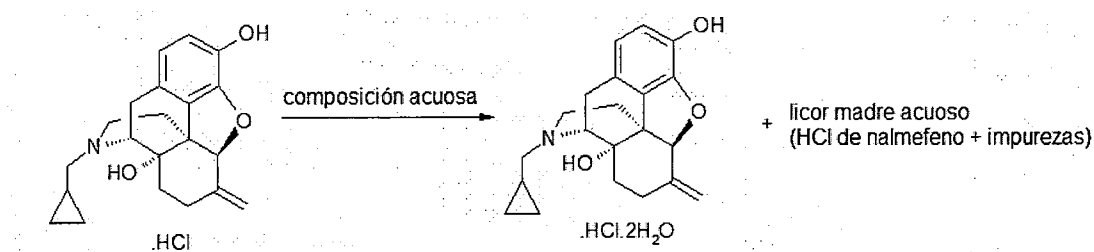
15 El nalmefeno ha sido desarrollado como sal de clorhidrato para utilizar en
el tratamiento de la dependencia al alcohol, donde ha demostrado un buen efecto
a dosis de 10 a 40 mg ingeridas cuando el paciente experimenta ansias de
alcohol (Karhuvaara et al., *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), Vol. 31 (7): 1179–
1187; Trial watch: Nalmefene reduces alcohol use in phase III trial, *Nature reviews*
20 *Drug discovery* (2011) Vol. 10 (8): 566). Adicionalmente, el nalmefeno también ha
sido investigado para el tratamiento de otras adicciones tales como la adicción al
juego y la adicción a las compras.

El nalmefeno es un derivado opiáceo estructuralmente relacionado con el
antagonista opiáceo naltrexona. Las ventajas de nalmefeno en comparación con
25 la naltrexona incluyen mayor vida media, mayor biodisponibilidad oral y la
ausencia de toxicidad hepática dependiente de la dosis.

El nalmefeno se puede producir partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Los métodos para la preparación de nalmefeno a partir de naltrexona por la reacción de Wittig han sido descriptos por Hahn et al., (*J. Med. Chem.* (1975) Vol. 18: 259–262, Mallinckrodt (US 4,751,307), Meltzner et al., (Patente de EE. UU. N° 4.535.157) y por H. Lundbeck (WO 2010/136039). Mediante el uso de los métodos mencionados anteriormente se obtiene la base libre de nalmefeno, que posteriormente se puede convertir en sal de clorhidrato mediante el uso de métodos convencionales.

El documento WO 2010/063292 describe el clorhidrato dihidrato de nalmefeno y métodos para su elaboración. La forma de dihidrato es la forma cristalina preferida de clorhidrato de nalmefeno porque sus propiedades no higroscópicas mejoran la estabilidad de API en condiciones de almacenamiento y formulación. El clorhidrato dihidrato de nalmefeno se puede elaborar mediante la re-suspensión o re-cristalización de clorhidrato de nalmefeno a partir de una solución acuosa como se describe en el documento WO 2010/063292. Por el método de re-suspensión descrito en el documento WO 2010/063292, el clorhidrato de nalmefeno se mezcla con una solución acuosa para obtener una suspensión, con lo cual la mezcla se agita y el sólido se aísla. Por el método de re-cristalización, el clorhidrato de nalmefeno se mezcla con una solución acuosa y se calienta hasta obtener una solución sustancialmente homogénea con lo cual la solución se enfría y se siembra posteriormente con clorhidrato de nalmefeno con lo cual el sólido formado se aísla.

Debido a la solubilidad del clorhidrato de nalmefeno en agua, una cantidad considerable del producto se pierde en el licor madre a partir de dichos métodos de re-suspensión y re-cristalización como se ilustra en el esquema de reacción siguiente. Hasta 25–35% de clorhidrato de nalmefeno puede permanecer en el licor madre.



Por lo tanto, los métodos para mejorar la recuperación desde el licor madre mejorarán significativamente los rendimientos del proceso y, por consiguiente, reducirán los costos de producción en general.

5 Asimismo, ciertas impurezas se enriquecen en el licor madre. Las impurezas en el licor madre se pueden dividir en dos grupos. Se generan compuestos relacionados con morfinan, principalmente naltrexona, y subproductos de fósforo cuando se ha sintetizado nalmefeno a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Particularmente la naltrexona, el precursor
10 sintético de nalmefeno es difícil de eliminar de forma selectiva en el proceso de recuperación debido a que la naltrexona tiene propiedades químicas muy similares a las de nalmefeno.

Un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno no precipitado a partir del licor madre de los métodos de re-suspensión y re-
15 cristalización se describe en el documento WO 2010/063292. El proceso de recuperación del documento WO 2010/063292 comprende la alcalinización del licor madre seguida por la extracción con un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se aísla y el nalmefeno se precipita desde el disolvente orgánico por acidificación con cloruro de hidrógeno.

20 Existe una necesidad de encontrar nuevos y mejores procesos para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de composiciones acuosas que contienen nalmefeno y ciertas impurezas, tales como los licores madre obtenidos

a partir de métodos de preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno. En particular, existe una necesidad de nuevos y mejores procesos que proporcionen clorhidrato de nalmefeno en una forma altamente pura.

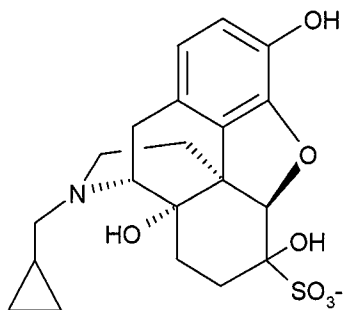
5 Síntesis de la Invención

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene nalmefeno y ciertas impurezas. En una forma de realización, la composición acuosa comprende un licor madre obtenido a partir de la re-
10 cristalización o re-suspensión de clorhidrato de nalmefeno en agua.

En una forma de realización, la invención se refiere a un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho proceso aislar clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa que comprende
15 aducto de bisulfito de naltrexona y el clorhidrato de nalmefeno sólido.

En una forma de realización, la invención se refiere a un proceso para la preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno o clorhidrato monohidrato de nalmefeno, en el que dicho proceso incluye la recuperación de clorhidrato de nalmefeno por un proceso de la invención.

20 En una forma de realización, la invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula



Definiciones

En toda la descripción, los términos "nalmefeno" y "naltrexona" tienen el propósito de 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 hidratos. Las formas anhidras y los solvatos incluyen formas amorfas y cristalinas.

En el presente contexto, los términos "sal de bisulfito" y "sal adecuada que genera el anión bisulfito en un medio acuoso" tienen el propósito de indicar sales que generan el anión hidrógeno sulfito HSO_3^- cuando se disuelve en un medio acuoso. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bisulfito de sodio, bisulfito de potasio y bisulfito de calcio. Se menciona particularmente el bisulfito de sodio.

En el presente contexto, el término "químicamente puro" tiene su significado normal en la técnica. En consecuencia, un compuesto obtenido que es por lo menos 98% químicamente puro comprende 2% de impurezas químicas como máximo. La pureza química puede determinarse, por ejemplo, por HPLC. En el presente contexto, la pureza se determina por % de área de HPLC.

En el presente contexto, el término "suspensión acuosa" indica una mezcla acuosa heterogénea que contiene partículas sólidas y material disuelto. Se menciona particularmente una suspensión acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno, que está parcialmente en fase sólida y aducto de bisulfito de naltrexona que está principalmente en solución.

En el presente contexto, el término "solución acuosa" indica una mezcla acuosa homogénea compuesta de una sola fase. En las soluciones acuosas de la presente invención, uno o más solutos se disuelven en el disolvente acuoso. Se

menciona particularmente una solución acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno disuelto y ciertas impurezas que incluyen naltrexona.

En el presente contexto, el término "composición acuosa" indica una composición acuosa que puede ser o bien una suspensión acuosa o una solución acuosa. En una forma de realización, una "composición acuosa" de la presente invención comprende clorhidrato de nalmefeno y naltrexona en la que dicho clorhidrato de nalmefeno y/o naltrexona pueden estar en fase sólida y/o en solución. En una forma de realización particular, la "composición acuosa" comprende un licor madre que contiene clorhidrato de nalmefeno y ciertas impurezas que incluyen naltrexona.

En el presente contexto, el término "licor madre" indica la solución que queda después de la separación de sólidos de una suspensión. En los ejemplos 1-4 de la presente invención, el licor madre es una solución acuosa que ha sido obtenida por métodos de re-suspensión y/o re-cristalización para la preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno divulgado en el documento WO 2010/063292.

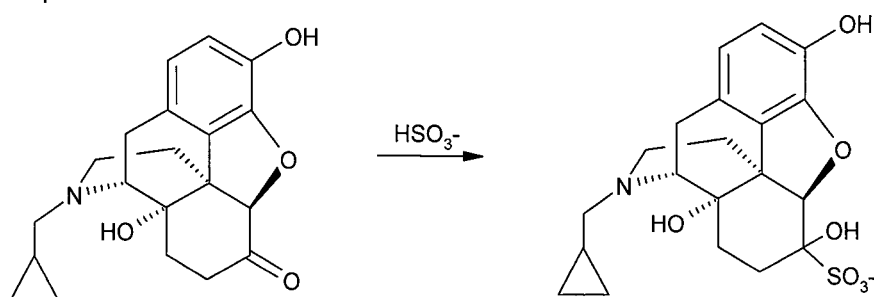
En el presente contexto, el término "residuo de evaporación" indica la cantidad de residuo que se obtendría después de eliminar completamente el disolvente de una mezcla. En los ejemplos de la presente invención, "residuo de evaporación" comprende clorhidrato de nalmefeno e impurezas tales como naltrexona y subproductos de fósforo.

En el presente contexto, el término "subproductos de fósforo" indica compuestos de fósforo, principalmente óxidos de fosfina, que pueden estar presentes cuando se ha sintetizado nalmefeno a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Se menciona particularmente el óxido de trifenilfosfina y el óxido de metildifenilfosfina.

Descripción Detallada de la Invención

Los inventores de la presente invención han descubierto un proceso mejorado para la recuperación de clorhidrato de nalmeveno [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol clorhidrato] a partir de composiciones acuosas que comprenden nalmeveno y ciertas impurezas que incluyen naltrexona. El proceso es particularmente útil para la recuperación de clorhidrato de nalmeveno a partir de un licor madre de los métodos de re-suspensión o re-cristalización para la preparación de clorhidrato dihidrato de nalmeveno divulgado en el documento WO 2010/063292. El proceso también se puede utilizar para la recuperación de clorhidrato de nalmeveno a partir de un licor madre acuoso obtenido a partir de cualquier otro método de cristalización de clorhidrato de nalmeveno, por ejemplo obtenido a partir de la preparación de clorhidrato monohidrato de nalmeveno. El proceso de recuperación de la presente invención comprende varias ventajas tales como la eliminación selectiva de naltrexona que es la impureza principal relacionada con nalmeveno presente en el licor madre; la recuperación de clorhidrato de nalmeveno a partir de licor madre y el aislamiento de clorhidrato de nalmeveno en forma altamente pura.

Los inventores han descubierto que la naltrexona se puede eliminar eficazmente por la formación de su aducto de bisulfito de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Debido a que solamente los compuestos que contienen un resto carbonilo pueden reaccionar con el anión de bisulfito de nalmeveno no pueden someterse a

dicha reacción. El aducto de bisulfito de naltrexona es más soluble que la naltrexona propiamente dicha permitiendo así la eliminación de esta impureza.

En resumen, el proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de la composición acuosa comprende aislar nalmefeno a partir de una suspensión acuosa, en la que dicha suspensión comprende aducto de bisulfito de naltrexona y clorhidrato de nalmefeno sólido.

En una forma de realización, la invención comprende los pasos (b)–(e). El paso (b) comprende la concentración de la composición acuosa. Este paso es particularmente relevante si la composición acuosa es inicialmente una solución acuosa, por ejemplo, si la composición acuosa es un licor madre. En el paso (b), la composición acuosa se lleva de un estado de solución a un estado de suspensión. En una forma de realización particular, la composición acuosa se concentra a vacío.

El paso (c) comprende mezclar la composición acuosa con una sal de bisulfito o una sal adecuada que genera anión bisulfito en un medio acuoso. En una forma de realización particular, la sal de bisulfito es bisulfito de sodio.

Los pasos (b) y (c) se pueden llevar a cabo en forma simultánea y/o consecutiva en cualquier orden. En una forma de realización preferida, los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma consecutiva comenzando en el paso (b), seguido por el paso (c). La suspensión obtenida en el paso (b) se puede diluir opcionalmente.

En una forma de realización, en la que los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma consecutiva comenzando en el paso (b), seguido por el paso (c), la mezcla de reacción obtenida en el paso (c) se mantiene a aproximadamente 60–65°C durante por lo menos 1 hora para optimizar la formación del aducto de bisulfito de naltrexona, que permanece disuelto en la fase líquida.

En el paso (d), la suspensión se enfría. En el paso (e), el clorhidrato de nalmefeno se aísla de la suspensión. En una forma de realización, el clorhidrato de nalmefeno se aísla por filtración y se lava con un disolvente orgánico y/o agua. Los disolventes orgánicos adecuados para este paso incluyen, por ejemplo, 5 hidrocarburos halogenados, ésteres, éteres, cetonas e hidrocarburos aromáticos. En una forma de realización adicional, el proceso comprende posteriormente el paso (f) en el que el sólido se lava con uno o más disolventes orgánicos adecuados, por ejemplo, seleccionados entre diclorometano y acetona.

Los óxidos de fosfina (principalmente el óxido de trifenilfosfina) constituyen 10 otro grupo de impurezas que pueden estar presentes en el licor madre si el nalmefeno se ha sintetizado a partir de naltrexona por la reacción de Wittig. Dichos óxidos de fosfina se pueden eliminar selectivamente del licor madre mediante extracción con un disolvente orgánico.

Por consiguiente, en una forma de realización adicional, en la que la 15 composición acuosa es una solución acuosa, el proceso implica un paso inicial, (a) en el que la composición acuosa se extrae con un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo un disolvente seleccionado entre el grupo de hidrocarburos halogenados, ésteres, éteres, hidrocarburos aromáticos y cetonas. En una forma de realización particular, la composición acuosa se extrae con 20 diclorometano. Luego de la extracción, la fase acuosa se aísla y trata, por ejemplo, de acuerdo con los pasos (b) – (e).

En una forma de realización, dicha composición acuosa comprende un licor 25 madre obtenido a partir de un método de preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno, tal como el método de re-suspensión o re-cristalización divulgados para la preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno en el documento WO 2010/063292, por ejemplo, ejemplificado en los ejemplos 1, 3, 5 y 6 del documento WO 2010/063292.

En otra forma de realización, dicha composición acuosa comprende un licor madre obtenido a partir de un método de preparación de clorhidrato monohidrato de nalmefeno, por ejemplo, ejemplificado en el ejemplo 2 del documento WO 2010/063292.

- 5 El clorhidrato de nalmefeno obtenido de acuerdo con la presente invención se puede tratar adicionalmente, por ejemplo, de acuerdo con los procesos de re-cristalización y re-suspensión divulgados en el documento WO 2010/063292 para obtener el dihidrato correspondiente, o el clorhidrato de nalmefeno obtenido de acuerdo con la presente invención se puede tratar adicionalmente para obtener el
- 10 monohidrato correspondiente.

- Dicho clorhidrato dihidrato o monohidrato de nalmefeno se puede utilizar en la preparación de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además por lo menos un excipiente, portador y/o diluyente farmacéuticamente aceptable, y pueden estar en una forma
- 15 farmacéutica sólida, tal como un comprimido, para administración oral. En una forma de realización, la invención se refiere a dicha composición farmacéutica.

- Los métodos para la preparación de preparaciones farmacéuticas sólidas son bien conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Las
- 20 preparaciones sólidas, tales como los comprimidos, se pueden preparar mezclando los ingredientes activos con un portador común, tal como un coadyuvante y/o diluyente, y comprimiendo posteriormente la mezcla en una tableteadora. Los ejemplos no excluyentes de coadyuvantes y/o diluyentes incluyen: almidón de maíz, lactosa, talco, estearato de magnesio, gelatina,
- 25 lactosa, gomas y similares. Cualquier otro coadyuvante o aditivo adecuado tal como colorantes, aromas, y conservantes también pueden utilizarse siempre que sean compatibles con los ingredientes activos. Por lo tanto, las composiciones

farmacéuticas de la invención generalmente comprenden una cantidad efectiva de clorhidrato de nalmefeno y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

El clorhidrato dihidrato o monohidrato de nalmefeno obtenido de acuerdo con la presente invención se puede administrar en cualquier forma adecuada, por ejemplo por vía oral o parenteral, y puede presentarse en cualquier forma adecuada para dicha administración, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes o soluciones o dispersiones para inyección. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprenderá nalmefeno en una cantidad terapéuticamente eficaz. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere 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 buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro especialista clínico) luego de la administración a un paciente. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo de, entre otros, la enfermedad y su gravedad, y de la edad, peso, estado físico y respuesta del paciente a tratar. Asimismo, la "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar si el compuesto de la invención se combina con uno o más compuestos: En dicho caso, la cantidad de un compuesto dado puede ser menor, tal como una cantidad sub-eficaz.

Preferentemente, la cantidad de clorhidrato de nalmefeno en una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria es de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, tal como de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 60 mg, por ejemplo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg, o aproximadamente 20 mg.

En particular, se prevé que una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de nalmefeno obtenida por un proceso de la presente invención se puede utilizar para la reducción del consumo de alcohol en pacientes con

dependencia al alcohol. En otra forma de realización, una composición que comprende clorhidrato de nalmefeno obtenida por un proceso de la presente invención se puede utilizar para la elaboración de un medicamento para la reducción del consumo de alcohol en pacientes con dependencia al alcohol. En
5 otra forma de realización, la invención se refiere a un método para el tratamiento de la dependencia al alcohol, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de nalmefeno obtenida por un proceso de la presente invención a un paciente que lo necesita.

El término "dependencia al alcohol" es un término comúnmente conocido
10 por un experto en la materia. En la cuarta edición revisada del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales (DSM-IVTR) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition text revision, American Psychiatric Publishing, 2000), el término "dependencia al alcohol" se define como la presencia de tres o más de las siete áreas de deterioro de vida relacionadas
15 con el alcohol en el mismo período de 12 meses. Estas deficiencias incluyen tolerancia, evidencia de un síndrome de abstinencia cuando se interrumpe o disminuye el consumo de alcohol, posible interferencia con el funcionamiento de la vida asociada con pasar una gran cantidad de tiempo utilizando alcohol, y volviendo a utilizar a pesar de la evidencia de problemas físicos o psicológicos.

20 Todas las referencias, incluyendo las publicaciones, solicitudes de patente y patentes, citadas en la presente memoria se incorporan a modo de referencia en su totalidad y en la misma medida en que si cada referencia fuera individual y específicamente indicada para su incorporación a modo de referencia y se expusieran en la presente en su totalidad (en la medida máxima permitida por
25 ley), a pesar de cualquier incorporación proporcionada por separado de algunos documentos particulares en la presente memoria.

El uso de los términos "un" y "una" y "el/la" y referentes similares en el contexto que describe la invención se han de interpretar tanto en singular como en plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o representen una abierta contradicción con el contexto. Por ejemplo, la frase "el
5 compuesto" ha de entenderse que se refiere a varios "compuestos" de la invención o aspecto particular descrito, a menos que se indique lo contrario.

La presente descripción de cualquier aspecto o aspecto de la invención que utiliza términos tales como "que comprende", "tiene", "incluye", o "contiene" en referencia a un elemento o elementos tiene el propósito de proporcionar apoyo a
10 un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste de", "consiste básicamente de", o "comprende sustancialmente" dicho elemento o elementos particulares determinados, a menos que se indique lo contrario o represente una abierta contradicción con el contexto (por ejemplo, una composición descrita en la presente memoria que comprende un elemento particular debería entenderse
15 como que también describe una composición que consta de dicho elemento, a menos que se indique lo contrario o que represente una abierta contradicción con el contexto).

Cabría entender que los diversos aspectos, formas de realización, implementaciones y características de la invención mencionados en la presente
20 memoria pueden ser reivindicados por separado, o en cualquier combinación.

Formas de realización de acuerdo con la invención

A continuación se divulgan las formas de realización de la invención. La primera forma de realización se denomina E1, la segunda forma de realización se denomina E2 y así sucesivamente.

5

E1. Un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprendiendo dicho proceso el paso de aislar clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito de naltrexona y clorhidrato de nalmefeno sólido.

10

E2. El proceso de acuerdo con la forma de realización 1, en el que dicha composición acuosa es una solución acuosa.

15

E3. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–2 que comprende los pasos siguientes;

(b) concentrar la composición acuosa;

(c) mezclar la composición acuosa con una sal de bisulfito o con una sal adecuada generando el anión de bisulfito en un medio acuoso,

20

en el que los pasos (b) y (c) se pueden llevar a cabo en forma simultánea y/o consecutiva en cualquier orden,

(d) enfriar la mezcla obtenida de los pasos (b) y (c),

(e) aislar el sólido de la mezcla obtenida en el paso (d),

para obtener clorhidrato de nalmefeno

25

E4. El proceso de acuerdo con la forma de realización 3, en el que los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma simultánea.

- E5. El proceso de acuerdo con la forma de realización 3, en el que los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma consecutiva comenzando en el paso (c), seguido por el paso (b).
- 5
- E6. El proceso de acuerdo con la forma de realización 3, en el que los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma consecutiva comenzando en el paso (b), seguido por el paso (c).
- 10 E7. El proceso de acuerdo con la forma de realización 6, en el que el paso (b) es seguido por el paso (b') que se lleva a cabo antes del paso (c);
(b') diluir la composición acuosa con agua.
- E8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3–7,
15 que comprende el paso inicial (a) que se lleva a cabo antes de los pasos (b) y (c);
(a) extraer la composición acuosa con un disolvente orgánico seguido por el aislamiento de la capa acuosa,
en el que la composición acuosa del paso (b) o (c) comprende la capa acuosa aislada del paso (a).
- 20
- E9. El proceso de acuerdo con la forma de realización 8, en el que el paso (a) se repite 1–3 veces.
- E10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 8–9, en
25 el que el disolvente orgánico en el paso (a) es diclorometano.

E11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3–10, en el que la concentración en el paso (b) se lleva a cabo por destilación al vacío.

5 E12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3–11, en el que la sal de bisulfito en el paso (c) es bisulfito de sodio.

E13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 6–12, en el que la mezcla obtenida en el paso (c) se mantiene en un rango de temperatura de aproximadamente 20–100°C durante por lo menos 1 hora.

10

E14. El proceso de acuerdo con la forma de realización 13, en el que la mezcla obtenida en el paso (c) se mantiene en un rango de temperatura de aproximadamente 20–100°C durante un rango de tiempo de aproximadamente 1–6 horas.

15

E15. El proceso de acuerdo con la forma de realización 14, en el que dicho rango de temperatura es de aproximadamente 20–80°C, tal como aproximadamente 50–70°C, tal como aproximadamente 50–55°C o aproximadamente 55–60°C o aproximadamente 60–65°C o aproximadamente 65–
20 70°C.

E16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 14–15, en el que dicho rango de tiempo es de aproximadamente 2–5 horas, tal como aproximadamente 2,5–4,5 horas, tal como aproximadamente 3–4 horas.

25

E17. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3–16, en el que el enfriamiento en el paso (d) se lleva a cabo hasta que la temperatura

está en el rango de 0–20°C, tal como en el rango de 0–10°C, tal como en el rango de 0–5°C.

5 E18. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3–17, en el que el aislamiento del sólido formado en el paso (e) se lleva a cabo por filtración.

E19. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 3–18 seguido por el paso;
10 (f) lavar el sólido obtenido en el paso (e) con uno o más disolventes orgánicos adecuados.

E20. El proceso de acuerdo con la forma de realización 19, en el que el lavado en el paso (f) se lleva a cabo con diclorometano y/o acetona.
15

E21. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–20, en el que dicha composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprende un licor madre obtenido a partir de un método de preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno.
20

E22. El proceso de acuerdo con la forma de realización 21, en el que dicho licor madre se obtiene del método de re-suspensión o re-cristalización descriptos en el documento WO 2010/063292.

25 E23. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–20, en el que dicha composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y

naltrexona, comprende un licor madre obtenido a partir de un método de preparación de clorhidrato monohidrato de nalmefeno.

5 E24. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–23, en el que dicha composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprende inicialmente naltrexona en una cantidad inferior a 1% (por área de HPLC) de la cantidad de nalmefeno.

10 E25. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–24, en el que dicha composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprende inicialmente subproductos de fósforo en una cantidad inferior a 10% (por área de HPLC) de la cantidad de nalmefeno.

15 E26. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–25, en el que el clorhidrato de nalmefeno recuperado es por lo menos 99% químicamente puro.

E27. El clorhidrato de nalmefeno recuperado directamente a partir de un proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–26.

20

E28. El proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–26, en el que el clorhidrato de nalmefeno recuperado se procesa adicionalmente para obtener clorhidrato dihidrato de nalmefeno o clorhidrato monohidrato de nalmefeno.

25

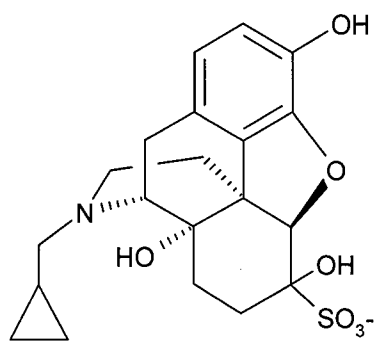
E29. Un proceso para la preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno o clorhidrato monohidrato de nalmefeno, en el que dicho proceso incluye la

recuperación de clorhidrato de nalmefeno por un proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 1–26.

5 E30. El clorhidrato dihidrato de nalmefeno o clorhidrato monohidrato de nalmefeno obtenido directamente a partir de un proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 28–29.

E31. Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato dihidrato de nalmefeno o clorhidrato monohidrato de nalmefeno obtenido a partir de un
10 proceso de acuerdo con cualquiera de las formas de realización 28–29.

E32. Un compuesto representado por la fórmula



E33. El compuesto de acuerdo con la forma de realización 32, en el que el compuesto es aducto de bisulfito de naltrexona.

Ejemplos

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no excluyentes.

En el presente contexto, la pureza química se mide por HPLC utilizando las condiciones siguientes:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 70
- 75
- 80
- 85
- 90
- 95
- 100
- 105
- 110
- 115
- 120
- 125
- 130
- 135
- 140
- 145
- 150
- 155
- 160
- 165
- 170
- 175
- 180
- 185
- 190
- 195
- 200
- 205
- 210
- 215
- 220
- 225
- 230
- 235
- 240
- 245
- 250
- 255
- 260
- 265
- 270
- 275
- 280
- 285
- 290
- 295
- 300
- 305
- 310
- 315
- 320
- 325
- 330
- 335
- 340
- 345
- 350
- 355
- 360
- 365
- 370
- 375
- 380
- 385
- 390
- 395
- 400
- 405
- 410
- 415
- 420
- 425
- 430
- 435
- 440
- 445
- 450
- 455
- 460
- 465
- 470
- 475
- 480
- 485
- 490
- 495
- 500
- 505
- 510
- 515
- 520
- 525
- 530
- 535
- 540
- 545
- 550
- 555
- 560
- 565
- 570
- 575
- 580
- 585
- 590
- 595
- 600
- 605
- 610
- 615
- 620
- 625
- 630
- 635
- 640
- 645
- 650
- 655
- 660
- 665
- 670
- 675
- 680
- 685
- 690
- 695
- 700
- 705
- 710
- 715
- 720
- 725
- 730
- 735
- 740
- 745
- 750
- 755
- 760
- 765
- 770
- 775
- 780
- 785
- 790
- 795
- 800
- 805
- 810
- 815
- 820
- 825
- 830
- 835
- 840
- 845
- 850
- 855
- 860
- 865
- 870
- 875
- 880
- 885
- 890
- 895
- 900
- 905
- 910
- 915
- 920
- 925
- 930
- 935
- 940
- 945
- 950
- 955
- 960
- 965
- 970
- 975
- 980
- 985
- 990
- 995
- 1000
- 1005
- 1010
- 1015
- 1020
- 1025
- 1030
- 1035
- 1040
- 1045
- 1050
- 1055
- 1060
- 1065
- 1070
- 1075
- 1080
- 1085
- 1090
- 1095
- 1100
- 1105
- 1110
- 1115
- 1120
- 1125
- 1130
- 1135
- 1140
- 1145
- 1150
- 1155
- 1160
- 1165
- 1170
- 1175
- 1180
- 1185
- 1190
- 1195
- 1200
- 1205
- 1210
- 1215
- 1220
- 1225
- 1230
- 1235
- 1240
- 1245
- 1250
- 1255
- 1260
- 1265
- 1270
- 1275
- 1280
- 1285
- 1290
- 1295
- 1300
- 1305
- 1310
- 1315
- 1320
- 1325
- 1330
- 1335
- 1340
- 1345
- 1350
- 1355
- 1360
- 1365
- 1370
- 1375
- 1380
- 1385
- 1390
- 1395
- 1400
- 1405
- 1410
- 1415
- 1420
- 1425
- 1430
- 1435
- 1440
- 1445
- 1450
- 1455
- 1460
- 1465
- 1470
- 1475
- 1480
- 1485
- 1490
- 1495
- 1500
- 1505
- 1510
- 1515
- 1520
- 1525
- 1530
- 1535
- 1540
- 1545
- 1550
- 1555
- 1560
- 1565
- 1570
- 1575
- 1580
- 1585
- 1590
- 1595
- 1600
- 1605
- 1610
- 1615
- 1620
- 1625
- 1630
- 1635
- 1640
- 1645
- 1650
- 1655
- 1660
- 1665
- 1670
- 1675
- 1680
- 1685
- 1690
- 1695
- 1700
- 1705
- 1710
- 1715
- 1720
- 1725
- 1730
- 1735
- 1740
- 1745
- 1750
- 1755
- 1760
- 1765
- 1770
- 1775
- 1780
- 1785
- 1790
- 1795
- 1800
- 1805
- 1810
- 1815
- 1820
- 1825
- 1830
- 1835
- 1840
- 1845
- 1850
- 1855
- 1860
- 1865
- 1870
- 1875
- 1880
- 1885
- 1890
- 1895
- 1900
- 1905
- 1910
- 1915
- 1920
- 1925
- 1930
- 1935
- 1940
- 1945
- 1950
- 1955
- 1960
- 1965
- 1970
- 1975
- 1980
- 1985
- 1990
- 1995
- 2000
- 2005
- 2010
- 2015
- 2020
- 2025
- 2030
- 2035
- 2040
- 2045
- 2050
- 2055
- 2060
- 2065
- 2070
- 2075
- 2080
- 2085
- 2090
- 2095
- 2100
- 2105
- 2110
- 2115
- 2120
- 2125
- 2130
- 2135
- 2140
- 2145
- 2150
- 2155
- 2160
- 2165
- 2170
- 2175
- 2180
- 2185
- 2190
- 2195
- 2200
- 2205
- 2210
- 2215
- 2220
- 2225
- 2230
- 2235
- 2240
- 2245
- 2250
- 2255
- 2260
- 2265
- 2270
- 2275
- 2280
- 2285
- 2290
- 2295
- 2300
- 2305
- 2310
- 2315
- 2320
- 2325
- 2330
- 2335
- 2340
- 2345
- 2350
- 2355
- 2360
- 2365
- 2370
- 2375
- 2380
- 2385
- 2390
- 2395
- 2400
- 2405
- 2410
- 2415
- 2420
- 2425
- 2430
- 2435
- 2440
- 2445
- 2450
- 2455
- 2460
- 2465
- 2470
- 2475
- 2480
- 2485
- 2490
- 2495
- 2500
- 2505
- 2510
- 2515
- 2520
- 2525
- 2530
- 2535
- 2540
- 2545
- 2550
- 2555
- 2560
- 2565
- 2570
- 2575
- 2580
- 2585
- 2590
- 2595
- 2600
- 2605
- 2610
- 2615
- 2620
- 2625
- 2630
- 2635
- 2640
- 2645
- 2650
- 2655
- 2660
- 2665
- 2670
- 2675
- 2680
- 2685
- 2690
- 2695
- 2700
- 2705
- 2710
- 2715
- 2720
- 2725
- 2730
- 2735
- 2740
- 2745
- 2750
- 2755
- 2760
- 2765
- 2770
- 2775
- 2780
- 2785
- 2790
- 2795
- 2800
- 2805
- 2810
- 2815
- 2820
- 2825
- 2830
- 2835
- 2840
- 2845
- 2850
- 2855
- 2860
- 2865
- 2870
- 2875
- 2880
- 2885
- 2890
- 2895
- 2900
- 2905
- 2910
- 2915
- 2920
- 2925
- 2930
- 2935
- 2940
- 2945
- 2950
- 2955
- 2960
- 2965
- 2970
- 2975
- 2980
- 2985
- 2990
- 2995
- 3000
- 3005
- 3010
- 3015
- 3020
- 3025
- 3030
- 3035
- 3040
- 3045
- 3050
- 3055
- 3060
- 3065
- 3070
- 3075
- 3080
- 3085
- 3090
- 3095
- 3100
- 3105
- 3110
- 3115
- 3120
- 3125
- 3130
- 3135
- 3140
- 3145
- 3150
- 3155
- 3160
- 3165
- 3170
- 3175
- 3180
- 3185
- 3190
- 3195
- 3200
- 3205
- 3210
- 3215
- 3220
- 3225
- 3230
- 3235
- 3240
- 3245
- 3250
- 3255
- 3260
- 3265
- 3270
- 3275
- 3280
- 3285
- 3290
- 3295
- 3300
- 3305
- 3310
- 3315
- 3320
- 3325
- 3330
- 3335
- 3340
- 3345
- 3350
- 3355
- 3360
- 3365
- 3370
- 3375
- 3380
- 3385
- 3390
- 3395
- 3400
- 3405
- 3410
- 3415
- 3420
- 3425
- 3430
- 3435
- 3440
- 3445
- 3450
- 3455
- 3460
- 3465
- 3470
- 3475
- 3480
- 3485
- 3490
- 3495
- 3500
- 3505
- 3510
- 3515
- 3520
- 3525
- 3530
- 3535
- 3540
- 3545
- 3550
- 3555
- 3560
- 3565
- 3570
- 3575
- 3580
- 3585
- 3590
- 3595
- 3600
- 3605
- 3610
- 3615
- 3620
- 3625
- 3630
- 3635
- 3640
- 3645
- 3650
- 3655
- 3660
- 3665
- 3670
- 3675
- 3680
- 3685
- 3690
- 3695
- 3700
- 3705
- 3710
- 3715
- 3720
- 3725
- 3730
- 3735
- 3740
- 3745
- 3750
- 3755
- 3760
- 3765
- 3770
- 3775
- 3780
- 3785
- 3790
- 3795
- 3800
- 3805
- 3810
- 3815
- 3820
- 3825
- 3830
- 3835
- 3840
- 3845
- 3850
- 3855
- 3860
- 3865
- 3870
- 3875
- 3880
- 3885
- 3890
- 3895
- 3900
- 3905
- 3910
- 3915
- 3920
- 3925
- 3930
- 3935
- 3940
- 3945
- 3950
- 3955
- 3960
- 3965
- 3970
- 3975
- 3980
- 3985
- 3990
- 3995
- 4000
- 4005
- 4010
- 4015
- 4020
- 4025
- 4030
- 4035
- 4040
- 4045
- 4050
- 4055
- 4060
- 4065
- 4070
- 4075
- 4080
- 4085
- 4090
- 4095
- 4100
- 4105
- 4110
- 4115
- 4120
- 4125
- 4130
- 4135
- 4140
- 4145
- 4150
- 4155
- 4160
- 4165
- 4170
- 4175
- 4180
- 4185
- 4190
- 4195
- 4200
- 4205
- 4210
- 4215
- 4220
- 4225
- 4230
- 4235
- 4240
- 4245
- 4250
- 4255
- 4260
- 4265
- 4270
- 4275
- 4280
- 4285
- 4290
- 4295
- 4300
- 4305
- 4310
- 4315
- 4320
- 4325
- 4330
- 4335
- 4340
- 4345
- 4350
- 4355
- 4360
- 4365
- 4370
- 4375
- 4380
- 4385
- 4390
- 4395
- 4400
- 4405
- 4410
- 4415
- 4420
- 4425
- 4430
- 4435
- 4440
- 4445
- 4450
- 4455
- 4460
- 4465
- 4470
- 4475
- 4480
- 4485
- 4490
- 4495
- 4500
- 4505
- 4510
- 4515
- 4520
- 4525
- 4530
- 4535
- 4540
- 4545
- 4550
- 4555
- 4560
- 4565
- 4570
- 4575
- 4580
- 4585
- 4590
- 4595
- 4600
- 4605
- 4610
- 4615
- 4620
- 4625
- 4630
- 4635
- 4640
- 4645
- 4650
- 4655
- 4660
- 4665
- 4670
- 4675
- 4680
- 4685
- 4690
- 4695
- 4700
- 4705
- 4710
- 4715
- 4720
- 4725
- 4730
- 4735
- 4740
- 4745
- 4750
- 4755
- 4760
- 4765
- 4770
- 4775
- 4780
- 4785
- 4790
- 4795
- 4800
- 4805
- 4810
- 4815
- 4820
- 4825
- 4830
- 4835
- 4840
- 4845
- 4850
- 4855
- 4860
- 4865
- 4870
- 4875
- 4880
- 4885
- 4890
- 4895
- 4900
- 4905
- 4910
- 4915
- 4920
- 4925
- 4930
- 4935
- 4940
- 4945
- 4950
- 4955
- 4960
- 4965
- 4970
- 4975
- 4980
- 4985
- 4990
- 4995
- 5000
- 5005
- 5010
- 5015
- 5020
- 5025
- 5030
- 5035
- 5040
- 5045
- 5050
- 5055
- 5060
- 5065
- 5070
- 5075
- 5080
- 5085
- 5090
- 5095
- 5100
- 5105
- 5110
- 5115
- 5120
- 5125
- 5130
- 5135
- 5140
- 5145
- 5150
- 5155
- 5160
- 5165
- 5170
- 5175
- 5180
- 5185
- 5190
- 5195
- 5200
- 5205
- 5210
- 5215
- 5220
- 5225
- 5230
- 5235
- 5240
- 5245
- 5250
- 5255
- 5260
- 5265
- 5270
- 5275
- 5280
- 5285
- 5290
- 5295
- 5300
- 5305
- 5310
- 5315
- 5320
- 5325
- 5330
- 5335
- 5340
- 5345
- 5350
- 5355
- 5360
- 5365
- 5370
- 5375
- 5380
- 5385
- 5390
- 5395
- 5400
- 5405
- 5410
- 5415
- 5420
- 5425
- 5430
- 5435
- 5440
- 5445
- 5450
- 5455
- 5460
- 5465
- 5470
- 5475
- 5480
- 5485
- 5490
- 5495
- 5500
- 5505
- 5510
- 5515
- 5520
- 5525
- 5530
- 5535
- 5540
- 5545
- 5550
- 5555
- 5560
- 5565
- 5570
- 5575
- 5580
- 5585
- 5590
- 5595
- 5600
- 5605
- 5610
- 5615
- 5620
- 5625
- 5630
- 5635
- 5640
- 5645
- 5650
- 5655
- 5660
- 5665
- 5670
- 5675
- 5680
- 5685
- 5690
- 5695
- 5700
- 5705
- 5710
- 5715
- 5720
- 5725
- 5730
- 5735
- 5740
- 5745
- 5750
- 5755
- 5760
- 5765
- 5770
- 5775
- 5780
- 5785
- 5790
- 5795
- 5800
- 5805
- 5810
- 5815
- 5820
- 5825
- 5830
- 5835
- 5840
- 5845
- 5850
- 5855
- 5860
- 5865
- 5870
- 5875
- 5880
- 5885
- 5890
- 5895
- 5900
- 5905
- 5910
- 5915
- 5920
- 5925
- 5930
- 5935
- 5940
- 5945
- 5950
- 5955
- 5960
- 5965
- 5970
- 5975
- 5980
- 5985
- 5990
- 5995
- 6000
- 6005
- 6010
- 6015
- 6020
- 6025
- 6030
- 6035
- 6040
- 6045
- 6050
- 6055
- 6060
- 6065
- 6070
- 6075
- 6080
- 6085
- 6090
- 6095
- 6100
- 6105
- 6110
- 6115
- 6120
- 6125
- 6130
- 6135
- 6140
- 6145
- 6150
- 6155
- 6160
- 6165
- 6170
- 6175
- 6180
- 6185
- 6190
- 6195
- 6200
- 6205
- 6210
- 6215
- 6220
- 6225
- 6230
- 6235
- 6240
- 6245
- 6250
- 6255
- 6260
- 6265
- 6270
- 6275
- 6280
- 6285
- 6290
- 6295
- 6300
- 6305
- 6310
- 6315
- 6320
- 6325
- 6330
- 6335
- 6340
- 6345
- 6350
- 6355
- 6360
- 6365
- 6370
- 6375
- 6380
- 6385
- 6390
- 6395
- 6400
- 6405
- 6410
- 6415
- 6420
- 6425
- 6430
- 6435
- 6440
- 6445
- 6450
- 6455
- 6460
- 6465
- 6470
- 6475
- 6480
- 6485
- 6490
- 6495
- 6500
- 6505
- 6510
- 6515
- 6520
- 6525
- 6530
- 6535
- 6540
- 6545
- 6550
- 6555
- 6560
- 6565
- 6570
- 6575
- 6580
- 6585
- 6590
- 6595
- 6600
- 6605
- 6610
- 6615
- 6620
- 6625
- 6630
- 6635
- 6640
- 6645
- 6650
- 6655
- 6660
- 6665
- 6670
- 6675
- 6680
- 6685
- 6690
- 6695
- 6700
- 6705
- 6710
- 6715
- 6720
- 6725
- 6730
- 6735
- 6740
- 6745
- 6750
- 6755
- 6760
- 6765
- 6770
- 6775
- 6780
- 6785
- 6790
- 6795
- 6800
- 6805
- 6810
- 6815
- 6820
- 6825
- 6830
- 6835
- 6840
- 6845
- 6850
- 6855
- 6860
- 6865
- 6870
-

óxido de metildifenilfosfina, 4,0% de óxido de trifenilfosfina; se trató con 0,34 g de bisulfito de sodio y se concentró al vacío destilando 323 g de disolvente. La mezcla concentrada se enfrió hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetona (34 mL) obteniéndose 21 g de HCl de nalmefeno. El análisis por HPLC (% por área): 98,92% de nalmefeno, 0,09% de naltrexona, 0,04% de óxido de metildifenilfosfina, 0,16% de óxido de trifenilfosfina.

10 Ejemplo 2 Recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una solución acuosa (incluyendo la extracción con disolvente orgánico).

El licor madre de HCl de nalmefeno acuoso (400 g); que contenía aproximadamente 36 g de "residuo de evaporación" con la siguiente composición (% por área de HPLC): 92,08% de nalmefeno, 0,49% de naltrexona, 0,8% de óxido de metildifenilfosfina, 4,0% de óxido de trifenilfosfina; se extrajo con diclorometano (2*50 mL). La capa acuosa luego se concentró al vacío, obteniéndose una suspensión. Se cargó bisulfito de sodio (0,3 g) y la mezcla se mantuvo a 60–65°C durante tres horas. La suspensión se enfrió hasta 0–5°C y el sólido se filtró y se lavó con diclorometano (50 mL) y acetona (aproximadamente 30 mL) para obtener 28 g de HCl de nalmefeno. El análisis por HPLC (% por área): 99,36% de nalmefeno, 0,12% de naltrexona. Óxido de metildifenilfosfina y óxido de trifenilfosfina por debajo del límite de detección.

25 Ejemplo 3. Recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una solución acuosa (incluyendo la extracción con disolvente orgánico).

El licor madre de HCl de nalmefeno acuoso (145 g); que contenía aproximadamente 16 g de "residuo de evaporación" con la siguiente composición (% por área de HPLC): 90,97% de nalmefeno, 0,23% de naltrexona, 1,1% de

óxido de metildifenilfosfina, 4,9% de óxido de trifenilfosfina; se extrajo con diclorometano (2*30 L). La capa acuosa luego se concentró al vacío destilando 128 kg de disolvente. La suspensión se diluyó con agua (7 kg). Se agregó 0,15 kg de bisulfito de sodio y la mezcla se mantuvo a 60–65°C durante cuatro horas. La suspensión se enfrió hasta 0–5°C y se agitó durante cuatro horas. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano (50 L) y acetona (15 L) para obtener 12,8 g de HCl de nalmefeno. Análisis por HPLC (% por área): 99,12% de nalmefeno, 0,05% de naltrexona. Óxido de metildifenilfosfina y óxido de trifenilfosfina por debajo del límite de detección.

10

Ejemplo 4. Ejemplo comparativo (sin adición de sal de bisulfito, sin extracción con disolvente orgánico).

El licor madre de HCl de nalmefeno acuoso (400 g); que contenía aproximadamente 44 g de "residuo de evaporación" con la siguiente composición (% por área de HPLC): 92,08% de nalmefeno, 0,49% de naltrexona, 0,77% de óxido de metildifenilfosfina, 4,0% de óxido de trifenilfosfina; se concentró al vacío destilando 323 g de disolvente. La mezcla concentrada se enfrió hasta 0°C y se mantuvo a esta temperatura durante la noche. El sólido se filtró y se lavó con acetona (34 mL) obteniéndose 28,5 g de HCl de nalmefeno. Análisis por HPLC (% por área): 97,42% de nalmefeno, 0,24% de naltrexona, 0,06% de óxido de metildifenilfosfina, 1,9% de óxido de trifenilfosfina.

La comparación de los datos del Ejemplo 4 con los datos de los Ejemplos 1–3 demuestra claramente que la cantidad de naltrexona en el producto final se reduce eficientemente por el proceso de la invención. Los Ejemplos 2 y 3 muestran además que la cantidad de óxido de metildifenilfosfina y óxido de trifenilfosfina se reduce por extracción con disolvente orgánico.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno a partir de una composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona,
5 comprendiendo dicho proceso el paso de aislar clorhidrato de nalmefeno a partir de una suspensión acuosa que comprende aducto de bisulfito de naltrexona y clorhidrato de nalmefeno sólido.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha composición
10 acuosa es una solución acuosa.
3. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–2 que comprende los pasos siguientes;
(b) concentrar la composición acuosa;
15 (c) mezclar la composición acuosa con una sal de bisulfito o con una sal adecuada generando el anión de bisulfito en un medio acuoso, en el que los pasos (b) y (c) se pueden llevar a cabo en forma simultánea y/o consecutiva en cualquier orden,
(d) enfriar la mezcla obtenida de los pasos (b) y (c),
20 (e) aislar el sólido de la mezcla obtenida en el paso (d), para obtener clorhidrato de nalmefeno
4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma simultánea.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma consecutiva comenzando en el paso (c), seguido por el paso (b).
- 5 6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los pasos (b) y (c) se llevan a cabo en forma consecutiva comenzando en el paso (b), seguido por el paso (c).
7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3–6, que
10 comprende el paso inicial (a) que se lleva a cabo antes de los pasos (b) y (c);
(a) extraer la composición acuosa con un disolvente orgánico seguido por el aislamiento de la capa acuosa,
en el que la composición acuosa del paso (b) o (c) comprende la capa acuosa aislada del paso (a).
- 15 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el disolvente orgánico en el paso (a) es diclorometano.
9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3–8, en el
20 que la concentración en el paso (b) se lleva a cabo por destilación al vacío.
10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3–9, en el que la sal de bisulfito en el paso (c) es bisulfito de sodio.
- 25 11. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3–10 seguido por el paso;

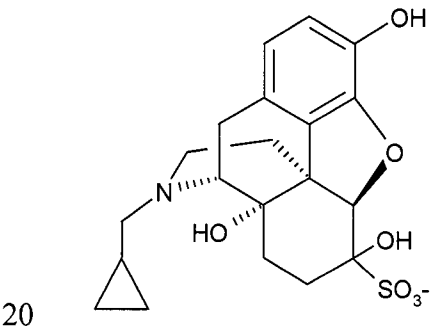
(f) lavar el sólido obtenido en el paso (e) con uno o más disolventes orgánicos adecuados.

12. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–11, en el que dicha composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprende un licor madre obtenido a partir de un método de preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno.

13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–11, en el que dicha composición acuosa que contiene clorhidrato de nalmefeno y naltrexona, comprende un licor madre obtenido a partir de un método de preparación de clorhidrato monohidrato de nalmefeno.

14. Un proceso para la preparación de clorhidrato dihidrato de nalmefeno o clorhidrato monohidrato de nalmefeno, en el que dicho proceso incluye la recuperación de clorhidrato de nalmefeno por un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–13.

15. Un compuesto representado por la fórmula



RESUMEN

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol clorhidrato] a partir de una composición acuosa que
5 contiene nalmefeno y ciertas impurezas.



REPRESENTACION Y PODER

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; CONZALO 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, enseñanzas, 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.

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; CONZALO 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 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; 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

John Meidahl Petersen

Patent Department

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

164633 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 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.

33

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 9 DE JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

[Signature]
ENRIQUE BORGES ART



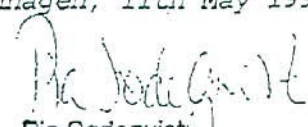
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

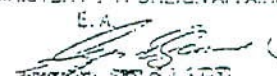
of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated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



Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist



THE TRUE SIGNATURE OF
P. A. SØDEQUIST
18 MAY 1998
MINISTERIET FOR UDENRIGSANLÆG
E.A.

ENGLE BLIGAARD

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

651248
Paulo Rinaldi
CUMPLIR LAS FUNCIONES EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

M. J.
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTO DOMINGO D.R.

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 (Aparece un símbolo)
ERHVERVSMINISTERIET

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 JUN 14 PM 12:18
Jefe de Legalizaciones
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
SUYA 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

39

CAVELIER

ABOGADOS

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

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 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 SANCHEZ,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(s)on *Enilio Fenero*
Williamson y Luz Clemencia
Duárez de Ruz
 Quien(es) exhibió(ron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) 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 se firma esta diligencia.

Enilio Fenero
Luz Clemencia Suárez



0817-DK-NP

ASSIGNMENT

We,

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

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
 Ottiliavej 9
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 00948 filed on 6 December 2011 and corresponding patent applications, entitled

“PROCESS FOR RECOVERY OF NALMEFENE HYDROCHLORIDE”

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 through out 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, 20-11-2012
 Place & Date

Carla De Faveri
 Carla De Faveri

Padova, 20/11/2012
 Place & Date

Mariano Stivanello
 Mariano Stivanello

CESIÓN

Nosotros,

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

Y

Mariano Stivanello
Via Marostica 20
IT-36015 Schio (VI)
ITALIA
(Nacionalidad: italiana)

como los inventores, por el presente acordamos y cedemos, y por el presente cedemos, transferimos y traspasamos a

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

(en adelante denominado el Cesionario), a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, el completo derecho, título e interés en y para todos los asuntos inventados por nosotros y divulgados en la Solicitud de Patente Danesa No. PA 2011 00948 presentada el 6 de Diciembre de 2011 y las correspondientes solicitudes de patente, tituladas

“PROCESO PARA LA RECUPERACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENE”

y en y para cualesquiera y todas las solicitudes de división de las mismas; y en y para todas las correspondientes solicitudes de patente y todos los Derechos de Tratado y Convención de cualquier clase en todos los países a lo largo del mundo, para todo tal asunto.

Además, acordamos que comunicaremos al mencionado cesionario o a sus representantes, cualesquiera hechos conocidos por nosotros en relación con la mencionada invención, y testificaremos en cualquier proceso legal, firmaremos todos los papeles legales, suscribiremos todos los apeles de cesión necesarios para hacer que cualesquiera y todas las patentes sobre la mencionada invención sean expedidas al mencionado cesionario, realizaremos todos los juramentos necesarios y haremos en general, todo lo que sea necesario o deseable para ayudar al mencionado

42

cesionario, a sus sucesores y cesionarios, para obtener y hacer cumplir la protección adecuada para la mencionada invención.

La cesión no involucra el pago de ninguna contraprestación que exceda de DKK 10 000.

Podova, 20-11-2012
Lugar & Fecha

(Firmado)
Carla De Faveri

Podova, 20-11-2012
Lugar & Fecha

(Firmado)
Mariano Stivanello

Traducción realizada por Hilda Aguilera de Piedrahita
COLO 3003 841 135 8 - Id. 266279

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0058341

Bogotá D.C., Junio 03 de 2014 - 16:55:59

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	644037564	03/06/2014	15.230.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122226- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 11:38:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Código: 03003-842-135-8

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

Junio 3 de 2014 - 16:56:46

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0059592

Bogotá D.C., Junio 05 de 2014 - 09:06:43

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	53575	22/05/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	53577	22/05/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	55979	28/05/2014		21.000.00
RECIBO DE CA	999999999	55995	28/05/2014		128.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56002	28/05/2014		180.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56023	28/05/2014		5.000.00
RECIBO DE CA	999999999	56024	28/05/2014		5.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

5 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

155.000.00

\$155.000.00

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

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122226- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 11:38:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 46

Código: 03003-841-135-8

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

Junio 5 de 2014 - 09:06:44

45

 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 PA 2011 00948 2011/12/06 DK 61/567,148 2011/12/06 US		(51) Int Cl: C07D 489/008 (71) Solicitante(s) H. LUNDBECK (72) Inventor(es) CARLA DE FAVERI Y MARIANO STIVANELLO (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2014/07/06 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 2012/12/06 No. de solicitud PCT/EP2012/074623		(87) Publicación internacional Fecha: 2013/06/13 N° publicación: WO 2013/083685 A1	
(54) Título: PROCESO DE RECUPERACIÓN DE CLORHIDRATO DE NALMEFENO			

Resumen:

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la recuperación de clorhidrato de nalmefeno [17-(ciclopropilmetil)-4,5-alfa-epoxi-6-metilenmorfinan-3,14-diol clorhidrato] a partir de una composición acuosa que contiene nalmefeno y ciertas impurezas.

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 ☐

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-122226- -00000-0000

Fecha: 2014-06-06 11:38:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios 46

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
CONSULTA DE DOCUMENTOS**

PAGINA SIN DIGITALIZAR