



Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente 08-116-443

TÍTULO SOLICITADO: FORMULACIONES DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA.

PUBLICACIÓN: Gaceta 603 de 31 de Abril de 2009, N° de publicación 42.

PRIORIDAD: US 60/798.272 de 05/05/2006.

SOLICITANTE: WYETH.

APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ.

TRÁMITE: REMISION DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

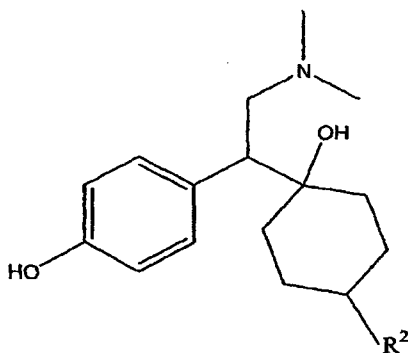
Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **08 116.443**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 18 y 20 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.**, legítimo interés para remitir esta información, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mi cliente está interesado, por su misma condición de industria farmacéutica, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTO DE LA INFORMACIÓN REMITIDA

La solicitud colombiana en trámite **08-116-443** que se refiere a una formulación de liberación modificada en forma de tableta recubierta o multiparticulado recubierto que comprende un compuesto de la



$R^2 = \text{Cl, F, Br, CH}_3, \text{CF}_3, \text{SCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NO}_2, \text{CN, OH, OC}_1 - \text{C}_6 \text{ alkyl, substituted OC}_1 - \text{C}_6 \text{ alkyl}$

estructura o un profármaco o su sal farmacéuticamente aceptable, no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, debe tenerse en cuenta el hecho que la solicitud colombiana en trámite incurre en una improcedencia directa de patentabilidad al reivindicar un método de tratamiento, tal y como se evidencia en la reivindicación 44 de dicha solicitud, en donde se menciona "Un método para tratar síndrome del intestino irritable en un mamífero en necesidad de este, que comprende proporcionar a dicho mamífero una cantidad efectiva de una formulación de acuerdo con la reivindicación 1". En efecto la Comunidad Andina de Naciones en su aparte d del

artículo 20 del capítulo I, acerca de los requisitos de patentabilidad, menciona literalmente que *“No serán patentables: d) Los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal, así como los métodos de diagnóstico aplicados a los seres humanos o a animales.”*

En primer término debo anotar que, aún si fuese posible el patentamiento de los métodos terapéuticos, los interesados deberían demostrar, en forma siquiera sumaria, su utilidad terapéutica (en este caso el tratamiento del síndrome del intestino irritable) de los compuestos reivindicados, cosa que no ocurre en la presente solicitud, particularmente en el aparte VI del capítulo descriptivo, pues éste está basado exclusivamente en información especulativa, carente de cualquier evidencia científica, circunstancia que de suyo podría comprometer la aplicación industrial médica de los compuestos y formulaciones en cuestión.

En segundo lugar, y esta vez refiriéndonos a la ausencia de nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, es importante resaltar que, como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, las formulaciones tipo tableta recubierta o multiparticulado (granulados o pellets) recubierto para liberación controlada de principios activos, corresponden a dos tipos de formulaciones sólidas bastante descritas y utilizadas con anterioridad en el estado de la técnica. En efecto, se reconoce que los comprimidos de liberación controlada¹ se formulan de tal manera que el principio activo alcance concentraciones sostenidas durante periodos prolongados de tiempo en el organismo. Existen diversos tipos, entre los que se incluyen los comprimidos de liberación retardada, los de acción repetida, y los de liberación sostenida.

Estos comprimidos pueden obtenerse por diversos métodos, uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilaginosa que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo. Otra forma de controlar la liberación consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas especiales que permiten la cesión del fármaco por difusión, osmosis, etc. Estas características, se encuentran claramente aplicadas en la formulación de la solicitud colombiana en cuestión, en donde se hace mención explícita tanto de “un componente que controla la velocidad” (HPMC)

¹ Vila Jato J.L. Tecnología farmacéutica. Volumen II. Páginas 145 a 155.

como de “un recubrimiento que controla la velocidad” (Etilcelulosa y HPMC). Dentro de estos recubrimientos, es especialmente reconocido el recubrimiento entérico o gastrorresistente. Dicho recubrimiento puede realizarse por la diversas técnicas de recubrimiento descritas en el estado de la técnica, y los materiales utilizados mas comunes suelen utilizarse habitualmente polímeros de naturaleza acida, tales como el acetofalato de celulosa, el acetofalato de polivinilo, los copolímeros del acido metacrílico, la goma laca, el ftalato de HPMC, entre muchos otros. Estas características también se encuentran presentes en las formulaciones expuestas por la solicitud colombiana en cuestión, en donde por ejemplo se hace mención explícita de ácido metacrílico, metacrilatos, copolímero de acido metacrílico tipo C y citrato de trietilo.

Otros compuestos que se mencionan en esta solicitud colombiana, también son de uso convencional dentro de las formulaciones farmacéuticas sólidas, por ejemplo la celulosa microcristalina como aglutinante (Avicel), el estereato de magnesio o talco como lubricantes y el polietilenglicol como plastificante en películas de recubrimiento.

Si bien hemos mencionado hasta el momento las formulaciones tipo comprimido, cabe indicar que para los multiparticulados también son reconocidos en el estado de la técnica diversas técnicas para su recubrimiento, aplicadas posteriormente al respectivo proceso también reconocido, de aglomeración de partículas, que puede ser a través de pelletización² o granulación³. Es así como la mayor parte de los sistemas entéricos de liberación clónica descritos hasta el momento son capsulas (o comprimidos) recubiertos fundamentalmente con Eudagrit S o L, acetofalato de celulosa o son microesferas elaboradas con estos polímeros o a partir de mezclas con otras variedades poliméricas. Existen entonces varias formulaciones comercializadas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que liberan acido 5-aminosalicílico (5-ASA) a nivel colónico. Tanto el 5-ASA como algunos corticoides utilizados para el mismo fin, así como péptidos y proteínas, han sido y son objeto de un gran número de investigaciones relacionadas con estos sistemas⁴. Como se puede apreciar claramente, estas características expuestas coinciden a la perfección con las características de las formulaciones de multiparticulados mencionadas por la solicitud colombiana en cuestión,

² Vila Jato. J.L. Tecnología farmacéutica. Volumen II. Paginas 115 a 116.

³ Vila Jato. J.L. Tecnología farmacéutica. Volumen II. Paginas 109 a 121.

⁴ Vila Jato. J.L. Tecnología farmacéutica. Volumen II. Paginas 412 a 414.

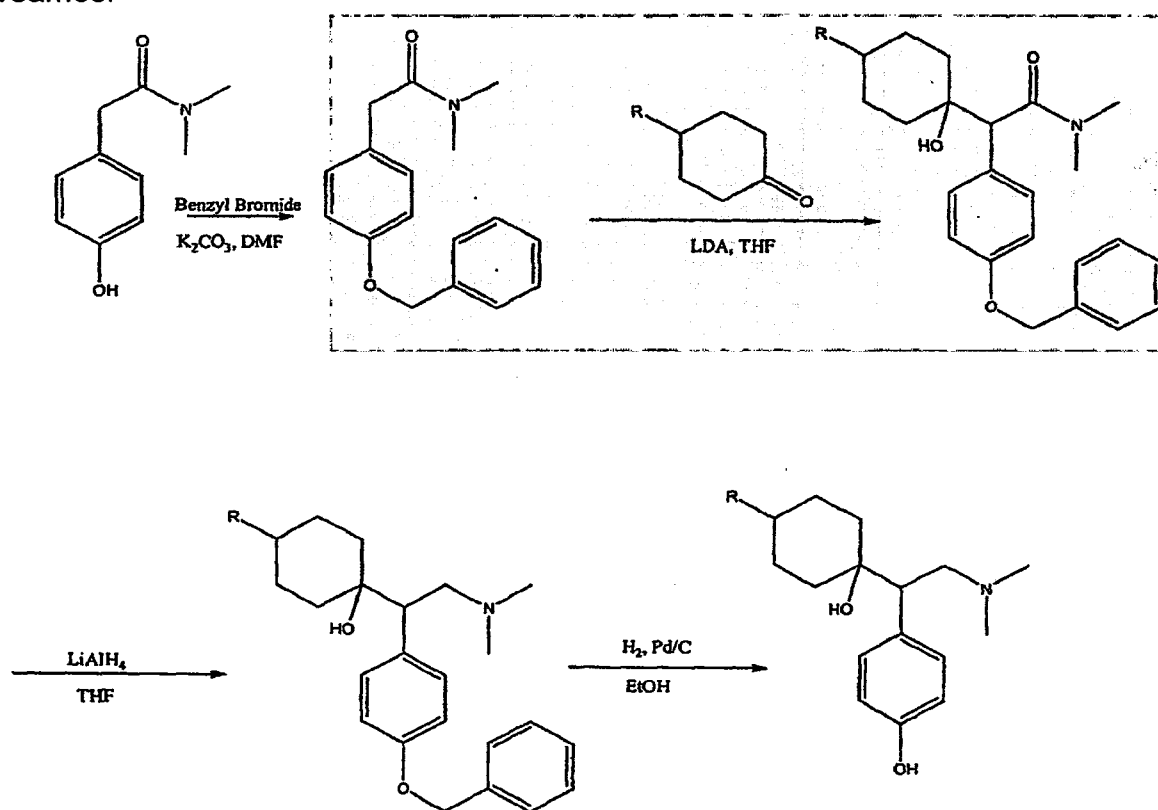
específicamente porque se menciona la formulación de estos multiparticulados con los polímeros adecuados para la formación de un sistema multiparticulado entérico que luego se puede incluir en una cápsula y que es útil precisamente en el tratamiento del síndrome del intestino irritable.

En otras palabras, la solicitud colombiana en trámite no puede argumentar nivel inventivo alguno, al incluir un principio activo en formulaciones farmacéuticas cuyas técnicas de obtención están claramente descritas con anterioridad, y en donde la inclusión de cualquier clase de principio activo, se reduce a la aplicación de los respectivos ensayos de preformulación y formulación para poder obtener un medicamento con las características de eficacia, eficiencia, estabilidad y seguridad necesarias y previamente establecidas por el formulador.

Lo anteriormente expuesto y la versatilidad del uso de dichas formulaciones farmacéuticas, puede constatararse también en documentos en donde se incluyen diversos tipos de principios activos para el tratamiento de diversos tipos de trastornos:

- ❖ Patente americana US4432966 publicada en 1984-02-21 y titulada "Compressed tablets for disintegration in the colon comprising an active ingredient containing nucleus coated with a first layer containing microcrystalline cellulose which is coated with an enteric organic polymer coating."
- ❖ Patente Americana US4775536 publicada en 1988-10-04 y titulada "Enteric coated tablet and process for making."
- ❖ Patente Americana US4857337 publicada en 1989-08-15 y titulada "Enteric coated aspirin tablets."
- ❖ Patente americana US5202159 publicada en 1993-04-13 y titulada "Preparation method of microdispersed tablet formulation of spray-dried sodium diclofenac enteric-coated microcapsules."
- ❖ La publicación internacional WO03099203A2 publicada en 2003-12-04 y titulada "ENTERIC COATED CAFFEINE TABLET."
- ❖ La patente europea EP1346723A1 publicada en 2003-09-24 y titulada "Multiparticulate enteric coated and multiparticulate enteric coated prolonged release formulations containing NADH."

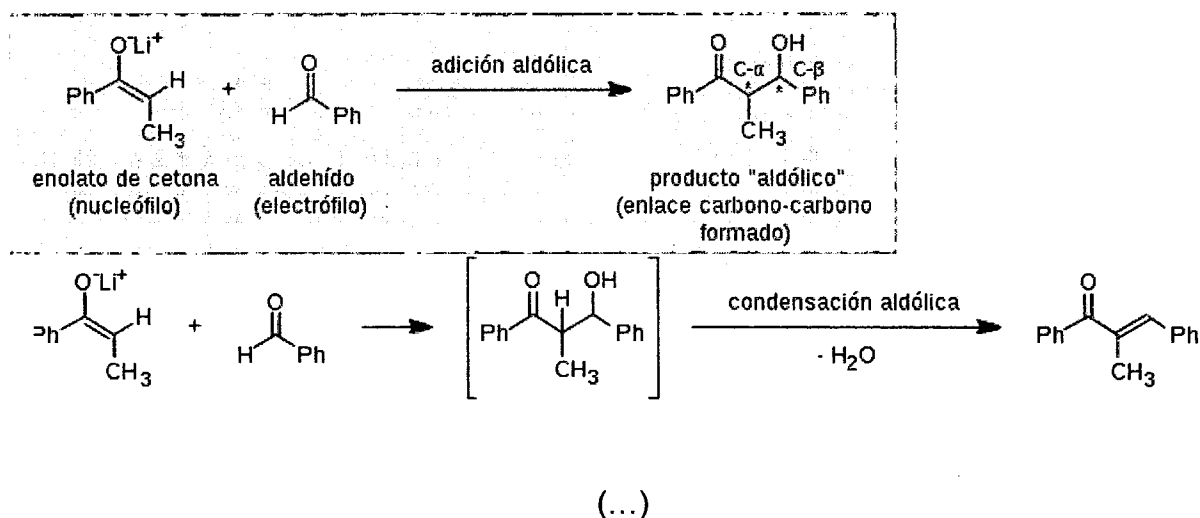
Para finalizar podemos también exponer la falta de nivel inventivo en la obtención de los compuestos que se reivindican en la solicitud colombiana en trámite. En el respectivo capítulo descriptivo, la correspondiente solicitud colombiana muestra la siguiente secuencia de pasos que puede dar origen a los compuestos de fórmula I, veamos:



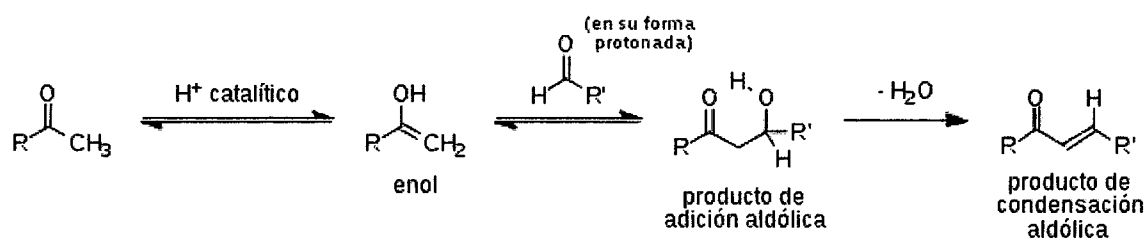
Como cualquier persona medianamente versada en la materia de síntesis química debe reconocer, el paso resaltado y que da origen a la inclusión del anillo sustituido en la posición posición 4 o p (para) respecto al carbonilo, siendo dicha sustitución la que diferencia estos compuestos de fórmula 1 de otros ya reconocidos en el estado de la técnica tales como la O-desmetilvenlafaxina⁵, resulta ser una clásica reacción del tipo Adición Aldólica en donde interviene el LDA (Diisopropilamida de Litio) como base fuerte para permitir dicha adición vía enolato⁶:

⁵ Publicación internacional WO 00/32555 publicada el 08 de Junio de 2000 y patente americana US 2003/018083 publicada el 23 de enero de 2003.

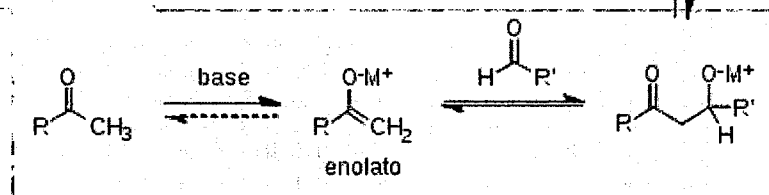
⁶ http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_alde%C3%B3lica



Vía del ENOL



Vía del ENOLATO



En conclusión, la solicitud colombiana en trámite carece de los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, en primer lugar porque carece de nivel inventivo al reivindicar la inclusión de un principio activo carente de nivel inventivo *per se*, en formulaciones farmacéuticas reconocidas y descritas con anterioridad en el estado de la técnica y porque además incurre en una improcedencia de patentabilidad directa al reivindicar un método terapéutico.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 18 y 20 de (Requisitos de Patentabilidad).

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

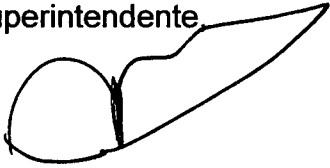
- ❖ Portadas y capítulos reivindicatorios de los siguientes documentos: Patente americana US4432966 publicada en 1984-02-21 y titulada "Compressed tablets for disintegration in the colon comprising an active ingredient containing nucleus coated with a first layer containing microcrystalline cellulose which is coated with an enteric organic polymer coating."; Patente Americana US4775536 publicada en 1988-10-04 y titulada "Enteric coated tablet and process for making."; Patente Americana US4857337 publicada en 1989-08-15 y titulada "Enteric coated aspirin tablets."; Patente americana US5202159 publicada en 1993-04-13 y titulada "Preparation method of microdispersed tablet formulation of spray-dried sodium diclofenac enteric-coated microcapsules."; La publicacion internacional WO03099203A2 publicada en 2003-12-04 y titulada "ENTERIC COATED CAFFEINE TABLET." y La patente europea EP1346723A1 publicada en 2003-09-24 y titulada "Multiparticulate enteric coated and multiparticulate enteric coated prolonged release formulations containing NADH."
- ❖ Vila Jato. J.L. Tecnologia farmacéutica. Volumen II. Paginas 145 a 155, 115 a 116, 412 a 414 y 109 a 121.
- ❖ Publicación internacional WO 00/32555 publicada el 08 de Junio de 2000 y Patente americana US 2003/018083 publicada el 23 de enero de 2003.
- ❖ Copia de la página de Internet
http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_aldeh%C3%BDico

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. El mencionado en el acápite de pruebas.

Señor Superintendente.



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaquén

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

United States Patent [19]

Zeitoun et al.

[11] 4,432,966

[45] Feb. 21, 1984

[54] COMPRESSED TABLETS FOR
DISINTEGRATION IN THE COLON
COMPRISING AN ACTIVE INGREDIENT
CONTAINING NUCLEUS COATED WITH A
FIRST LAYER CONTAINING
MICROCRYSTALLINE CELLULOSE WHICH
IS COATED WITH AN ENTERIC ORGANIC
POLYMER COATING

[75] Inventors: Paul Zeitoun, Reims; Patrick Brisard,
Paris, both of France

[73] Assignee: Roussel-UCLAF, Romainville,
France

[21] Appl. No.: 413,483

[22] Filed: Aug. 31, 1982

Related U.S. Application Data

[63] Continuation of Ser. No. 214,413, Dec. 8, 1980, abandoned.

[30] Foreign Application Priority Data

Dec. 8, 1980 [FR] France 79 30202

[51] Int. Cl.³ A61K 9/24; A61K 9/36

[52] U.S. Cl. 424/21; 424/35

[58] Field of Search 424/19-22,
424/35; 106/163; 536/56

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,687,367 8/1954 Burrin 424/35
2,798,024 7/1957 Zapapas et al. 424/35
2,853,420 9/1958 Lowey 424/35
2,928,770 3/1960 Bardani 424/21
2,991,226 7/1961 Millar et al. 424/21
3,143,472 8/1964 Lappas et al. 424/33
3,162,541 12/1964 Battista 106/165
3,192,118 6/1965 Battista et al. 424/4
3,258,354 6/1966 Battista 106/163
3,259,537 7/1966 Battista 536/56 X
3,278,519 10/1966 Battista et al. 536/56

3,357,845 12/1967 Battista 536/56 X
3,371,015 2/1968 Sjogren et al. 424/33
3,372,132 3/1968 Cruz 536/56 X
3,420,931 1/1969 Daum et al. 424/33
3,431,338 3/1969 Munzel 424/21
3,784,683 1/1974 Prillig et al. 424/35
3,957,523 5/1976 Ohno et al. 424/362
3,981,984 9/1976 Signorino 424/35
4,001,390 1/1977 Ohno et al. 424/35
4,193,985 3/1980 Bechgaard 424/4
4,274,830 6/1981 Woznicki et al. 424/35

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

40-26918 11/1965 Japan 424/35
41-10839 6/1966 Japan 424/35
42-25410 12/1967 Japan 424/4
42-25412 12/1967 Japan 424/4
44-10799 5/1969 Japan 424/4
44-10798 5/1969 Japan 424/4
44-27839 11/1969 Japan 424/4
45-5275 2/1970 Japan 424/19
45-5277 2/1970 Japan 424/20
46-2117 1/1971 Japan 424/21
48-24246 7/1973 Japan 424/4
1538123 1/1979 United Kingdom .

Primary Examiner—Shep K. Rose

Attorney, Agent, or Firm—Bacon & Thomas

[57] ABSTRACT

Coated compressed tablets for oral administration are disclosed which substantially desintegrate specifically at the level of the colon. The tablets comprise a compressed center piece containing an active agent which center piece is coated by a first coating layer which is comprised of a mixture of a pharmaceutically acceptable film-forming organic polymer material which is non-deteriorated by a neutral or alkaline aqueous medium and microcrystalline cellulose and a second coating layer which is comprised of a pharmaceutically acceptable enteric organic polymer coating material.

7 Claims, No Drawings

-continued

OBSERVATIONS

FIRST COMPRESSED TABLET		SECOND COMPRESSED TABLET	
Condition and location		Condition and location	
<u>Compressed tablets of Example 6</u>			
DUR	CAECUM EATEN AWAY	INTACT	SMALL INTESTINE
CHA	DISINTEGRATED	INTACT	SMALL INTESTINE
DEL	DISINTEGRATED	INTACT	SMALL INTESTINE
AIR	DISINTEGRATED	DISINTEGRATED	
DER	EMPTIED RIGHT CORNER OF THE COLON	INTACT	SMALL INTESTINE
HUR	DISINTEGRATED	DISINTEGRATED	
BEN	EMPTIED RIGHT CORNER	INTACT	SMALL INTESTINE
<u>Compressed tablets of Example 7</u>			
MER	DISINTEGRATED	EATEN AWAY	SMALL INTESTINE
FRA	DISINTEGRATED	DISINTEGRATED	
BER	DISINTEGRATED	INTACT	SMALL INTESTINE
REM	DISINTEGRATED	INTACT	STOMACH
GON	DISINTEGRATED	INTACT	RIGHT CORNER
JOE	DISINTEGRATED	INTACT	STOMACH
NEP	EMPTIED RIGHT CORNER OF THE COLON	INTACT	CAECUM
LEG	DISINTEGRATED	DISINTEGRATED	
GAU	DISINTEGRATED	DISINTEGRATED	

What is claimed is:

1. A compressed tablet for oral administration and disintegration in the colon which consists essentially of:
 - (a) a microcrystalline cellulose-free compressed center piece containing an active agent;
 - (b) a first coating layer amounting to between about 0.5% and about 10% by weight of that of the center, coating the compressed center piece and consisting essentially of a mixture of a pharmaceutically acceptable lower alkyl ether of a cellulose film-forming organic polymer material which is not deteriorated by a neutral or alkaline aqueous medium, and from about 30% to about 80% by weight of the first coating layer of microcrystalline cellulose; and
 - (c) a second coating layer amounting to between about 2% to about 10% by weight of the center, coating the first coating layer and consisting essentially of a microcrystalline cellulose-free pharmaceutically acceptable enteric organic polymer coating material selected from the group consisting of cellulose acetylphthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, benzophenyl salicylate, cellulose acetosuccinate, copolymers of styrene and of maleic acid, formylated gelatin, salol, keratin, stearic acid, myristic acid, gluten, acrylic and methacrylic resins, and copolymers of maleic acid and phthalic acid derivatives; each of said coating layers containing a plasticizer selected from the group

consisting of diethylphthalate, dibutylphthalate, propylene glycol, castor oil and mixtures thereof.

2. A method of orally administering a pharmacologically active ingredient or a diagnostic agent for release in the colon, comprising the steps of orally administering a compressed tablet containing a pharmacologically active ingredient or a diagnostic agent to a subject having a colon needing treatment whereby said agent is not substantially released in the stomach or the small intestine and is practically entirely released in the colon, and wherein said compressed tablet is a tablet of claim 1.

3. The method of claim 2 wherein the active or diagnostic agent is barium sulphate.

4. The compressed tablet as defined in claim 1, wherein the film-forming material in the first coating layer is ethyl cellulose.

5. The compressed tablet as defined in claim 1, wherein the enteric coating material is cellulose acetylphthalate.

6. The compressed tablet as defined in claim 1 wherein the film-forming material of the first coating layer is ethyl cellulose, the enteric coating material is cellulose acetylphthalate and the plasticizer is selected from the group consisting of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, propylene glycol, and mixtures thereof.

7. The method of claim 2 wherein the film-forming material in the first coating layer is ethyl cellulose, the enteric coating material is cellulose acetylphthalate and the plasticizer is selected from the group consisting of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, propylene glycol and mixtures thereof.

* * * * *

United States Patent [19]
Patell

[11] **Patent Number:** **4,775,536**
[45] **Date of Patent:** **Oct. 4, 1988**

[54] **ENTERIC COATED TABLET AND PROCESS FOR MAKING**

[75] **Inventor:** **Mahesh K. Patell**, Edison, N.J.

[73] **Assignee:** **Bristol-Myers Company**, New York, N.Y.

[21] **Appl. No.:** **832,839**

[22] **Filed:** **Feb. 24, 1986**

[51] **Int. Cl.⁴** **A61K 9/24**

[52] **U.S. Cl.** **424/471; 424/480; 424/482; 427/3**

[58] **Field of Search** **427/3; 424/482, 471, 424/480**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,714,084 7/1955 Hermelin 424/471
2,991,226 7/1961 Millar et al. 424/471
3,431,338 3/1969 Munzel 424/480
3,524,756 8/1970 Signorino et al. 424/471 X
3,909,444 9/1975 Anderson et al. 427/3 X
4,001,390 1/1977 Ohno et al. 424/480
4,176,175 11/1979 Maekawa et al. 424/480

4,287,221 9/1981 Tonedachi et al. 427/3
4,302,440 11/1981 John et al. 424/35
4,432,966 2/1984 Zeitoun et al. 424/482 X
4,533,562 8/1985 Ikegami et al. 427/3
4,681,755 7/1987 Colombo et al. 424/487 X
4,693,896 9/1987 Wheatley et al. 424/480

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0250665 5/1963 Australia 427/3
1178853 12/1984 Canada 427/3
58-109413 6/1983 Japan 427/3

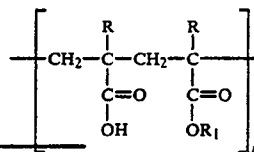
Primary Examiner—Thurman K. Page
Attorney, Agent, or Firm—Morton S. Simon

[57] **ABSTRACT**

An enteric coated tablet and process is described in which a core tablet of a pharmaceutically active ingredient is provided with an enteric coating layer of a film forming enteric polymer and an overcoat layer of non-enteric film forming polymer; optionally, the tablet may also be provided with the non-enteric undercoat layer of a film forming polymer.

16 Claims, No Drawings

tested for three and six days at 60° C./60% RH in an open petri dish and for six days at 60° C. in a glass jar with screw cap. In addition, the effect of the stress conditions on the dissolution time at pH 6.8 (intestinal phase) is so slight to conclude that these enteric coated tablets are unaffected by stress storage conditions.



PRODUCT	GASTRIC TEST (10% released in 2 hours)	INTESTINAL TEST (80% released* in 45 minutes)	RESULT
1. Commercial Prod. A 325 mg. Tabs (325 mg. Aspirin)	1-9%	32-86%	fails
2. Commercial Prod. B 650 mg. Tabs (650 mg. Aspirin)	0-40%	63-82%	fails
3. Commercial Prod. C (500 mg. Aspirin)	1%	26-60%**	fails
4. Commercial Prod. D (648 mg. Aspirin)	1%	5%	fails
5. Commercial Prod. E (500 mg. Aspirin)	7-8%	42%	fails
6. Commercial Prod. F (325 mg. Aspirin)	8%	40%	fails
7. Commercial Prod. G (500 mg. aspirin)	0%	6%	fails
8. tablets of Example 2,	1%	85**	pass
9. tablets of Example 2,	1%	85**	pass
60° C./60% RH (open petri dish)	1%	85**	pass
10. tablets of Example 2,	1%	85**	pass
6 days at 60° C./60% RH (open petri dish)			
11. tablets of Example 2, 6 days at 60° C. (Glass jar with screw cap - dry heat)	1%	85**	pass

*USP has revised time period in the intestinal test to a maximum of 90 minutes; with not less than 85% aspirin released.

**these tablets are tested for 45 to 90 minutes.

35

What is claimed is:

1. An enteric coated tablet comprising a tablet core containing aspirin as an active ingredient, an enteric coat layer encompassing said tablet core, and an overcoat layer encompassing said enteric coat layer, said enteric coat layer comprising a water soluble or water dispersible enteric film forming polymer and said overcoat layer comprising a non-enteric water soluble or water dispersible film forming polymer, said tablet also being provided with an undercoat layer disposed beneath said enteric coat layer, said undercoat layer also comprising a non-enteric water soluble or water dispersible film forming polymer.

2. An enteric coated tablet according to claim 1 wherein said tablet can withstand agitation in a basket at 100 rpm in artificial gastric juice having a pH of 1.2 at a temperature of 37° C. releasing less than 10% aspirin in two hours while dissolving not less than 85% aspirin in 90 minutes in artificial intestinal fluid having a pH of 6.8 at a temperature of 37° C.

3. An enteric coated tablet according to claim 2 wherein said the water soluble or water dispersible film forming enteric polymer is an acrylic resin.

4. An enteric coated tablet according to claim 3 wherein said water soluble or water dispersible film forming enteric polymer is a copolymer that is anionic in character and based on polymethylacrylic acid and acrylic acid esters.

5. An enteric coated tablet according to claim 4 wherein said film forming enteric polymer is of the formula

wherein n is a whole number,

R is H or CH₃, and R₁ is CH₃ or CH₂H₅—, the ratio of free carboxyl groups to ester groups being about 1:1 and the mean molecular weight of said polymer being about 250,000.

6. An enteric coated tablet according to claim 3 wherein the said water soluble or water dispersible non-enteric polymers of said overcoat layer and said undercoat layer are the same or different and is one of the following polymers:

hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, polyethyleneglycol, methylcellulose, or pseudoethylcellulose.

7. An enteric coated tablet according to claim 4 wherein the said water soluble or water dispersible non-enteric polymers of said overcoat layer and said undercoat layer are the same or different and is one of the following polymers:

hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, polyethyleneglycol, methylcellulose, or pseudoethylcellulose.

8. An enteric coated tablet according to claim 5 wherein the said water soluble or water dispersible, non-enteric polymers of said overcoat layer and said undercoat layer are the same or different is one of the following polymers:

hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, polyethyleneglycol, methylcellulose, or pseudoethylcellulose.

9. An enteric coated tablet according to claims 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 wherein said

9

- (a) said undercoat layer, when present comprises from about 0% to about 3% by weight based on the total weight of said enteric coated tablet,
- (b) said enteric coat layer comprises from about 4% to about 6% by weight based on the total weight of said enteric coated tablets, and
- (c) said overcoat layer comprises from about 1% to about 3% by weight based on the total weight of said enteric coated tablet.

10. A process for preparing an enteric coated tablet which comprises applying to a tablet core containing aspirin as an active ingredient an undercoat layer comprising a non-enteric water soluble or water dispersible film forming polymer to form an under-coated aspirin containing tablet core, applying to said under-coated tablet core an intermediate enteric coat layer encompassing said under-coated tablet core and then applying an overcoat layer encompassing said enteric coat layer, said enteric coat layer comprising a water soluble or water dispersible film forming enteric polymer and said overcoat layer comprising a non-enteric water soluble on water dispersible film forming polymer.

11. A process according to claim 10 wherein said resulting tablet can withstand agitation in a basket at 100 rpm in artificial gastric juice having a pH of 1.2 at a temperature of 37° C. releasing less than 10% aspirin in two hours while dissolving not less than 85% aspirin in 90 minutes in artificial intestinal fluid having a pH of 6.8 at a temperature of 37° C.

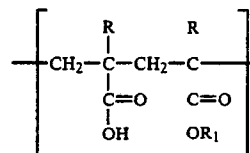
12. A process according to claim 11 wherein said water soluble or water dispersible film forming enteric polymer is an acrylic resin.

13. A process according to claim 12 wherein said water soluble or water dispersible film forming enteric

10

polymer is a copolymer that is anionic in character and based on polymethylacrylic acid and acrylic acid esters.

14. A process according to claim 13 wherein said film forming enteric polymer is of the formula



wherein n is a whole number,

15 R is H or CH₃ and R₁ is CH₃ or C₂H₅, the ratio of free carboxyl groups to ester groups being about 1:1 and the mean molecular weight of said polymer being about 250,000.

15. A process according to claim 14 wherein the said water soluble or water dispersible non-enteric polymer of said overcoat layer and said undercoat layer are the same or different and is one of the following polymers: hydroxypropylmethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, polyethyleneglycol, methylcellulose, or pseudoethylcellulose.

16. A process according to claims 10, 11, 12, 13, 14, or 15 wherein

- (a) said undercoat layer when deposited comprises from about 2% to about 3% by weight based on the total weight of said enteric coated tablet,
- (b) said enteric coat layer comprises from about 4% to about 6% by weight based on the total weight of said enteric coated tablets, and
- (c) said overcoat layer comprises from about 2% to about 3% by weight based on the total weight of said enteric coated tablet.

* * * * *

40

45

50

55

60

65

United States Patent [19]

Miller et al.

[11] Patent Number: 4,857,337

[45] Date of Patent: Aug. 15, 1989

[54] ENTERIC COATED ASPIRIN TABLETS

[75] Inventors: Ronald W. Miller, Langhorn, Pa.;
Raymond W. Sutton, Medford, N.J.

[73] Assignee: American Home Products Corp.
(Del), New York, N.Y.

[21] Appl. No.: 197,888

[22] Filed: May 24, 1988

[51] Int. Cl.⁴ A61K 9/36

[52] U.S. Cl. 424/480; 424/482

[58] Field of Search 424/480, 482

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,350,270 10/1967 Gaunt 424/480

3,431,338 3/1969 Munzel 424/480
4,302,440 11/1981 John et al. 424/480 X
4,556,552 12/1985 Porter et al. 424/480 X
4,601,895 7/1986 Streuff et al. 424/480 X
4,693,896 9/1987 Wheatley et al. 424/480
4,704,295 11/1987 Porter et al. 424/480 X
4,775,536 10/1988 Patell 424/480 X

Primary Examiner—Thurman K. Page

Attorney, Agent, or Firm—John W. Routh

[57] ABSTRACT

Enteric coated aspirin tablets rendered shock-insensitive by the provision of a protective coat of hydroxypropyl methylcellulose of at least about 1.5% by weight based on the weight of the tablet core.

3 Claims, No Drawings

The above test data show that a hydroxypropyl methylcellulose content in the protective coating of about 1.5% is required to prevent rupturing or failure and premature release of aspirin from the enteric coated tablets. The Example 3 data show that a hydroxypropyl methylcellulose protective coating of about 5% provides adequate enteric dissolution results. Hence a percentage of hydroxypropyl methylcellulose higher than 5% would not appear to serve any useful purpose.

Although Methocel E-5 and Methocel E-15 grades of hydroxypropyl methylcellulose were employed in Example 1, other grades of hydroxypropyl methylcellulose can be used such as U.S.P. Hydroxypropyl Methylcellulose 2910; U.S.P. Hydroxypropyl Methylcellulose 2208; and Hydroxypropyl Methylcellulose 2906. Polyethylene glycol is the preferred plasticiser and is used in an amount of about 12% to 25% by weight of the total coating solids.

The undercoat or film coat is also preferably hydroxypropylmethyl cellulose and the plasticiser is preferably polyethylene glycol in an amount of about 15% to 25% weight by weight of plasticiser based on the hydroxypropylmethyl cellulose as taught in the John et al U.S. Pat. No. 4,302,440.

We claim:

1. An enteric coated aspirin tablet/caplet comprising

(i) a tablet core consisting essentially of about 300-500 milligrams of aspirin as the principal active ingredient admixed with pharmaceutically acceptable excipients,

(ii) a film coat comprising up to about 0.5% based on the weight of the core of a cellulose polymer selected from the group consisting of hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose and mixtures thereof,

(iii) an enteric coat consisting essentially of polyvinylacetate phthalate in an amount of about 7% to about 12% by weight based on the weight of the core,

(iv) a protective coat consisting essentially of about 1.5% to about 5% by weight based on the weight of the core of hydroxypropyl methylcellulose, each of the film coat, the enteric coat and the protective coat having been applied from an aqueous solution or suspension of a film or enteric coating material.

2. The enteric coated aspirin tablet/caplet of claim 1 wherein the protective coat consists essentially of about 2.5% by weight based on the weight of the core.

3. The enteric coated aspirin tablet/caplet of claim 1 wherein the protective coat contains about 12% to 25% by weight polyethylene glycol as a plasticiser.

* * * * *

30

35

40

45

50

55

60

65



US005202159A

United States Patent [19]

Chen et al.

[11] **Patent Number:** **5,202,159**[45] **Date of Patent:** **Apr. 13, 1993**

[54] **PREPARATION METHOD OF
MICRODISPERSED TABLET
FORMULATION OF SPRAY-DRIED
SODIUM DICLOFENAC ENTERIC-COATED
MICROCAPSULES**

[75] **Inventors:** **Li J. Chen, Hsin-Ying; Chun N. Chen,
Chia-Yi; Shan Y. Lin, Taipei, all of
Taiwan**

[73] **Assignee:** **Standard Chemical & Pharmaceutical
Corp., Ltd., Taiwan**

[21] **Appl. No.:** **636,121**

[22] **Filed:** **Dec. 31, 1990**

[51] **Int. Cl.⁵** **A61K 9/20; A61K 9/26;
B01J 13/20**

[52] **U.S. Cl.** **427/213.31; 264/4.3;
264/4.33; 264/4.6; 424/452; 424/461; 424/462;
424/465; 424/469; 514/825; 514/965**

[58] **Field of Search** **264/4.3, 4.33, 4.6;
427/213.31, 213.36; 424/452, 461, 462, 465,
469; 514/965, 825**

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,922,338 11/1975 Estevenel et al. 424/469
3,927,196 12/1975 Hersh 424/452
4,540,602 9/1985 Motoyama et al. 427/213.31
4,710,384 12/1987 Rotman 424/465
4,867,985 9/1989 Heafield et al. 424/461
4,867,987 9/1989 Seth 424/480

4,894,239 1/1990 Nonomura et al. 424/497
4,968,505 11/1990 Okada et al. 424/461 X
4,980,170 12/1990 Schneider et al. 424/461 X
5,009,897 4/1991 Brinker et al. 424/469

Primary Examiner—Richard D. Lovering

Attorney, Agent, or Firm—Cushman, Darby & Cushman

[57] **ABSTRACT**

A preparation method of sodium diclofenac enteric-coated microcapsules by spray drying technique comprising the steps of

- (a) dissolving sodium diclofenac in an appropriate amount of distilled water;
- (b) adding an effective amount of excipients to the above solution to form a suspension;
- (c) adding methacrylic acid-ethyl acrylate copolymers (Eudragit L 30D) and polyethyleneglycol 6000 (PEG 6000) as the enteric-coating material to form a slurry;
- (d) atomizing the slurry to form spray-dried powder;
- (e) mixing the spray-dried powder with a mixture of microcrystalline cellulose (neocel) and pregelatinized starch (flo-starch); and
- (f) compressing the powder mixture into a microdispersed enteric tablet.

The spray drying technique could be easily performed to prepare the enteric-coated microcapsules with aqueous latex polymer dispersion such as Eudragit L 30D as an enteric-coating polymer.

4 Claims, 5 Drawing Sheets

the spray drying formulations. This indicates that the more the Eudragit L 30D used, the slower the release rate of the tablet in simulated gastric acid, in other words, the enteric-coating action depends on the amount of Eudragit L 30D used in spray drying formulation. The influence of the weight ratio of neocel to flo-starch (N:F=0:1, 1:1, 1:0) on the release rate of sodium diclofenac enteric tablets in pH changed medium is shown in FIG. 4. When the weight ratio of N:F in the tablet was 0:1, the amount of sodium diclofenac releasing from the tablets was less than 10% in 0.1N HCl solution two hours later, and only 15-40% of release amount could be obtained although medium pH changed to pH 6.8 for one hour. Perhaps the tablet did not disintegrate and therefore resulted in a lower release. For the same reason, the release amount of sodium diclofenac from the tablets prepared with the 1:0 ratio of N:F also exhibited only 20-60% of release amount in pH 6.8 phosphate medium. The weight ratio of N:F was 1:1, however, the release amount of drug in the pH 6.8 phosphate solution was larger than 80% except for formulation V. The rapid disintegration of the tablets after the shift of pH might be responsible for this higher dissolution rate. Being independent of such weight ratio, the release amount of sodium diclofenac from the tablets in pH 6.8 phosphate solution still depended on the amount of Eudragit L 30D used.

The desired release amount of sodium diclofenac enteric tablets must conform to USP XXI specification: no individual value should exceed 10% when dissolved in acid phase after 2 hours of operation, and in each unit not less than 75% should be released in buffer solution after continuous operation on the apparatus for 45 minutes. Thus the dissolved amount of sodium diclofenac enteric tablet determined by mixing the spray-dried products with the different weight ratio of neocel to flo-starch is summarized in FIG. 5. Apparently that the sodium diclofenac tablet made from the mixture of spray-dried products with neocel or flo-starch did not meet the USP XXI criteria. The releasing amount of sodium diclofenac was less than 75% in buffer phase after 45 min, but 2 hrs later this amount became less than 10% in acid phase. In the tablet prepared with the spray-dried products and mixture of neocel and flo-starch (N:F=1:1), the dissolved sodium diclofenac made from formulation I or II was more than 75% in buffer solution, but their initial dissolved amount exceeded 10%, thus failing to conform to the USP criteria. In the mean time, the releasing amount of sodium diclofenac tablet made from formulation V also did not meet the requirements of USP XXI since the dissolved level was less than 75%, although the release amount was less than 10% in acidic phase. On the other hand, the tablets prepared by formulations III and IV were found to meet the USP XXI criteria well in both acid

phase and buffer phase. The released amount was not only less than 10% in acid phase but also more than 75% in buffer phase.

This investigation demonstrates that the spray drying technique could be easily performed to prepare the enteric-coated microcapsules with aqueous latex polymer dispersion such as Eudragit L 30D as an enteric-coating polymer. The feasibility for preparing sodium diclofenac enteric tablets by mixing the spray-dried enteric-coated microcapsules with 1:1 mixture of neocel to flo-starch is successfully achieved. All the spray-dried powder and the tablets made from such powder with the mixture of neocel to flo-starch show some resistance to the simulated gastric acid and then release the drug more rapidly in pH 6.8 buffer solution. The weight ratio of neocel to flo-starch plays an important role in adjusting the amount of sodium diclofenac releasing from enteric tablet to meet the criteria of enteric-coated articles as specified in USP XXI.

The invention has been described in detail including the preferred embodiments thereof. However, it will be appreciated that those skilled in the art, upon consideration of this disclosure, may made modifications and improvements within the spirit and scope of this invention.

We claim:

1. A preparation method of microdispersed tablet formulation with sodium diclofenac enteric-coated microcapsules by spray drying technique comprising the steps of

- (a) dissolving sodium diclofenac in an appropriate amount of distilled water;
- (b) adding an effective amount of excipients to the above solution to form a suspension;
- (c) adding methacrylic acid-ethyl acrylate copolymers and polyethyleneglycol 6000 as the enteric-coating material to form a slurry;
- (d) atomizing the slurry to form spray-dried powder;
- (e) mixing the spray-dried powder with a mixture of microcrystalline cellulose and pregelatinized starch; and
- (f) compressing the powder mixture into a microdispersed enteric tablet.

2. The preparation as set forth in claim 1, wherein atomizing is operated at inlet temperature of about 160° C. an outlet temperature of 80° C., and the speed of the drying air being 0.40 m/min and the atomizing air being 1.0 kgf/cm.

3. The preparation as set forth in claim 1, wherein the mixture of microcrystalline cellulose to pregelatinized starch is 1:1.

4. The preparation as set forth in claim 1, wherein the methacrylic acid-ethyl acrylate copolymers is an aqua emulsion.

* * * * *

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 December 2003 (04.12.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/099203 A2

(51) International Patent Classification⁷: **A61K**
(21) International Application Number: PCT/US03/15265
(22) International Filing Date: 14 May 2003 (14.05.2003)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
10/154,629 24 May 2002 (24.05.2002) US
(71) Applicant (for all designated States except US): **XAN-ODYNE PHARMACAL, INC.** [US/US]; 7310 Turfway Road, Suite 490, Florence, KY 41042 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): **GONZALES, Gilbert** [US/US]; 114 East 71 Street, Apt. 6E, New York, NY 10021 (US). **MOORE, Keith, A.** [US/US]; 6340 Dustywind Lane, Loveland, OH 45041 (US). **YOUNG, James, L.** [US/US]; 7460 Oakleaf Lane, West Chester, OH 45069 (US).
(74) Agents: **THOMAS, Timothy, N.** et al.; Woodard, Emhardt, Naughton, Moriarty & McNett & HE, NRY LLP, Bank One Center/Tower, Suite 3700, 111 Monument Circle, Indianapolis, IN 46204 (US).



WO 03/099203 A2

(54) Title: ENTERIC COATED CAFFEINE TABLET

(57) Abstract: An enteric-coated caffeine delivery system includes a caffeine-containing core and an enteric coating made of methacrylic acid copolymer. The caffeine delivery system may also include a subcoating. The caffeine delivery system resists disintegration and release of the caffeine at a pH less than 5, but disintegrates rapidly to release the caffeine at a pH greater than about 6.

CLAIMS

What is claimed is:

1. A method of orally administering caffeine while avoiding
5 complications in the upper gastrointestinal tract, said method comprising orally
ingesting a solid-dose pharmaceutical composition comprising:
 - (a) a central core portion including at least one active ingredient,
wherein said at least one active ingredient comprises caffeine; and
 - (b) an enteric coating covering said core to ensure that the caffeine
10 is not released into the patient's stomach, but instead is released into the patient's
intestine.
2. The method of claim 1 wherein said enteric coating comprises an
aqueous dispersion of anionic copolymer based on methacrylic acid and ethyl
15 acrylate.
3. The method of claim 2 wherein said enteric coating comprises
Eudragit® L100-55.
- 20 4. The method of claim 1 wherein said caffeine is separated from said
enteric coating by a subcoat layer.
5. The method of claim 4 wherein said subcoat layer comprises a
mixture of one or more types of hydroxypropyl methylcellulose.
25
6. The method of claim 1 wherein said enteric coating further protects
a binding agent and a lubricant to ensure that said binding agent and said lubricant
are not released into the patient's stomach, but instead are released into the
patient's intestine.
30

- 21
7. The method of claim 1 wherein said dose of caffeine comprises between 50mg and 300mg of caffeine.
8. The method of claim 1 wherein said central core comprises a
5 caffeine-containing tablet.
9. The method of claim 1 wherein said central core comprises granules of caffeine.
10. The method of claim 1 wherein said central core comprises a micro-
10 pellet of caffeine.
11. A solid-dose pharmaceutical composition, comprising:
(a) a core portion including at least one active ingredient, wherein
15 said at least one active ingredient comprises caffeine; and
(b) an enteric coating covering said core.
12. A composition according to claim 11 wherein said enteric coating
comprises an aqueous dispersion of anionic copolymer based on methacrylic acid
20 and ethyl acrylate.
13. A composition according to claim 12 wherein said enteric coating
comprises Eudragit® L100-55.
14. A composition according to claim 11 wherein said coating layer is
25 present in said caffeine delivery system in an amount from about 5% to about 15%
by weight.
15. A composition according to claim 11 wherein said core further
30 comprises a binding agent and a lubricant.

16. A composition according to claim 11 wherein said at least one active ingredient consists essentially of caffeine.

17. A composition according to claim 11 wherein said at least one active ingredient comprises caffeine and at least one member selected from the group consisting of analgesics, anticonstipatories, antacids, and anti-secretories.

18. A composition according to claim 11, and further including a subcoat layer between said core and said coating.

10

19. A composition according to claim 18 wherein said subcoat is present in said caffeine delivery system in an amount of about 2% by weight.

20. A composition according to claim 11 wherein said central core comprises a caffeine-containing tablet.

15

21. A composition according to claim 11 wherein said central core comprises granules of caffeine.

22. A composition according to claim 11 wherein said central core comprises a micro-pellet of caffeine.

20

23. A pharmaceutical composition comprising:

(a) a core comprising 40-70% caffeine, 30-60% microcrystalline cellulose, and 0-2% magnesium stearate; and

25

(b) an enteric coating comprising a methacrylic copolymer.

24. The composition of claim 23 wherein said core comprises about 57% caffeine, about 43% microcrystalline cellulose, and about 0.2% magnesium stearate.

30

25. The composition of claim 23 wherein said composition further includes a subcoat layer between said core and said enteric coating.

26. The composition of claim 23 wherein said coating is present in said
5 tablet in an amount from between about 5% to about 15% by weight.

27. The composition of claim 23 wherein said methacrylic copolymer comprises an aqueous dispersion of anionic copolymer based on methacrylic acid and ethyl acrylate.



(12) **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

(43) Date of publication:
24.09.2003 Bulletin 2003/39

(51) Int Cl.7: **A61K 31/70, A61K 9/50**

(21) Application number: **03005037.1**

(22) Date of filing: **06.03.2003**

(84) Designated Contracting States:
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IT LI LU MC NL PT RO SE SI SK TR
 Designated Extension States:
AL LT LV MK

(30) Priority: **21.03.2002 IT BO20020140**

(71) Applicant: **Valpharma S.A.**
47899 Serravalle (SM)

(72) Inventors:
 • **Valducci, Roberto**
47039 Savignano sul Rubicone (FC) (IT)
 • **Alighieri, Tiziano**
47900 Rimini (IT)
 • **Avanessian, Serozh**
47900 Rimini (IT)

(74) Representative: **Negrini, Elena**
Agazzani & Associati S.r.l.
Via dell'Angelo Custode 11/6
40141 Bologna (IT)

(54) **Multiparticulate enteric coated and multiparticulate enteric coated prolonged release formulations containing NADH**

(57) Formulations for the oral administration of NADH in multiparticulate enteric coated form and/or dosed either into gelatine capsules or sachets or dispensers.

EP 1 346 723 A1

β -NADH mg content per capsule:	5	10
After 2 hours in HCl 0,1 N	3%	
After 1 hour in pH 6,8	95%	

Example n° 8.5 - Enteric Coated formulation

[0082] 1 Kg of spheroids obtained as described in example 8 was put in a Glatt fluid bed, Uniglatt model, and coated with the following suspension:

Pregelatinised acetylated starch	600 g
Water	3400 g
Tot.	4000 g

Example n° 8.6 - Enteric coated formulation

[0083] 1 Kg of spheroids obtained as described in example 8 was put in a Glatt fluid bed, Uniglatt model, and coated with the following suspension:

Pregelatinised acetylated starch	500 g
Talc	25 g
Shellac	25 g
Ammonium carbonate	2,5 g
Glycerol	50 g
Water	5580 g
Tot.	6182,5 g

[0084] The spheroids of examples 8.5 and 8.6 were tested to verify enteric coating and enteric dissolution, thus obtaining results in compliance with the preceding examples.

Claims

1. Formulations for the oral administration of NADH in multiparticulate enteric coated form.
2. Formulations according to claim 1 in prolonged release form.
3. Formulations according to claim 1 dosed either into gelatine capsules or sachets or dispensers.
4. Formulations according to the preceding claims, containing NADH or NADPH or salts or physiologically acceptable derivatives of the same.
5. Formulations according to claim 1 obtained by layering NADH on inert cores, eventually with binder excipients like polyvinylpyrrolidone or polyethyleneglycol or derivatives, stabilizers like tocopherol and/or ascorbic palminate, and other excipients derived from the established pharmaceutical techniques.
6. Formulations according to claim 1 in which the cores containing NADH are prepared by extrusion and / or spherization processes, utilizing binders like polyvinylpyrrolidone or polyethyleneglycol or derivatives, plasticizers like microcrystalline cellulose or starch or derivatives, and other excipients derived from the established pharmaceutical techniques.
7. Formulations according to claims 5 and 6 coated with enteric coating agents like hydroxypropylmethylcellu-

EP 1 346 723 A1

lasephthalate, celluloseacetatephthalate, hydroxypropylmethylcellulosesuccinate, polymers of acrylic and metacrylic acid, other derivatives from the pregelatinised acetylated starch cellulose, shellac, polyvinylpyrrolidone, eventually added with plasticizer agents and/or colorants and every mixture in various proportion of the same.

- 5 8. Formulations according to claims 5 and 6 coated with substances suitable to modify the release of NADH, like polymers of the acrylic or metacrylic acid, ethylcellulose or other derivatives of the cellulose, shellac, paraffin, fat acids or mixtures in various proportions of such components eventually added with plasticizer agents and/or colorants subsequently coated to guarantee the enteric coating.
- 10 9. Formulations containing NADH according to what described in the examples.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : C07C 215/56, 217/64, A61K 31/135, A61P 25/00, 13/00	A1	(11) International Publication Number: WO 00/32555 (43) International Publication Date: 8 June 2000 (08.06.00)
(21) International Application Number: PCT/US99/28306 (22) International Filing Date: 1 December 1999 (01.12.99) (30) Priority Data: 60/110,486 1 December 1998 (01.12.98) US Not furnished 30 November 1999 (30.11.99) US (71) Applicant: SEPRACOR INC. [US/US]; 111 Locke Drive, Marlborough, MA 01752 (US). (72) Inventors: JERUSSI, Thomas, P.; 19 Garvey Road, Framing- ham, MA 01701 (US). SENANAYAKE, Chrisantha, H.; 11 Old Farm Circle, Shrewsbury, MA 01545 (US). (74) Agents: LAWRENCE, Stanton, T., III et al.; Pennie & Edmonds LLP, 1155 Avenue of the Americas, New York, NY 10036 (US).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>Before the expiration of the time limit for amending the</i> <i>claims and to be republished in the event of the receipt of</i> <i>amendments.</i>
(54) Title: DERIVATIVES OF (+)-VENLAFAXINE AND METHODS OF PREPARING AND USING THE SAME (57) Abstract Methods of preparing and compositions comprising, derivatives of (+)-venlafaxine are disclosed. Also disclosed are methods of treating and preventing diseases and disorders including, but not limited to, affective disorders such as depression, bipolar and manic disorders, attention deficit disorder, attention deficit disorder with hyperactivity, Parkinson's disease, epilepsy, cerebral function disorders, obesity and weight gain, incontinence, dementia and related disorders.		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	ML	Mali	TR	Turkey
BG	Bulgaria	HU	Hungary	MN	Mongolia	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin	IE	Ireland	MR	Mauritania	UA	Ukraine
BR	Brazil	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Iceland	MX	Mexico	US	United States of America
CA	Canada	IT	Italy	NE	Niger	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic	JP	Japan	NL	Netherlands	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norway	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland	KG	Kyrgyzstan	NZ	New Zealand	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Democratic People's Republic of Korea	PL	Poland		
CM	Cameroon	KR	Republic of Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kazakhstan	RO	Romania		
CU	Cuba	LC	Saint Lucia	RU	Russian Federation		
CZ	Czech Republic	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Germany	LK	Sri Lanka	SE	Sweden		
DK	Denmark	LR	Liberia	SG	Singapore		
EE	Estonia						

**DERIVATIVES OF (+)-VENLAFAXINE AND
METHODS OF PREPARING AND USING THE SAME**

1. FIELD OF INVENTION

5 The invention relates to optically pure derivatives of (+)-venlafaxine, methods of their synthesis, compositions comprising them, and methods of their use.

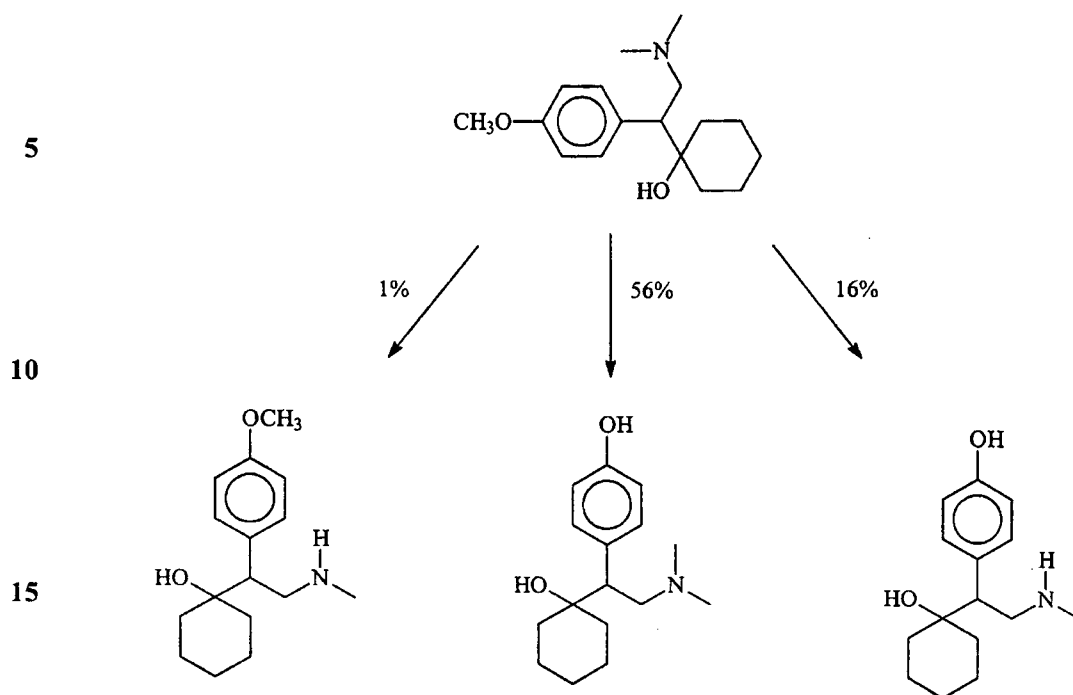
2. BACKGROUND OF THE INVENTION

10 A number of nontricyclic antidepressants have recently been developed that diminish the cardiovascular and anticholinergic liability characteristic of tricyclic antidepressants. Some of these compounds are used as anti-obesity agents and have shown promise in the treatment of cerebral function disorders such as Parkinson's disease and senile dementia. See, e.g., WO 94/00047 and WO 94/00114. The nontricyclic compound venlafaxine, chemically named (±)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-
15 cyclohexanol, is an antidepressant which has been studied extensively and which is described in, for example, U.S. Patent No. 4,761,501 and Pento, J.T. Drugs of the Future 13(9):839-840 (1988). Its hydrochloride salt is currently commercially available in the United States under the trade name Effexor®. Effexor®, which is a racemic mixture of the (+) and (-) enantiomers of venlafaxine, is indicated for the treatment of depression.

20 Although venlafaxine contains an asymmetric carbon atom and is sold as a racemate, it has been reported that its (-) enantiomer is a more potent inhibitor of norepinephrine synaptosomal uptake while its (+) enantiomer is more selective in inhibiting serotonin uptake. Howell, S.R. et al. Xenobiotica 24(4):315-327 (1994). Furthermore, studies have shown that the ratio of the two isomers' metabolism varies not only among
25 species, but between subjects as well. Klamerus, K.J. et al. J. Clin. Pharmacol. 32:716-724 (1992). In humans, venlafaxine is transformed by a saturable metabolic pathway into two minor metabolites, N-desmethylvenlafaxine and N,O-didesmethylvenlafaxine, and one major metabolite, O-desmethylvenlafaxine, as shown in Scheme I(a):

30

35



Scheme I(a)

20

Klamerus, K.J. et al. J. Clin. Pharmacol. 32:716-724 (1992). All of these metabolites are racemic. *In vitro* studies suggest that O-desmethylvenlafaxine is a more potent inhibitor of norepinephrine and dopamine uptake than the parent compound racemic venlafaxine. Muth, E.A. et al. Drug Develop. Res. 23:191-199 (1991). O-desmethylvenlafaxine has also
 25 been reported to have a half-life ($t_{1/2}$) of about 10 hours, which is approximately 2.5 times as long as that of venlafaxine. Klamerus, K.J. et al. J. Clin. Pharmacol. 32:716-724 (1992). Studies directed at understanding the activity of O-desmethylvenlafaxine as compared to its parent have been hampered, however, by the metabolic difference between laboratory
 30 24(4):315-327 (1994).

Despite the benefits of racemic venlafaxine, it has adverse effects including, but not limited to, sustained hypertension, headache, asthenia, sweating, nausea, constipation, somnolence, dry mouth, dizziness, insomnia, nervousness, anxiety, blurred or blurry vision, and abnormal ejaculation/orgasm or impotence in males. Physicians' Desk
 35 Reference pp. 3293-3302 (53rd ed., 1999); see also Sinclair, J. et al. Rev. Contemp. Pharmacother. 9:333-344 (1998). These adverse effects can significantly limit the dose level, frequency, and duration of drug therapy. It would thus be desirable to find a compound with the advantages of venlafaxine while avoiding its disadvantages.

3. SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to novel pharmaceutical compositions comprising optically pure derivatives of (+)-venlafaxine such as (+)-O-desmethylvenlafaxine. The invention also relates to methods of preparing optically pure derivatives of (+)-venlafaxine with high purity and in high yield, and to methods of treating and preventing diseases and disorders which comprise the administration of one or more optically pure derivatives of (+)-venlafaxine to a human in need of such treatment or prevention.

Methods and compositions of the invention can be used to treat or prevent depression and affective disorders such as, but not limited to, attention deficit disorder and attention deficit disorder with hyperactivity. Methods and compositions of the invention are also useful in treating obesity and weight gain in a human. The invention also encompasses the treatment of cerebral function disorders including, but not limited to, senile dementia, Parkinson's disease, epilepsy, Alzheimer's disease, amnesia/amnestic syndrome, autism and schizophrenia; disorders ameliorated by inhibition of neuronal monamine reuptake; and pain, particularly chronic pain. The invention further encompasses the treatment or prevention of obsessive-compulsive disorder, substance abuse, pre-menstrual syndrome, anxiety, eating disorders and migraines. The invention finally encompasses the treatment or prevention of incontinence in humans.

The compounds and compositions of the invention possess potent activity for treating or preventing the above-described disorders while reducing or avoiding adverse effects including, but not limited to, sustained hypertension, headache, asthenia, sweating, nausea, constipation, somnolence, dry mouth, dizziness, insomnia, nervousness, anxiety, blurred or blurry vision, and abnormal ejaculation/orgasm or impotence in males. In particular, adverse effects associated with the administration of racemic venlafaxine are reduced or avoided by the use of optically pure derivatives of (+)-venlafaxine. Compositions of the invention can also exhibit long half lives as compared to racemic venlafaxine.

Although a variety of pharmaceutical salts, solvates, clathrates and/or hydrates (including anhydrous forms) of the active ingredients disclosed herein are suitable for use in the methods and compositions of the invention, the optically pure derivatives of (+)-venlafaxine are typically prepared as hydrochloride salts, and preferably as the monohydrates.

3.1. DEFINITIONS

As used herein, the terms "venlafaxine" and "(±)-venlafaxine" mean the racemic compound (±)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol.

As used herein, the terms "venlafaxine derivative" and "derivative of venlafaxine" encompass, but are not limited to, human metabolites of racemic venlafaxine.

In particular, the terms "venlafaxine derivative" and "derivative of venlafaxine" mean a compound selected from the group that includes, but is not limited to:

(±)-N-desmethylvenlafaxine, chemically named (±)-1-[2-(methylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (±)-1-[2-(amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; (±)-O-desmethylvenlafaxine, chemically named (±)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; (±)-N,O-didesmethylvenlafaxine, chemically named (±)-1-[2-(methylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; and (±)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (±)-1-[2-(amino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol.

As used herein, the terms "(+)-venlafaxine derivative" and "derivative of (+)-venlafaxine" encompass, but are not limited to, optically pure human metabolites of (+)-venlafaxine. In particular, the terms "(+)-venlafaxine derivative" and "derivative of (+)-venlafaxine" mean a compound selected from the group that includes, but is not limited to: optically pure (+)-N-desmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(methylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (+)-O-desmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; optically pure (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(methylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; and optically pure (+)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(amino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol.

As used herein, the terms "(-)-venlafaxine derivative" and "derivative of (-)-venlafaxine" encompass, but are not limited to, optically pure human metabolites of (-)-venlafaxine. In particular, the terms "(-)-venlafaxine derivative" and "derivative of (-)-venlafaxine" mean a compound selected from the group that includes, but is not limited to: optically pure (-)-N-desmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(methylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (-)-O-desmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; optically pure (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(methylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; and optically pure (-)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(amino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol.

As used herein to describe a compound, the term "substantially free of its (-) stereoisomer" means that the compound is made up of a significantly greater proportion of its (+) stereoisomer than of its optical antipode (*i.e.*, its (-) stereoisomer). In a preferred embodiment of the invention, the term "substantially free of its (-) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 90% by weight of its (+) stereoisomer and about

10% by weight or less of its (-) stereoisomer. In a more preferred embodiment of the invention, the term "substantially free of its (-) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 95% by weight of its (+) stereoisomer and about 5% by weight or less of its (-) stereoisomer. In an even more preferred embodiment, the term "substantially

5 free of its (-) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 99% by weight of its (+) stereoisomer and about 1% or less of its (-) stereoisomer. In another preferred embodiment, the term "substantially free of its (-) stereoisomer" means that the compound is made up of nearly 100% by weight of its (+) stereoisomer. The above percentages are based on the total amount of the combined stereoisomers of the compound.

10 The terms "substantially optically pure (+)-venlafaxine derivative," "optically pure (+)-venlafaxine derivative" and "(+) isomer of venlafaxine derivative" all refer to a derivative of (+)-venlafaxine that is substantially free of its (-) stereoisomer.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic acids and

15 organic acids. Suitable non-toxic acids include inorganic and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric acid, p-toluenesulfonic and the like. Particularly preferred are hydrochloric, hydrobromic,

20 phosphoric, and sulfuric acids, and most particularly preferred is the hydrochloride salt.

As used herein, the term "affective disorder" includes depression, attention deficit disorder, attention deficit disorder with hyperactivity, bipolar and manic conditions, and the like. The terms "attention deficit disorder" (ADD) and "attention deficit disorder with hyperactivity" (ADHD), or attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD), are used

25 herein in accordance with the accepted meanings as found in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IVTM).

As used herein, the term "a method of treating depression" means relief from the symptoms of depression which include, but are not limited to, changes in mood, feelings

30 of intense sadness, despair, mental slowing, loss of concentration, pessimistic worry, agitation, and self-deprecation. Physical changes may also be relieved, including insomnia, anorexia, weight loss, decreased energy and libido, and abnormal hormonal circadian rhythms.

As used herein, the term "a method for treating obesity or weight gain" means reduction of weight, relief from being overweight, relief from gaining weight, or

35 relief from obesity; all of which are usually due to extensive consumption of food.

As used herein, the term "a method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake" means relief from symptoms of disease states

associated with abnormal neuronal monoamine levels; such symptoms are reduced by way of neuronal monoamine reuptake inhibition. Monoamines, the reuptake of which are inhibited by the compounds or compositions of the present invention, include, but are not limited to, noradrenaline (or norepinephrine), serotonin and dopamine. Disorders treated by neuronal monoamine reuptake inhibition include, but are not limited to, Parkinson's disease and epilepsy.

As used herein, the term "method of treating Parkinson's disease" means relief from the symptoms of Parkinson's disease which include, but are not limited to, slowly increasing disability in purposeful movement, tremors, bradykinesia, rigidity, and a disturbance of posture in humans.

As used herein, the term "a method for treating cerebral function disorders" means relief from the disease states associated with cerebral function disorders involving intellectual deficits which include but are not limited to, senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss, amnesia/amnestic syndrome, disturbances of consciousness, coma, lowering of attention, speech disorders, Parkinson's disease, Lennox syndrome, autism, hyperkinetic syndrome and schizophrenia. Also within the meaning of cerebral function disorders are disorders caused by cerebrovascular diseases including, but not limited to, cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis, head injuries, and the like and where symptoms include disturbances of consciousness, senile dementia, coma, lowering of attention, speech disorders, and the like.

The terms "obsessive-compulsive disorder," "substance abuse," "pre-menstrual syndrome," "anxiety," "eating disorders" and "migraine" are used herein in a manner consistent with their accepted meanings in the art. See, e.g., DSM-IV™. The terms "method of treating or preventing," "method of treating" and "method of preventing" when used in connection with these disorders mean the amelioration, prevention or relief from the symptoms and/or effects associated with these disorders. Without being limited by any theory, the treatment or prevention of certain of these disorders may be related to the activity of the active ingredient(s) as inhibitors of serotonin uptake.

As used herein, the term "a method of treating or preventing incontinence" means prevention of or relief from the symptoms of incontinence including involuntary voiding of feces or urine, and dribbling or leakage of feces or urine which may be due to one or more causes including but not limited to pathology altering sphincter control, loss of cognitive function, overdistention of the bladder, hyper-reflexia and/or involuntary urethral relaxation, weakness of the muscles associated with the bladder or neurologic abnormalities.

4. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

This invention relates to optically pure derivatives of (+)-venlafaxine such as, but not limited to, (+)-O-desmethylvenlafaxine, (+)-N-desmethylvenlafaxine, and (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine. This invention further relates to the synthesis of optically pure (+)-venlafaxine derivatives and to compositions (e.g., pharmaceutical compositions) comprising them. The invention also relates to novel uses of the compounds disclosed herein, which constitute improvements over the use of racemic venlafaxine as well as over the optically pure isomers of venlafaxine.

One embodiment of the invention encompasses a method of treating an affective disorder in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer. Venlafaxine derivatives, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, can be used to treat an affective disorder while exhibiting a longer half life than venlafaxine and/or while avoiding or reducing adverse effects that are associated with the administration of venlafaxine.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating weight gain or obesity in a human which comprises administering to a human in need of weight loss or obesity therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer, said amount being sufficient to reduce or prevent weight gain or obesity. Optically pure (+)-venlafaxine derivatives, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, can be used to treat weight gain or obesity disorder while exhibiting a longer half life than venlafaxine and/or while avoiding or reducing adverse effects that are associated with the administration of venlafaxine.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating disorders ameliorated by neuronal monoamine reuptake inhibition in a human which comprises administering to a human a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer, said amount being sufficient to treat such disorders. Disorders which are ameliorated by neuronal monoamine reuptake include, but are not limited to, Parkinson's disease, epilepsy, and depression. The optically pure derivative of (+)-venlafaxine may be used to treat such disorders while avoiding or reducing adverse effects associated with the administration of venlafaxine.

Optically pure, or substantially optically pure, (+)-venlafaxine derivatives, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, and compositions containing them are also useful in treating cerebral function disorders. Such disorders include, but are not limited to, senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss, amnesia/amnestic syndrome,

36

disturbance of consciousness, coma, lowering of attention, speech disorders, Parkinson's disease, Lennox syndrome, autism, hyperkinetic syndrome and schizophrenia. Cerebral function disorders may be induced by factors including, but not limited to, cerebrovascular diseases such as cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral

5 venous thrombosis, head injuries and the like and where symptoms include disturbances of consciousness, senile dementia, coma, lowering of attention, speech disorders and the like. Thus, the invention encompasses a method of treating cerebral function disorder in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a

10 pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer. The use of an optically pure (+)-venlafaxine derivative, preferably optically pure (+)-O-desmethylvenlafaxine, is intended to provide an improvement over the use of the parent drug venlafaxine. The optically pure derivatives of the invention are more potent and yet provide an overall improved therapeutic index over venlafaxine.

15 Another embodiment of the invention encompasses a method of treating pain, including chronic pain, in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer, said amount being sufficient to alleviate

20 the human's pain.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating an obsessive-compulsive disorder in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or

25 clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing substance abuse in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or

30 clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing pre-menstrual syndrome in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or

35 clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating anxiety in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably

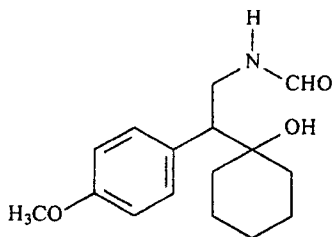
(+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating an eating disorder in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing a migraine, or migraine headaches, in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing incontinence in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer. In particular, a (+)-venlafaxine derivative can be used to treat fecal incontinence, stress urinary incontinence ("SUI"), urinary exertional incontinence, urge incontinence, reflex incontinence, passive incontinence and overflow incontinence. In a preferred embodiments the human is an elder person of an age greater than 50 or a child of an age less than 13. Further, the invention encompasses the treatment of incontinence in patients with either loss of cognitive function, sphincter control or both. The invention is particularly well suited for the treatment or prevention of fecal incontinence and stress urinary incontinence.

Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing (+)-N-desmethylvenlafaxine which comprises contacting a compound of Formula 5:

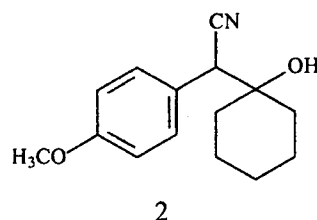


5

with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form ($\pm$)-N-desmethylvenlafaxine, and isolating (+)-N-desmethylvenlafaxine therefrom. A preferred reductant is $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$.

Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine which comprises contacting a compound of Formula 2:

5



with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form
10 (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine, and isolating (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine therefrom.
A preferred reductant is $\text{CoCl}_2/\text{NaBH}_4$.

Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing
(+)-O-desmethylvenlafaxine which comprises contacting (+)-venlafaxine with lithium
diphenylphosphide for a time and at a temperature sufficient to form (+)-O-
15 desmethylvenlafaxine.

Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing
(+)-O-desmethylvenlafaxine which comprises contacting (±)-venlafaxine with lithium
diphenylphosphide for a time and at a temperature sufficient to form (±)-O-
desmethylvenlafaxine, and isolating (+)-O-desmethylvenlafaxine therefrom.

20 Another embodiment of the invention encompasses substantially pure (+)-O-
desmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates
thereof.

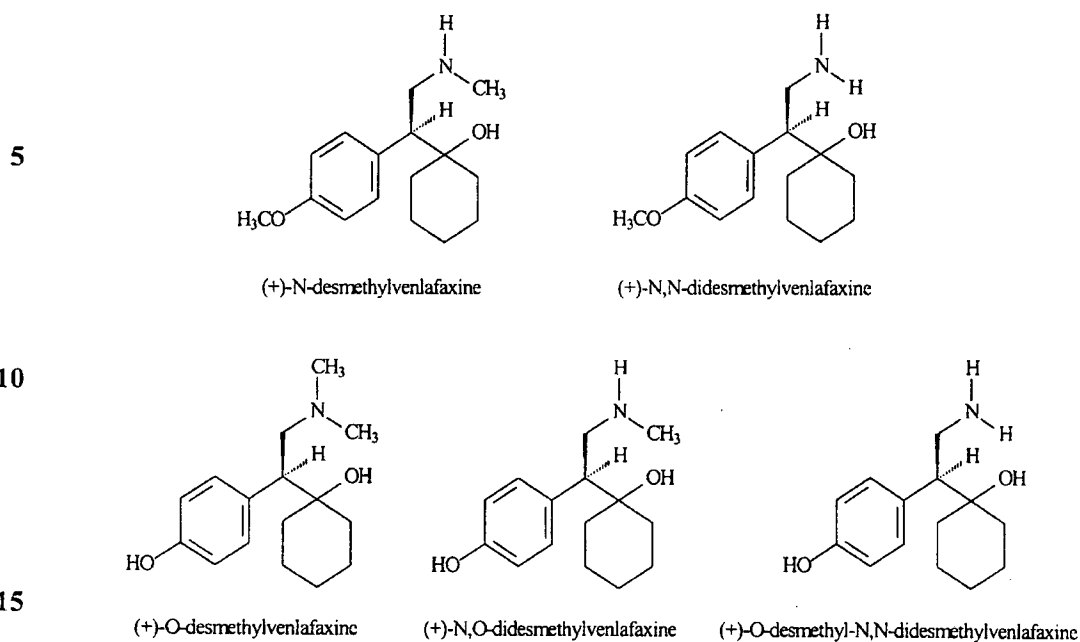
Another embodiment of the invention encompasses substantially pure
(+)-N,O-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and
25 clathrates thereof.

Another embodiment of the invention encompasses substantially pure
(+)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts,
solvates, and clathrates thereof.

Another embodiment of the invention encompasses
30 (+)-N-desmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates
thereof.

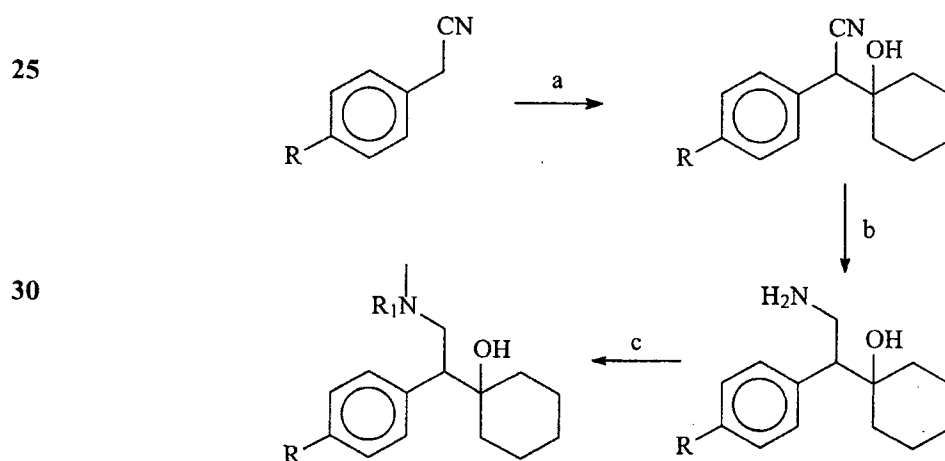
A final embodiment of the invention encompasses
(+)-N,N-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and
clathrates thereof.

35 Compounds of the invention, which can be used and prepared as described
herein, are shown below in Scheme I(b):



Scheme I(b)

20 The synthesis of some venlafaxine derivatives has been described by Yardley, J.P. et al. J. Med. Chem. 33:2899-2905 (1990), the disclosure of which is hereby incorporated by reference. This method, which may be adapted for the synthesis of the compounds of this invention, is shown in Scheme II:

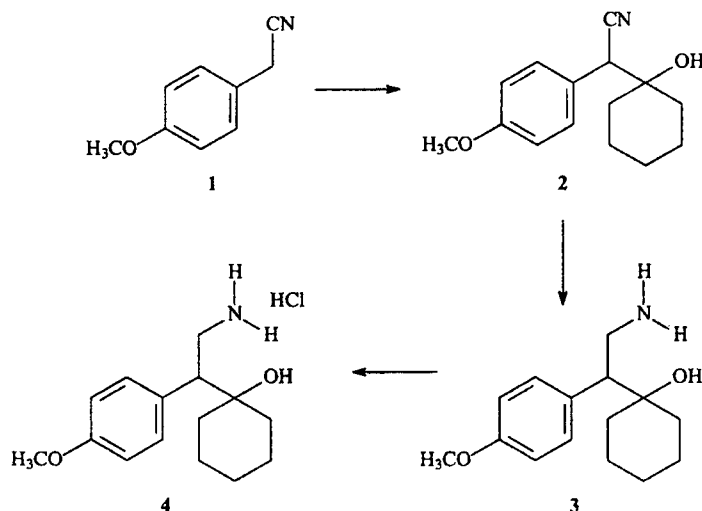


Scheme II

wherein R is methoxy or hydroxy, R₁ is hydrogen or methyl, and the reaction conditions are as follows: (a) LDA in cycloalkanone at -78°C; (b) Rh/Al₂O₃; and (c) HCHO, HCOOH,

40
H₂O, reflux. The (+) isomer of the racemic final product yielded by step (c) may be isolated by any method known to those skilled in the art, including high performance liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts. See, e.g., Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions, (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972). As used herein, the term "isolate" encompasses the isolation of a compound from a reaction mixture, the purification of the compound, and the optical resolution of the compound.

In a preferred method of the invention, (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine is prepared from (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine, which itself is preferably prepared according to the method shown in Scheme III:

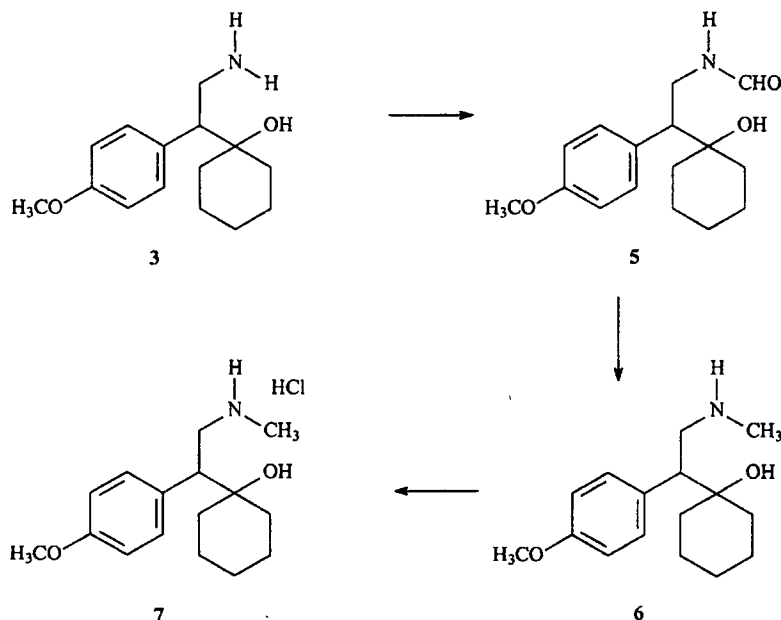


Scheme III

According to this method, cyclohexanone is reacted with compound 1 to provide compound 2. This reaction is preferably done in the presence of a catalyst such as, but not limited to, lithium diisopropylamide (LDA), and in an aprotic solvent such as, but not limited to, THF. The cyano group of compound 2 is subsequently contacted with a reductant to provide compound 3, (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine. A preferred reductant is CoCl₂/NaBH₄ in methanol, although other reductants known to those skilled in the art can also be used. Salts of (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine, such as the HCl salt (compound 4), can then be formed using reaction conditions well known in the art. (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine can be isolated from (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine using methods known in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

Referring again to Scheme III, (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine can alternatively be prepared from the appropriate enantiomer of compound 2. Optically pure enantiomers of compound 2 can be isolated using methods known in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

In another preferred method of the invention, (+)-N-desmethylvenlafaxine is prepared from (±)-N-desmethylvenlafaxine, which itself is prepared from (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine according to the method shown in Scheme IV:



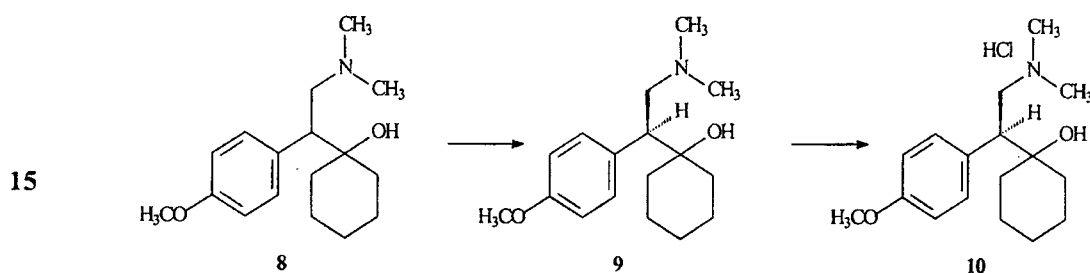
Scheme IV

According to this method, (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine (compound 3) is converted to compound 5 using, for example, HCO₂H in a solvent such as, but not limited to, toluene. The aldehyde of compound 5 is subsequently reduced to provide compound 6, (±)-N-desmethylvenlafaxine. A preferred reductant is BH₃·Me₂S in an aprotic solvent such as, but not limited to, THF. Salts of (±)-N-desmethylvenlafaxine, such as the HCl salt (compound 7), can then be formed using reaction conditions well known in the art. (+)-N-desmethylvenlafaxine can be isolated from (±)-N-desmethylvenlafaxine using methods known in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

Referring again to Scheme IV, (+)-N-desmethylvenlafaxine can alternatively be prepared from the appropriate enantiomers of compounds 3 or 5. Optically pure enantiomers of compounds 3 and 5 can be isolated using methods known in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

It is also possible to prepare the compounds of the invention from racemic venlafaxine, which can be prepared according to methods disclosed, for example, by U.S. Patent No. 4,761,501 and Pento, J.T. Drugs of the Future 13(9):839-840 (1988), both of which are incorporated herein by reference. Optically pure (+)-venlafaxine can be isolated from the racemic mixture by conventional means such as those described above, and then selectively demethylated according to methods known to those skilled in the art. See, e.g., March, J. Advanced Organic Chemistry p. 361 (3rd ed. 1985).

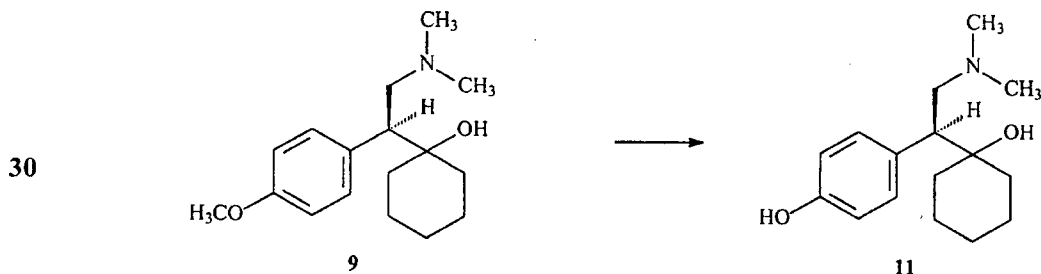
In a preferred method of the invention, optically pure (+)-venlafaxine is isolated from (±)-venlafaxine according to the method shown in Scheme V:



Scheme V

According to this method, (+)-venlafaxine (compound 9) is isolated from (±)-venlafaxine (compound 8) by forming a chiral salt using, for example, di-p-toluoyl-L-tartaric acid. Salts of (+)-venlafaxine, such as the HCl salt (compound 10), can then be formed using reaction conditions well known in the art.

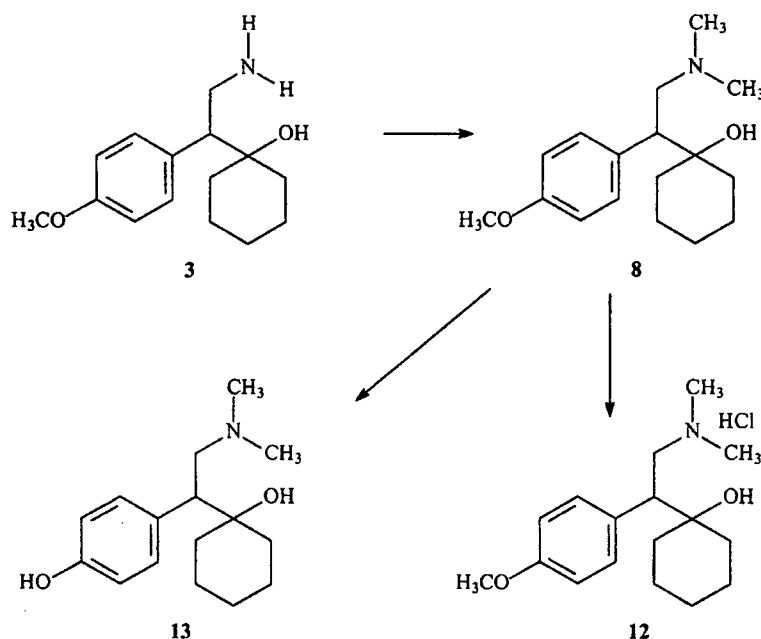
Compounds of the invention are readily prepared from (+)-venlafaxine. For example, in a preferred method of the invention, (+)-O-desmethylvenlafaxine is prepared from (+)-venlafaxine as shown in Scheme VI:



Scheme VI

According to this method, the methoxy group of (+)-venlafaxine (compound 9) is converted to an alcohol to provide (+)-O-desmethylvenlafaxine (compound 11) using, for example, lithium diphenylphosphide.

Alternative methods of preparing (±)-venlafaxine HCl and (±)-O-desmethylvenlafaxine, from which optically pure (+)-venlafaxine derivatives can be prepared using methods such as those described herein, are shown in Scheme VII:



Scheme VII

According to Scheme VII, (±)-venlafaxine (compound 8) is prepared by reacting (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine (compound 3) with, for example, HCHO/HCO₂H. Compound 8 can then be converted to (±)-O-desmethylvenlafaxine (compound 13) using, for example, lithium diphenylphosphide. Alternatively, salts of (±)-venlafaxine, such as the HCl salt (compound 12), can be formed using reaction conditions well known in the art. Optically pure enantiomers of compounds 12 and 13 can be isolated using methods known to those skilled in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography). Optically pure enantiomers of compounds 12 and 13 can also be prepared according to Scheme VII by beginning with the corresponding optically pure enantiomers of compound 8.

Utilizing the optically pure or substantially optically pure derivatives of (+)-venlafaxine in the treatment and/or mitigation of the conditions described herein results in clearer dose-related definitions of efficacy, diminished adverse effects, and accordingly an improved therapeutic index as compared to venlafaxine itself.

The magnitude of a prophylactic or therapeutic dose of a (+)-venlafaxine derivative (herein also referred to as an "active ingredient"), preferably (+)-O-desmethylvenlafaxine, in the acute or chronic management of a disease will vary with

the severity of the condition to be treated and the route of administration. The dose, and perhaps the dose frequency, will also vary according to age, body weight, response, and the past medical history of the individual patient. In general, the recommended daily dose range for the conditions described herein lie within the range of from about 10 mg to about 5 1000 mg per day, given as a single once-a-day dose in the morning but preferably as divided doses throughout the day taken with food. Preferably, a daily dose range should be from about 50 mg to about 500 mg per day, more preferably, between about 75 mg and about 350 mg per day. In managing the patient, the therapy should be initiated at a lower dose, perhaps about 50 mg to about 75 mg, and increased if necessary up to about 250 mg 10 to about 325 mg per day as either a single dose or divided doses, depending on the patient's global response. If a dosage is increased, it is preferably done in intervals of about 75 mg separated by at least 4 days.

Because elimination of (+)-venlafaxine derivatives from the bloodstream is dependant on renal and liver function, it is recommended that the total daily dose be 15 reduced by at least 50% in patients with moderate hepatic impairment, and that it be reduced by 25% in patients with mild to moderate renal impairment. For patients undergoing hemodialysis, it is recommended that the total daily dose be reduced by 5% and that the dose be withheld until the dialysis treatment is completed. Because some adverse reactions have been reported for patients who took venlafaxine concurrently with, or shortly 20 after, a monamine oxidase inhibitor, it is recommended that the (+)-venlafaxine derivatives of this invention not be administered to patients currently taking such inhibitors. In general, the concurrent administration of the compounds of this invention with other drugs, particularly other serotonin uptake inhibitors, should be done with care. See, e.g., von Moltke, L.L. et al. Biol. Psychiatry 41:377-380 (1997); and Sinclair, J. et al. Rev. Contemp. 25 Pharmacother. 9:333-344 (1998).

The various terms "said amount being sufficient to alleviate the affective disorder," "said amount being sufficient to alleviate depression," "said amount being sufficient to alleviate attention deficit disorder," "said amount being sufficient to alleviate an obsessive-compulsive disorder", "said amount being sufficient to prevent or alleviate substance abuse", "said amount being sufficient to prevent or alleviate pre-menstrual 30 syndrome", "said amount being sufficient to prevent or alleviate anxiety", "said amount being sufficient to prevent or alleviate an eating disorder", "said amount being sufficient to prevent or alleviate or prevent migraine", "said amount being sufficient to alleviate Parkinson's disease," "said amount being sufficient to alleviate epilepsy," "said amount being sufficient to alleviate obesity or weight gain," "an amount sufficient to achieve weight loss," "said amount being sufficient to bring about weight reduction in a human," "said amount being sufficient to alleviate pain," "said amount being sufficient to alleviate dementia," "said amount sufficient to alleviate said disorders ameliorated by inhibition of 35

45

neuronal monoamine reuptake," "said amount is sufficient to alleviate cerebral function disorders" wherein said disorders are selected from the group consisting of senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss, amnesia/amnestic syndrome, disturbance of consciousness, coma, lowering of attention, speech disorders, Parkinson's disease, Lennox syndrome, autism, hyperkinetic syndrome, schizophrenia, and cerebrovascular diseases, such as cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis, head injuries, and the like, "said amount being sufficient to treat or prevent incontinence" wherein said incontinence includes but is not limited to fecal, stress, urinary, urinary exertional, urge, reflex, passive and overflow incontinence, are encompassed by the above described dosage amounts and dose frequency schedule. Similarly, amounts sufficient to alleviate each of the above disorders but insufficient to cause adverse effects associated with venlafaxine are also encompassed by the above described dosage amounts and dose frequency schedule.

Any suitable route of administration can be employed for providing the patient with a therapeutically or prophylactically effective dose of an active ingredient. For example, oral, mucosal (*e.g.*, nasal, sublingual, buccal, rectal, vaginal), parenteral (*e.g.*, intravenous, intramuscular), transdermal, and subcutaneous routes can be employed. Preferred routes of administration include oral, transdermal, and mucosal. Suitable dosage forms for such routes include, but are not limited to, transdermal patches, ophthalmic solutions, sprays, and aerosols. Transdermal compositions can also take the form of creams, lotions, and/or emulsions, which can be included in an appropriate adhesive for application to the skin or can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose. A preferred transdermal dosage form is a "reservoir type" or "matrix type" patch, which is applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of active ingredient. The patch can be replaced with a fresh patch when necessary to provide constant administration of the active ingredient to the patient.

Other dosage forms of the invention include, but are not limited to, tablets, caplets, troches, lozenges, dispersions, suspensions, suppositories, ointments, cataplasms (poultices), pastes, powders, dressings, creams, plasters, solutions, capsules, soft elastic gelatin capsules, and patches.

In practical use, an active ingredient can be combined in an intimate admixture with a pharmaceutical carrier according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. In preparing the compositions for an oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media can be employed as carriers, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents, and the like in the case of oral liquid preparations (such as suspensions, solutions, and

elixirs) or aerosols; or carriers such as starches, sugars, micro-crystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, and disintegrating agents can be used in the case of oral solid preparations, preferably without employing the use of lactose. For example, suitable carriers include powders, capsules, and tablets, with the solid oral preparations
5 being preferred over the liquid preparations.

Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms, in which case solid pharmaceutical carriers are employed. If desired, tablets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques.

In addition to the common dosage forms set out above, an active ingredient
10 can also be administered by controlled release means or delivery devices that are well known to those of ordinary skill in the art, such as those described in U.S. Patent Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; and 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, and 5,733,566, the disclosures of which are incorporated herein by reference. These dosage forms can be used to provide
15 slow or controlled-release of one or more active ingredients using, for example, hydropropylmethyl cellulose, other polymer matrices, gels, permeable membranes, osmotic systems, multilayer coatings, microparticles, liposomes, or microspheres or a combination thereof to provide the desired release profile in varying proportions. Suitable controlled-release formulations known to those of ordinary skill in the art, including those described
20 herein, can be readily selected for use with the pharmaceutical compositions of the invention. The invention thus encompasses single unit dosage forms suitable for oral administration such as, but not limited to, tablets, capsules, gelcaps, and caplets that are adapted for controlled-release.

All controlled-release pharmaceutical products have a common goal of
25 improving drug therapy over that achieved by their non-controlled counterparts. Ideally, the use of an optimally designed controlled-release preparation in medical treatment is characterized by a minimum of drug substance being employed to cure or control the condition in a minimum amount of time. Advantages of controlled-release formulations include: 1) extended activity of the drug; 2) reduced dosage frequency; and 3) increased
30 patient compliance. In addition, controlled-release formulations can be used to affect the time of onset of action or other characteristics, such as blood levels of the drug, and thus can affect the occurrence of side effects.

Most controlled-release formulations are designed to initially release an amount of drug that promptly produces the desired therapeutic effect, and to gradually and
35 continually release of other amounts of drug to maintain this level of therapeutic effect over an extended period of time. In order to maintain this constant level of drug in the body, the drug must be released from the dosage form at a rate that will replace the amount of drug being metabolized and excreted from the body. Controlled-release of an active ingredient

can be stimulated by various inducers, including, but not limited to, pH, temperature, enzymes, water, or other physiological conditions or compounds.

Pharmaceutical compositions of the invention suitable for oral administration can be presented as discrete dosage forms, such as capsules, cachets, or tablets, or aerosol
5 sprays each containing a predetermined amount of an active ingredient as a powder or in granules, a solution, or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion, or a water-in-oil liquid emulsion. Such dosage forms can be prepared by any of the methods of pharmacy, but all methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier, which constitutes one or more necessary ingredients. In
10 general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation.

For example, a tablet can be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets can be prepared by
15 compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with an excipient such as, but not limited to, a binder, a lubricant, an inert diluent, and/or a surface active or dispersing agent. Molded tablets can be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

20 This invention further encompasses lactose-free pharmaceutical compositions and dosage forms. Lactose is used as an excipient in venlafaxine formulations. See, e.g., *Physician's Desk Reference*® 3294 (53rd ed., 1999). Unlike the parent drug, however, N-demethylated derivatives of (+)-venlafaxine (e.g., (+)-N-desmethylenlafaxine and (+)-N,N-didesmethylenlafaxine), are secondary or primary
25 amines and may thus decompose over time when exposed to lactose. Consequently, compositions of the invention that comprise N-demethylated derivatives of (+)-venlafaxine preferably contain little, if any, lactose or other mono- or di-saccharides. As used herein, the term "lactose-free" means that the amount of lactose present, if any, is insufficient to substantially increase the degradation rate of an active ingredient.

30 Lactose-free compositions of the invention can comprise excipients which are well known in the art and are listed in the USP (XXI)/NF (XVI), which is incorporated herein by reference. In general, lactose-free compositions comprise an active ingredient, a binder/filler, and a lubricant in pharmaceutically compatible and pharmaceutically acceptable amounts. Preferred lactose-free dosage forms comprise an active ingredient,
35 microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, and magnesium stearate.

This invention further encompasses anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising an active ingredient, since water can facilitate the degradation of some compounds. For example, the addition of water (e.g., 5%) is widely accepted in the

48

pharmaceutical arts as a means of simulating long-term storage in order to determine characteristics such as shelf-life or the stability of formulations over time. *See, e.g.,* Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80. In effect, water and heat accelerate decomposition. Thus the effect of water on a formulation can be of great significance since moisture and/or humidity are commonly encountered during manufacture, handling, packaging, storage, shipment, and use of formulations.

Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. Pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention which contain lactose are preferably anhydrous if substantial contact with moisture and/or humidity during manufacturing, packaging, and/or storage is expected.

An anhydrous pharmaceutical composition should be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are preferably packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastic or the like, unit dose containers, blister packs, and strip packs.

In this regard, the invention encompasses a method of preparing a solid pharmaceutical formulation comprising an active ingredient which method comprises admixing under anhydrous or low moisture/humidity conditions the active ingredient and an excipient (*e.g.,* lactose), wherein the ingredients are substantially free of water. The method can further comprise packaging the anhydrous or non-hygroscopic solid formulation under low moisture conditions. By using such conditions, the risk of contact with water is reduced and the degradation of the active ingredient can be prevented or substantially reduced.

Binders suitable for use in pharmaceutical compositions and dosage forms include, but are not limited to, corn starch, potato starch, or other starches, gelatin, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, alginic acid, other alginates, powdered tragacanth, guar gum, cellulose and its derivatives (*e.g.,* ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethyl cellulose), polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, pre-gelatinized starch, hydroxypropyl methyl cellulose, (*e.g.,* Nos. 2208, 2906, 2910), microcrystalline cellulose, and mixtures thereof.

Suitable forms of microcrystalline cellulose include, for example, the materials sold as AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, and AVICEL-PH-105 (available from FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA, U.S.A.). An exemplary suitable binder is a mixture of microcrystalline cellulose

and sodium carboxymethyl cellulose sold as AVICEL RC-581. Suitable anhydrous or low moisture excipients or additives include AVICEL-PH-103™ and Starch 1500 LM.

5 Examples of suitable fillers for use in the pharmaceutical compositions and dosage forms disclosed herein include, but are not limited to, talc, calcium carbonate (*e.g.*, granules or powder), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof. The binder/filler in pharmaceutical compositions of the present invention is typically present in about 50 to about 99 weight percent of the pharmaceutical composition.

10 Disintegrants are used in the compositions of the invention to provide tablets that disintegrate when exposed to an aqueous environment. Too much of a disintegrant will produce tablets which may disintegrate in the bottle. Too little may be insufficient for disintegration to occur and may thus alter the rate and extent of release of the active ingredient(s) from the dosage form. Thus, a sufficient amount of disintegrant that is neither too little nor too much to detrimentally alter the release of the active ingredient(s) should be
15 used to form the dosage forms of the compounds disclosed herein. The amount of disintegrant used varies based upon the type of formulation and mode of administration, and is readily discernible to those of ordinary skill in the art. Typically, about 0.5 to about 15 weight percent of disintegrant, preferably about 1 to about 5 weight percent of disintegrant, can be used in the pharmaceutical composition.

20 Disintegrants that can be used to form pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, agar-agar, alginic acid, calcium carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrillin potassium, sodium starch glycolate, potato or tapioca starch, other starches, pre-gelatinized starch, other starches, clays, other algin, other celluloses, gums or mixtures
25 thereof.

Lubricants which can be used to form pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, hydrogenated vegetable oil (*e.g.*,
30 peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and soybean oil), zinc stearate, ethyl oleate, ethyl laureate, agar, or mixtures thereof. Additional lubricants include, for example, a syloid silica gel (AEROSIL 200, manufactured by W.R. Grace Co. of Baltimore, MD), a coagulated aerosol of synthetic silica (marketed by Degussa Co. of Plano, Texas), CAB-O-SIL (a pyrogenic silicon dioxide product sold by Cabot Co. of
35 Boston, Mass), or mixtures thereof. A lubricant can optionally be added, typically in an amount of less than about 1 weight percent of the pharmaceutical composition.

Desirably, each tablet contains from about 25 mg to about 150 mg of the active ingredient and each cachet or capsule contains from about 25 mg to about 150 mg of

the active ingredient. Most preferably, the tablet, cachet, or capsule contains either one of three dosages, e.g., about 25 mg, about 50 mg, or about 75 mg of active ingredient (as scored tablets, the preferable dose form).

The invention is further defined by reference to the following examples describing in detail the preparation of the compositions of the invention. It will be apparent to those skilled in the art that many modifications, both to materials and methods, may be practiced without departing from the purpose and interest of this invention.

5. EXAMPLES

As discussed above, at least two different synthetic approaches may be utilized to obtain the compounds of this invention. A first is based upon the isolation of (+)-venlafaxine, followed by selective demethylation. In a second approach, racemic mixtures of venlafaxine derivatives are separated into their optically pure components.

5.1. EXAMPLE 1: Synthesis and Resolution of (+)-Venlafaxine

1-[cyano-(4-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol

A solution of 4-methoxybenzyl nitrile (53.5 g, 0.36 mol) in 400 mL THF was cooled to -78°C followed by slow addition of a 2.0 M THF solution of lithium diisopropylamide (200 mL, 0.40 mol) maintaining the reaction temperature below -65°C.

The reaction was stirred at -78°C for 30 minutes. Cyclohexanone (39.5 g, 0.40 mol) was added at a rate such that the reaction temperature did not rise above -65°C. After the addition reaction was stirred at -78°C for 2 hours, then was poured into 1 L saturated aqueous NH₄Cl containing ice. The mixture was stirred for 15 minutes and was extracted with ethyl acetate (4 x 200 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with water (3x100 mL), brine (1x100 mL) and dried (Na₂SO₄). Ethyl acetate was evaporated *in vacuo* to give colorless solid that was trichlorated with hexane. The precipitate was filtered, washed with hexane, dried *in vacuo* to give colorless solid (72.0 g, 80.7% yield). ¹H (CDCl₃): 7.30 and 6.90 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 1.55 (m, 10 H); ¹³C (CDCl₃): 159.8, 130.8, 123.8, 120.0, 114.1, 72.9, 55.5, 49.5, 34.9, 25.3, 21.6.

1-[2-amino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

A 3-L, three-neck flask equipped with a mechanical stirrer and a thermocouple was charged with 1-[cyano(4-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol (40.0 g, 0.16 mol) and 1 L methanol. To the resulting stirred solution was added cobalt chloride (42.4 g, 0.32 mol) and the reaction was stirred until a clear dark blue solution was obtained. Sodium borohydride (62.0 g, 1.63 mol) was added in small lots maintaining the reaction temperature below 35°C. A dark black precipitate was formed along with vigorous evolution of gas as soon as sodium borohydride was added. After completion of addition

the slurry was stirred at room temperature for 2 hours. TLC examination indicated complete disappearance of the starting material. The reaction was cooled in ice/water and 1 L 3N HCl was added slowly. Reaction temperature was maintained below 25°C. Reaction was stirred for 30 minutes after completion of the addition. Small amount of black precipitate was still observed. Methanol was removed *in vacuo* followed by extraction of the aqueous layer with ethyl acetate (3 x 300 mL). The aqueous layer was cooled in ice/water and was basified (pH paper) by slow addition of concentrated NH₄OH (~600 mL). Reaction temperature was maintained below 25°C. Reaction was extracted with ethyl acetate (4 x 200 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with water (3 x 100 mL), brine (1x100 mL), and dried (Na₂SO₄). Ethyl acetate was evaporated *in vacuo* to give yellow gum (34.0 g, 83.6 % yield). ¹H (CDCl₃): 7.20 and 6.85 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (t, 3H), 2.35 (br s, 3H), 1.40 (m, 10H); ¹³C (CDCl₃): 158.4, 132.6, 130.6, 113.7, 73.7, 56.7, 55.3, 42.4, 37.3, 34.5, 26.0, 21.9.

15 (±)-Venlafaxine

1-[2-amino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol (33.0 g, 0.13 mol) was dissolved in 88% formic acid (66.0 g, 55 mL, 1.43 mol) and water (330 mL) followed by addition of 37% aqueous formaldehyde (44.4 g, 41 mL, 1.48 mol). The resulting solution was refluxed for 20 hours, cooled to room temperature and was concentrated to 150 mL, adjusted to pH 2.0 with 3N HCl, and extracted with ethyl acetate (~6 x 50 mL) until pink impurity was removed. The aqueous layer was cooled in ice/water and was basified by slow addition of 50% NaOH. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 75 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with water (3 x 25 mL), brine (1 x 25 mL) and dried (Na₂SO₄). Ethyl acetate was evaporated *in vacuo* to give yellow gum that turned slowly in to pale yellow solid (34.0 g, 92.6 % yield). ¹H (CDCl₃): 7.05 and 6.80 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (t, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.35 (s, 6H), 2.30 (dd, 1H), 1.30 (m, 10H); ¹³C (CDCl₃): 158.4, 132.9, 130.3, 113.5, 74.4, 61.4, 55.3, 51.8, 45.6, 38.2, 31.3, 26.2, 21.8, 21.5. MS (277, M⁺).

(±)-Venlafaxine·HCl Salt

30 A solution of (±)-venlafaxine (1.0 g, 3.6 mmol) in 100 mL MTBE was cooled to 0°C and 2 mL of 15% HCl in MTBE was added to it. A colorless precipitate was formed. The reaction was stirred at 0°C for 10 minutes. Solid was filtered, washed with MTBE, dried *in vacuo* to give the product as colorless solid (0.700 g, 61.9 % yield). ¹H (CDCl₃): 11.40 (s, 1H), 7.15 and 6.85 (q, 4H), 4.05 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (t, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 10H); ¹³C (CDCl₃): 159.0, 131.4, 130.3, 114.2, 73.7, 60.4, 55.4, 52.7, 45.3, 42.8, 36.7, 31.5, 25.5, 21.7, 21.3. MS (277, M⁺ for free base). % purity (HPLC): 99.62.

32

Tartrate Salts of Venlafaxine

To a stirred solution of ($\pm$)-venlafaxine (20.0 g, 0.072 mol) in 150 mL ethyl acetate was added a solution of di-p-toluoyl-D-tartaric acid (16.0 g, 0.041 mol) in 120 mL ethyl acetate. Mild exotherm was observed. Colorless solid started precipitating out within 15 minutes. The suspension was stirred at room temperature for 4 hours. The solid was filtered, washed with ethyl acetate, dried *in vacuo* to give (R)-venlafaxine-di-p-toluoyl-D-tartrate salt as colorless solid (18.0 g, 37.6 % yield).

Combined mother liquors from above reaction were washed with ice-cold 1N NaOH (4 x 100 mL), water (3 x 200 mL), brine (1 x 100mL), dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated *in vacuo* to give colorless solid (10.8 g, 0.039 mol). This solid was dissolved in 75 mL of ethyl acetate and a solution of di-p-toluoyl-L-tartaric acid (11.3 g, 0.029 mol) in 75 mL ethyl acetate was added to it. Colorless solid started precipitating out within 30 minutes. Additional amount of ethyl acetate (50 mL) was added to the slurry and it was stirred overnight at RT. The solid was filtered, washed with ethyl acetate, dried *in vacuo* to give (S)-venlafaxine-di-p-toluoyl-L-tartrate salt as colorless solid (13.0 g, 50.0 % yield).

Crystallization of the Tartrate Salt

(S)-Venlafaxine-di-p-toluoyl-L-tartrate salt (13.0 g, 0.020 mol) was suspended in 250 mL ethyl acetate/ methanol (6:1) and the suspension was warmed to 60°C until a clear solution was obtained. The solution was allowed to cool to room temperature and stirred overnight. Solid was filtered, washed with ethyl acetate/ methanol (6:1), dried. This procedure was repeated two more times. After three crystallizations the product was obtained as colorless solid (5.1 g, 39.2 % yield), e.e. (HPLC): >99.95.

(+)-Venlafaxine

50 mL cold 2N NaOH was added to (S)-(+)-venlafaxine-di-p-toluoyl-L-tartrate salt (4.8 g, 7.24 mmol) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with cold 2N NaOH (1 x 25 mL) and water until aqueous wash was neutral. Ethyl acetate layer was dried (Na_2SO_4), ethyl acetate evaporated to give (+)-venlafaxine as colorless solid (2.0 g, quantitative yield), e.e. (HPLC): >99.95. ^1H , ^{13}C and MS data as in ($\pm$)-venlafaxine.

(+)-Venlafaxine-HCl Salt

(+)-venlafaxine-HCl salt was prepared from (+)-venlafaxine by following the procedure described for making ($\pm$)-venlafaxine-HCl salt.

(+)-Venlafaxine-HCl Salt: colorless solid, $[\alpha]_D = +4.4$ ($c=0.25$, EtOH), % purity (HPLC): 99.95, e.e. (HPLC): >99.99. ^1H , ^{13}C and MS data as in ($\pm$)-venlafaxine-HCl.

5.2. EXAMPLE 2: Synthesis and Resolution of (+)-O-desmethylvenlafaxine**(±)-O-desmethylvenlafaxine**

A solution of diphenylphosphine (3.0 g, 16.1 mmol) in 20 mL THF was cooled to -10°C followed by slow addition of a 1.6 M THF solution of n-BuLi (12.7 mL, 20.2 mmol) at a rate such that reaction temperature did not rise above 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 30 minutes. A solution of (±)-venlafaxine (1.0g, 3.6 mmol) in 10 mL THF was added slowly at 0°C. The reaction was stirred at 0°C for 15 minutes and allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. It was then refluxed overnight. The reaction was cooled to room temperature and was poured slowly into 30 mL cold 3N HCl maintaining the temperature below 15°C. After stirring for 10 minutes, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The aqueous layer was adjusted to pH 6.8 - 6.9 by slow addition of solid NaHCO₃. It was then saturated by adding NaCl and was extracted with ethyl acetate (6 x 30 mL). Combined ethyl acetate layer was dried (Na₂SO₄), ethyl acetate was evaporated *in vacuo* to give colorless solid. The solid was trichlorated with cold ethyl acetate, filtered, washed with cold ethyl acetate to give colorless solid (0.700 g, 73.8 % yield). ¹H (DMSO, d₆): 9.30 (br s, 1H), 7.10 and 6.80 (q, 4H), 5.60 (br s, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.88 (t, 1H), 2.50 (dd, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.35 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 155.5, 131.7, 130.1, 114.4, 72.6, 60.4, 51.6, 45.3, 37.2, 32.4, 25.7, 21.2. MS: (264, M+1). % purity (HPLC): 99.9.

(+)-O-desmethylvenlafaxine

(+)-O-desmethylvenlafaxine was prepared from (+)-venlafaxine by following the procedure described above.

(+)-O-desmethylvenlafaxine: colorless solid, [α]_D = +36.0 (c=0.25, EtOH), % purity (HPLC): >99.99, e.e. (HPLC): >99.98. ¹H, ¹³C and MS data as in (±)-O-desmethylvenlafaxine.

5.3. EXAMPLE 3: Synthesis of (+)-N-desmethylvenlafaxine**(±)-N-desmethylvenlafaxine**

To a solution of 1-[amino (4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol (1.0 g, 4.0 mmol) in 8 mL of toluene, 96% formic acid (0.37 g, 8.0 mmol) was added and the reaction was refluxed for 4 hours. It was cooled to room temperature and poured into 40 mL saturated aqueous NaHCO₃. Toluene layer was separated and aqueous layer was extracted with toluene (3 x 15 mL). Combined toluene layer was washed with water (3 x 15 mL), brine (1 x 15 mL) and dried (Na₂SO₄). Toluene was evaporated *in vacuo* to give crude N-formyl compound as yellow gum (0.930 g, 83.8 % yield). ¹H (CDCl₃): 7.95 (s, 1H), 7.15 and 6.85 (q, 4H), 5.80 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.80 (dd, 1H), 1.50 (m, 10H); ¹³C (CDCl₃): 161.4, 158.8, 131.0, 130.7, 113.9, 73.0, 55.3, 54.2, 38.1, 36.1, 35.6,

25.6, 21.9, 21.8. (Impurity: 164.5, 129.0, 128.0, 125.0, 56.5, 42.0, 36.5, 35.5). MS (277, M+).

To a solution of crude N-formyl compound (0.585 g, 2.1 mmol) in 6 mL THF was added $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (0.480 g, 0.63 mL of 10 M solution, 6.3 mmol) slowly at 0°C.

- 5 The reaction was allowed to warm to room temperature and then was refluxed for 5 hours. It was cooled to 0°C and 5 mL of methanol was added very carefully controlling the temperature below 10°C. The reaction was stirred for 10 minutes and volatiles were evaporated off. Residue was partitioned between 3N HCl (20 mL) and ethyl acetate (20 mL). Organic layer was separated and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). Aqueous layer was cooled to 0°C and was basified by slow addition of conc. 10 NH_4OH . Aqueous layer was saturated with NaCl and was extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). Combined ethyl acetate layer was dried (Na_2SO_4), ethyl acetate was evaporated *in vacuo* to give colorless oil (0.493 g, 88.8% yield). ^1H (CDCl_3): 7.15 and 6.85 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (m, 10H); ^{13}C 15 (CDCl₃): 158.4, 133.0, 130.5, 113.7, 73.9, 55.4, 53.8, 53.0, 37.8, 36.5, 33.7, 26.0, 21.9.

(±)-N-desmethylvenlafaxine·HCl Salt

- To a solution of crude (±)-N-demethylvenlafaxine (0.450 g, 1.7 mmol) in 25 mL MTBE was added 1 mL of 15% HCl in MTBE at 0°C. The resulting slurry was stirred at 0°C 20 for 15 minutes, filtered, solid was washed with MTBE, dried *in vacuo* to give the product as colorless solid (0.380 g, 74.2 % yield). ^1H (CDCl_3): 9.10 (br d, 1H), 7.15 and 6.85 (q, 4H), 3.80 (m & s, 4H), 3.35 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.70 (t, 3H), 1.30 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 159.0, 130.71, 130.4, 114.0, 74.7, 55.4, 52.8, 50.9, 37.0, 34.1, 30.9, 25.5, 21.4. %Purity (HPLC): 98.81.

25

(+)-N-desmethylvenlafaxine

- Resolution of optically pure (+)-N-desmethylvenlafaxine may be performed using the methods described herein. If chiral salts are to be used, the amine is preferably protected before formation of the salt. Suitable means of protecting the amines are known 30 to those skilled in the art and include, for example, reaction with phenacysulfonyl chloride to yield the corresponding sulfonamide, which can be removed after isolation of the optically pure enantiomer with zinc and acetic acid. See, e.g., March, J. Advanced Organic Chemistry p. 445 (3rd ed. 1985).

35

5.4. EXAMPLE 4: Synthesis of (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine·HCl Salt

To a solution of 1-[amino (4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol (0.750 g, 3.0 mmol) in 75 mL MTBE was added 2 mL of 15% HCl in MTBE. The reaction was stirred at 0°C for 15 minutes. It was then evaporated to dryness and the residue was

trichurated with MTBE/ hexane (6:4). Solid was filtered, washed with MTBE/ hexane (6:4). The solid was suspended in cold MTBE, filtered, washed with cold MTBE, dried *in vacuo* to give the product as colorless solid (0.450 g, 52.3 % yield). ¹H (DMSO, d₆): 7.80 (br s, 2H), 7.20 and 6.90 (q, 4H), 4.50 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.35 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 158.3, 130.7, 130.0, 113.5, 71.7, 54.9, 52.6, 36.3, 33.6, 26.8, 25.3, 21.4, 21.1. % Purity (HPLC): 99.3.

5.5. EXAMPLE 5: Synthesis of (±)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine

To a solution of diphenylphosphine (22.2 g, 0.12 mol) in 175 ml THF was added a 1.6 M THF solution of n-BuLi (94 mL, 0.15 mol) slowly maintaining the reaction temperature between -10°C to 0°C. After the addition reaction was stirred at 0°C for 30 minutes. A solution of (±)-N,N-didemethylvenlafaxine 13 (5.4 g, 0.021 mol) in 55 mL THF was added slowly at 0°C. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes and allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 1 hour. It was then refluxed overnight. After cooling the reaction mixture to room temperature, it was poured slowly into 250 mL of 3N HCl while the temperature was maintained below 15°C. After stirring for 30 minutes, the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x200 mL). The aqueous layer was adjusted to pH 6.8-6.9 by slow addition of concentrated NH₄OH at 15°C and was extracted with methylene chloride (3x100 mL). The aqueous layer was then evaporated to dryness to give a colorless solid. This colorless solid was suspended in 400 mL methylene chloride/methanol (7:3) and was stirred for 1 hour. The insolubles were filtered off, washed with methylene chloride/methanol (7:3). The filtrate was evaporated off to give colorless solid. 6.0 g of the colorless solid was chromatographed on silica gel. Elution with methylene chloride/methanol (9:1→8.5:1.5) afforded the product as a colorless solid (1.5 g.). ¹H (DMSO, d₆): 8.1 (br s, exchangeable, 1H), 6.95 and 6.75 (q, 4H), 4.6 (m, exchangeable, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 1.2 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 156.8, 130.5, 128.5, 115.2, 72.0, 52.1, 48.6, 36.6, 33.6, 25.6, 21.7, 21.3. %Purity (HPLC): 97.4%.

5.6. EXAMPLE 6: Determination of Potency and Specificity

Several methods useful for the determination of the potency and specificity of the compounds of this invention are disclosed in the literature. See, e.g., Haskins, J.T. et al. Euro. J. Pharmacol. 115:139-146 (1985). Methods that have been found particularly useful are disclosed by Muth, E.A. et al. Biochem. Pharmacol. 35:4493-4497 (1986) and Muth, E.A. et al. Drug Develop. Res. 23:191-199 (1991), both of which are incorporated herein by reference.

56

5.6.1 Receptor Binding

Determination of receptor binding of the compounds of this invention preferably is performed by the methods disclosed by Muth et al., and using the protocols summarized below in Table I.

5

TABLE I. Receptor Binding Protocols

Receptor	<u>Ligand</u>		<u>Incubation</u>		
	³ H-Ligand	Molarity (nM)	Specific activity (Ci/mmol)	Buffer	Time Temp. (°C) Displacing agent
Dopamine-2	Spiperone	0.3	20-40	* a	10 min 37° 1 mM (+) butaclamol
Adrenergic	WB 4101	0.5	15-30	50 mM Tris-HCl pH 7.7	30 min 25° 10 mM norepinephrine bitartrate
Muscarinic cholinergic	Quinuclidinyl benzilate	0.06	30-60	50 mM Tris-HCl pH 7.7	1 hr 25° 100 mM oxotremorine
Histamine-1	Pyrilamine	2.0	<20	50 mM Phosphate pH 7.5	30 min 25° 10 mM chlorpheniramine maleate
Opiate	Naloxone	1.3	40-60	50 nM Tris-HCl pH 7.4	30 min 0-4° 2 mM morphine

*50 mM Tris HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0.1 % ascorbic acid, 10 mM pargyline HCl, pH 7.1.

The tissue homogenates used are preferably whole brain except cerebellum (histamine-1 and opiate binding), cortex (α_1 adrenergic receptor binding, monoamine uptake); and striatum (dopamine-2 and muscarinic cholinergic receptor binding).

5

5.6.2 Synaptosomal Uptake Studies

These studies may be performed using the modified methodology of Wood, M.D., and Wyllie, M.G. J. Neurochem. 37:795-797 (1981) as described in Muth et al. Biochem. Pharmacol. 35:4493-4497 (1986). Briefly a P2 pellet is prepared from fresh rat brain tissue by sucrose density gradient centrifugation using a vertical rotor. For uptake studies, all components are dissolved in the following buffer: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.2 mM MgCl₂, 2.5 mM CaCl₂, 10 mM glucose, 1 mM ascorbic acid, 20 mM Tris, pH 7.4, gassed with O₂ for 30 min prior to use. Various concentrations of test drug are preincubated with 0.1 μ M [³H]dopamine or 0.1 μ M [³H]norepinephrine (130,000 dpm/tube) and 0.1 μ M [¹⁴C]serotonin (7,500 dpm/tube) in 0.9 ml buffer for 5 min at 37°C. One-tenth milliliter of synaptosomal preparation is added to each tube and incubated for a further 4 min at 37°C. The reaction is then terminated by the addition of 2.5 ml buffer, after which the mixture was filtered under vacuum using cellulose acetate filters (0.45 μ M pore size). The filters are then counted in a scintillation counter, and the results are expressed as pmoles uptake/mg protein/min. The IC₅₀ values for uptake inhibition are calculated by linear regression of logit [percent of Na⁺-dependent uptake] vs. log [concentration of test drug].

5.6.3. Reversal of Reserpine-Induced Hypothermia

Reversal of reserpine-induced hypothermia in male CF-1 mice (20-25 g., Charles River) may be performed according to an adaptation of the method of Askew, B. Life Sci. 1:725-730 (1963). Test compounds, suspended or solubilized in 0.25% Tween80® in water, are then administered i.p. at several dose levels to male mice (8/dose level) who had been treated 18 hr previously with 45.0 mg/kg reserpine s.c. A vehicle control group is run simultaneously with drug groups. Test compounds, vehicle, and reserpine are administered at a volume of 0.01 ml/g. Reserpine is solubilized by the addition of a small amount (approximately 4 drops) of concentrated acetic acid and then brought to the proper volume by the addition of distilled water. Rectal temperatures are recorded by a Yellow Springs Instruments thermistor probe at a depth of 2 cm. Measurements are taken 18 hr after reserpine pretreatment and at hourly intervals for 3 hr following administration of either test compound or vehicle.

35

Rectal temperatures for all time periods are subjected to a two-way analysis of variance for repeated measures with subsequent Dunnett's comparison to control values to determine the minimum effective dose (MED) for antagonizing reserpine-induced hypothermia.

5.6.4. Induction of Rat Pineal Noradrenergic Subsensitivity

Suitable rats are male Sprague-Dawley rats (250-300 g, Charles River) which should be maintained in continuous light throughout all experiments so as to attenuate the diurnal fluctuation in beta-adrenergic receptor density in the pineal gland and to maintain a consistent supersensitive response to noradrenergic agonists. Moyer, J.A. et al. Soc. Neurosci. Abstract 10:261 (1984). After 2 days of continuous light exposure, the rats are then injected twice daily with either saline or test compound (10 mg/kg i.p.) for 5 days (total of 9 injections). Another group of rats should receive saline injections twice daily for 4 days followed by a single injection of test compound (10 mg/kg i.p.) on the 5th day. One hour following the final injection of test compound or saline, animals are administered either 0.1% ascorbic acid (controls), or isoproterenol (2 μ mol/kg i.p. in 0.1% ascorbic acid). Rats are decapitated 2.5 minutes later, the time at which preliminary experiments have shown that the isoproterenol-induced increases in cyclic AMP levels in pineal glands are maximal. Moyer, J.A. et al. Mol. Pharmacol. 19:187-193 (1981). Pineal glands are removed and frozen on dry ice within 30 seconds to minimize any post-decapitation increase in cAMP concentration.

Prior to radioimmunoassay for cAMP, the pineal glands are placed in 1 ml of ice-cold 2.5% perchloric acid and sonicated for approximately 15 seconds. The sonicate is then centrifuged at 49,000g for 15 min at 4°C and then resulting supernatant fluid is removed, neutralized with excess CaCO₃, and centrifuged at 12,000g for 10 min at 4°C. The cAMP content of the neutralized extract may be measured by a standard radioimmunoassay using ¹²⁵I-labeled antigen and antiserum (New England Nuclear Corp., Boston, MA). Steiner, A.L. et al. J. Biol. Chem. 247:1106-1113 (1972). All unknown samples should be assayed in duplicate and compared to standard solutions of cAMP prepared in a 2.5% perchloric acid solution that had been neutralized with CaCO₃. Results are expressed as pmol cAMP/pineal, and statistical analyses are performed by analysis of variance with subsequent Student-Newman-Keuls tests.

5.6.5. Single Unit Electrophysiology

The firing rates of individual neurons of the locus coeruleus (LC) or dorsal raphe nucleus (DR) in the chloral-hydrate anesthetized rat are measured using single-barreled glass micro-electrodes as previously described for the LC. Haskins, J.T. et al. Eur. J. Pharmacol. 115:139-146 (1985). Using the stereotaxic orientation of Konig, J.F.R., and Klippel, R.A. The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem Baltimore: Williams and Wilkins (1963), the electrode tips should be lowered via a hydraulic microdrive from a point 1.00 mm above the locus coeruleus (AP 2.00 mm caudal to the interaural line and 1.03 mm lateral to midline). Drugs are administered i.v. through a

lateral tail vein cannula. Only one cell should be studied in each rat in order to avoid residual drug effects.

5.7. EXAMPLE 7: Oral Formulation

The pharmaceutical compositions of this invention may be administered in a variety of ways. Oral formulations are of the easiest to administer.

5.7.1. Hard Gelatin Capsule Dosage Forms

Table II provides the ingredients of suitable capsule forms of the pharmaceutical compositions of this invention.

TABLE II

Component	25 mg capsule	50 mg capsule	100 mg capsule
(+)-O-desmethyl-venlafaxine	25	50	100
Microcrystalline Cellulose	90.0	90.0	90.0
Pre-gelatinized Starch	100.3	97.8	82.8
Croscarmellose	7.0	7.0	7.0
Magnesium Stearate	0.2	0.2	0.2

The active ingredient (optically pure (+)-venlafaxine derivative) is sieved and blended with the excipients listed. The mixture is filled into suitably sized two-piece hard gelatin capsules using suitable machinery and methods well known in the art. See Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th or 18th Editions, each incorporated herein in its entirety by reference thereto. Other doses may be prepared by altering the fill weight and, if necessary, by changing the capsule size to suit. Any of the stable hard gelatin capsule formulations above may be formed.

5.7.2. Compressed Tablet Dosage Forms

The ingredients of compressed tablet forms of the pharmaceutical compositions of the invention are provided in Table III.

TABLE III. Compressed Tablet Unit Dosage Forms

	Component	25 mg capsule	50 mg capsule	100 mg capsule
5	(+) -O-desmethyl-venlafaxine	25	50	100
	Microcrystalline Cellulose	90.0	90.0	90.0
	Pre-gelatinized Starch	100.3	97.8	82.8
10	Croscarmellose	7.0	7.0	7.0
	Magnesium Stearate	0.2	0.2	0.2

15 The active ingredient is sieved through a suitable sieve and blended with the excipients until a uniform blend is formed. The dry blend is screened and blended with the magnesium stearate. The resulting powder blend is then compressed into tablets of desired shape and size. Tablets of other strengths may be prepared by altering the ratio of the active ingredient to the excipient(s) or modifying the table weight.

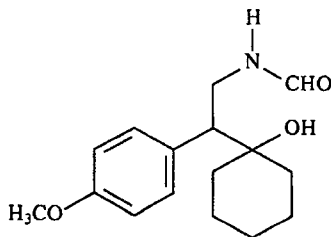
20 While the invention has been described with respect to the particular embodiments, it will be apparent to those skilled in the art that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention as defined in the claims. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

THE CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A pharmaceutical composition which comprises (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
- 10 2. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the (+)-venlafaxine derivative is selected from the group consisting of (+)-O-desmethylvenlafaxine, (+)-N-desmethylvenlafaxine, (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine, and (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine.
- 15 3. The pharmaceutical composition of claim 2 wherein the (+)-venlafaxine derivative is (+)-O-desmethylvenlafaxine or (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine.
- 20 4. The pharmaceutical composition of claim 1 adapted for intravenous infusion, transdermal delivery, or oral delivery.
5. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the amount of (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprises greater than about 90% by weight of the total amount of racemic venlafaxine derivative.
- 25 6. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the (+)-venlafaxine derivative comprises a hydrochloride salt thereof.
- 30 7. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein said pharmaceutically acceptable excipient comprises lactose, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, and magnesium stearate.
8. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein said pharmaceutical composition is substantially free of all mono- or di-saccharides.
- 35 9. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein said pharmaceutical composition is lactose-free.

- 63
10. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the (+)-venlafaxine derivative is (+)-O-desmethylvenlafaxine and the excipient comprises lactose.
- 5 11. The pharmaceutical composition of claim 10 wherein the excipient further comprises microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, magnesium stearate, and croscarmellose sodium.
- 10 12. A pharmaceutical dosage form which comprises a therapeutically effective amount of (+)-venlafaxine derivative or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.
- 15 13. The dosage form of claim 12 wherein said dosage form is a tablet or a capsule.
14. The dosage form of claim 12 adapted for intravenous infusion, transdermal delivery, or oral delivery.
- 20 15. The dosage form of claim 12 wherein the therapeutically effective amount is from about 10 mg to about 1000 mg.
- 25 16. The dosage form of claim 15 wherein the therapeutically effective amount is from about 50 mg to about 500 mg.
17. The dosage form of claim 16 wherein the therapeutically effective amount is from about 75 mg to about 350 mg.
- 30 18. A method of preparing (+)-N-desmethylvenlafaxine which comprises contacting a compound of Formula 5:



5

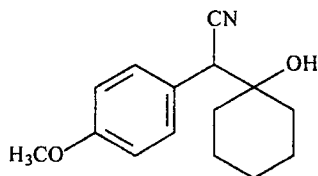
with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form
(±)-N-desmethylvenlafaxine, and isolating (+)-N-desmethylvenlafaxine therefrom.

19. The method of claim 18 wherein the reductant is $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$.

5

20. A method of preparing (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine which
comprises contacting a compound of Formula 2:

10



with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form
(±)-N,N-didesmethylvenlafaxine, and isolating (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine therefrom.

15

21. The method of claim 20 wherein the reductant is $\text{CoCl}_2/\text{NaBH}_4$.

22. A method of preparing (+)-O-desmethylvenlafaxine which comprises
contacting (±)-venlafaxine with lithium diphenylphosphide for a time and at a temperature
sufficient to form (±)-O-desmethylvenlafaxine, and isolating (+)-O-desmethylvenlafaxine
therefrom.

20

23. Substantially pure (+)-O-desmethylvenlafaxine and pharmaceutically
acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

25

24. Substantially pure (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine and
pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

25. Substantially pure (+)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine and
pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

30

26. (+)-N-desmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts,
solvates, and clathrates thereof.

35

27. (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable
salts, solvates, and clathrates thereof.

28. A method of treating an affective disorder in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

5

29. The method of treating an affective disorder in a human according to claim 28 in which said amount is sufficient to alleviate the affective disorder but insufficient to cause adverse effects associated with the administration of racemic venlafaxine.

10

30. The method of claim 28 wherein the affective disorder is selected from the group consisting of depression, attention deficit disorder, and attention deficit disorder with hyperactivity.

15

31. A method for treating obesity or weight gain in a human which comprises administering to a human in need of a reduction or maintenance in weight a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

20

32. The method for treating obesity or weight gain in a human according to claim 31 wherein said amount is sufficient to alleviate obesity or weight gain but insufficient to cause the adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

25

33. A method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

30

34. The method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human according to claim 33 in which said amount is sufficient to alleviate said disorders but insufficient to cause adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

35

35. The method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human according to claim 33 wherein said monoamine is dopamine.

36. The method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human according to claim 33 wherein said disorder is Parkinson's disease or epilepsy.

5 37. A method for treating cerebral function disorders in humans which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

10 38. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 37 wherein said amount is sufficient to alleviate cerebral function disorders but insufficient to cause adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

15 39. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 37 wherein said disorder is caused by a cerebrovascular disease.

20 40. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 39 wherein said cerebrovascular disease is selected from the group consisting of cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis and head injuries.

25 41. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 37 wherein said cerebral function disorder is selected from the group consisting of senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss and amnesia/amnestic syndrome.

30 42. A method for treating pain in humans which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

35 43. The method for treating pain in a human according to claim 42 wherein said amount is sufficient to alleviate pain but insufficient to cause adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

44. The method for treating pain in a human according to claim 42 wherein the pain is chronic pain.

45. A method of treating an obsessive-compulsive disorder in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

46. A method of treating substance abuse in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

47. A method of treating or preventing pre-menstrual syndrome in a human which comprises administering to a human in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

48. A method of treating anxiety in a human, which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

49. A method of treating an eating disorder in a human, which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

50. A method of treating or preventing migraine, or migraine headaches, in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

51. A method for treating or preventing incontinence in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (+)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, substantially free of its (-) stereoisomer.

52. The method of claim 51 wherein said incontinence is selected from the group consisting fecal incontinence, overflow incontinence, passive incontinence, reflex

incontinence, stress urinary incontinence, urge incontinence, urinary exertional incontinence, and incontinence of urine.

53. The method of claim 28 wherein the (+)-venlafaxine derivative is
5 selected from the group consisting of (+)-O-desmethylvenlafaxine,
(+)-N-desmethylvenlafaxine, (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine, and
(+)-N,N-didesmethylvenlafaxine.

54. The method of claim 53 wherein the (+)-venlafaxine derivative is
10 (+)-O-desmethylvenlafaxine or (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine.

55. The method of claim 28 wherein (+)-venlafaxine derivative is
administered by intravenous infusion, transdermal delivery, or orally as a tablet or a
capsule.

56. The method of claim 28 wherein the amount administered is from
15 about 10 mg to about 1000 mg per day.

57. The method of claim 56 wherein the amount administered is from
20 about 50 mg to about 500 mg per day.

58. The method of claim 57 wherein the amount administered is from
about 75 mg to about 350 mg per day.

59. The method of claim 28 wherein the amount of (+)-venlafaxine
25 derivative, or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, is greater than
approximately 90% by weight of the total amount of racemic venlafaxine derivative.

60. The method of claim 28 wherein the (+)-venlafaxine derivative, or
30 pharmaceutically acceptable salt, solvate, or clathrate thereof, is administered together with
a pharmaceutically acceptable carrier.

61. The method of claim 28 wherein the (+)-venlafaxine derivative is
administered as a hydrochloride salt.

35



US 20030018083A1

6a

(19) **United States**(12) **Patent Application Publication**
Jerussi et al.(10) **Pub. No.: US 2003/0018083 A1**(43) **Pub. Date: Jan. 23, 2003**(54) **METHODS OF TREATING AND
PREVENTING PAIN, ANXIETY, AND
INCONTINENCE USING DERIVATIVES OF
(-)-VENLAFAXINE**(75) Inventors: **Thomas P. Jerussi**, Framingham, MA
(US); **Chrisantha H. Senanayake**,
Shrewsbury, MA (US); **Nandkumar N.**
Bhongle, Shrewsbury, MA (US)Correspondence Address:
PENNIE & EDMONDS LLP
1667 K STREET NW
SUITE 1000
WASHINGTON, DC 20006(73) Assignee: **Sepracor, Inc.**(21) Appl. No.: **10/222,815**(22) Filed: **Aug. 19, 2002****Related U.S. Application Data**(62) Division of application No. 10/014,592, filed on Dec.
14, 2001, now Pat. No. 6,441,048, which is a divisionof application No. 09/450,690, filed on Nov. 30, 1999,
now Pat. No. 6,342,533.(60) Provisional application No. 60/110,488, filed on Dec.
1, 1998.**Publication Classification**(51) **Int. Cl.⁷ A61K 31/137**(52) **U.S. Cl. 514/649**(57) **ABSTRACT**

Methods of preparing, and compositions comprising, derivatives of (-)-venlafaxine are disclosed. Also disclosed are methods of treating and preventing diseases and disorders including, but not limited to, affective disorders such as depression, bipolar and manic disorders, attention deficit disorder, attention deficit disorder with hyperactivity, Parkinson's disease, epilepsy, cerebral function disorders, obesity and weight gain, incontinence, dementia and related disorders.

METHODS OF TREATING AND PREVENTING PAIN, ANXIETY, AND INCONTINENCE USING DERIVATIVES OF (-)-VENLAFAXINE

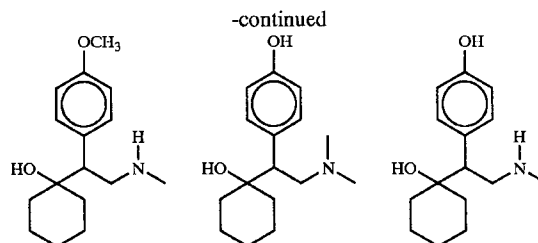
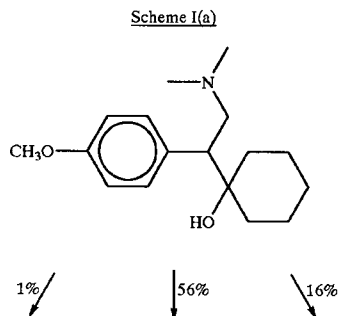
1. FIELD OF INVENTION

[0001] The invention relates to optically pure derivatives of (-)-venlafaxine, methods of their synthesis, compositions comprising them, and methods of their use.

2. BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] A number of nontricyclic antidepressants have recently been developed that diminish the cardiovascular and anticholinergic liability characteristic of tricyclic antidepressants. Some of these compounds are used as anti-obesity agents and have shown promise in the treatment of cerebral function disorders such as Parkinson's disease and senile dementia. See, e.g., WO 94/00047 and WO 94/00114. The nontricyclic compound venlafaxine, chemically named ($\pm$)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]-cyclohexanol, is an antidepressant which has been studied extensively and which is described in, for example, U.S. Pat. No. 4,761,501 and Pento, J. T. *Drugs of the Future* 13(9):839-840 (1988). Its hydrochloride salt is currently commercially available in the United States under the trade name Effexor®. Effexor®, which is a racemic mixture of the (+) and (-) enantiomers of venlafaxine, is indicated for the treatment of depression.

[0003] Although venlafaxine contains an asymmetric carbon atom and is sold as a racemate, it has been reported that its (-) enantiomer is a more potent inhibitor of norepinephrine synaptosomal uptake while its (+) enantiomer is more selective in inhibiting serotonin uptake. Howell, S. R. et al. *Xenobiotica* 24(4):315-327 (1994). Furthermore, studies have shown that the ratio of the two isomers' metabolism varies not only among species, but between subjects as well. Klamerus, K. J. et al. *J. Clin. Pharmacol.* 32:716-724 (1992). In humans, venlafaxine is transformed by a saturable metabolic pathway into two minor metabolites, N-desmethylvenlafaxine and N,O-didesmethylvenlafaxine, and one major metabolite, O-desmethylvenlafaxine, as shown in Scheme I(a):



[0004] Klamerus, K. J. et al. *J. Clin. Pharmacol.* 32:716-724 (1992). All of these metabolites are racemic. In vitro studies suggest that O-desmethylvenlafaxine is a more potent inhibitor of norepinephrine and dopamine uptake than the parent compound racemic venlafaxine. Muth, E. A. et al. *Drug Develop. Res.* 23:191-199 (1991). O-desmethylvenlafaxine has also been reported to have a half-life ($t_{1/2}$) of about 10 hours, which is approximately 2.5 times as long as that of venlafaxine. Klamerus, K. J. et al. *J. Clin. Pharmacol.* 32:716-724 (1992). Studies directed at understanding the activity of O-desmethylvenlafaxine as compared to its parent have been hampered, however, by the metabolic difference between laboratory animals and man in their exposure to venlafaxine. Howell, S. R. et al. *Xenobiotica* 24(4):315-327 (1994).

[0005] Despite the benefits of racemic venlafaxine, it has adverse effects including, but not limited to, sustained hypertension, headache, asthenia, sweating, nausea, constipation, somnolence, dry mouth, dizziness, insomnia, nervousness, anxiety, blurred or blurry vision, and abnormal ejaculation/orgasm or impotence in males. *Physicians' Desk Reference* pp. 3293-3302 (53rd ed., 1999); see also Sinclair, J. et al. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 9:333-344 (1998). These adverse effects can significantly limit the dose level, frequency, and duration of drug therapy. It would thus be desirable to find a compound with the advantages of venlafaxine while avoiding its disadvantages.

3. SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] This invention relates to novel pharmaceutical compositions comprising optically pure derivatives of (-)-venlafaxine such as (-)-O-desmethylvenlafaxine. The invention also relates to methods of preparing optically pure derivatives of (-)-venlafaxine with high purity and in high yield, and to methods of treating and preventing diseases and disorders which comprise the administration of one or more optically pure derivatives of (-)-venlafaxine to a human in need of such treatment or prevention.

[0007] Methods and compositions of the invention can be used to treat or prevent depression and affective disorders such as, but not limited to, attention deficit disorder and attention deficit disorder with hyperactivity. Methods and compositions of the invention are also useful in treating obesity and weight gain in a human. The invention also encompasses the treatment of cerebral function disorders including, but not limited to, senile dementia, Parkinson's disease, epilepsy, Alzheimer's disease, amnesia/amnesic syndrome, autism and schizophrenia; disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake; and pain,

particularly chronic pain. The invention further encompasses the treatment or prevention of obsessive-compulsive disorder, substance abuse, pre-menstrual syndrome, anxiety, eating disorders and migraines. The invention finally encompasses the treatment or prevention of incontinence in humans.

[0008] The compounds and compositions of the invention possess potent activity for treating or preventing the above-described disorders while reducing or avoiding adverse effects including, but not limited to, sustained hypertension, headache, asthenia, sweating, nausea, constipation, somnolence, dry mouth, dizziness, insomnia, nervousness, anxiety, blurred or blurry vision, and abnormal ejaculation/orgasm or impotence in males. In particular, adverse effects associated with the administration of racemic venlafaxine are reduced or avoided by the use of optically pure derivatives of (-)-venlafaxine. Compositions of the invention can also exhibit long half lives as compared to racemic venlafaxine.

[0009] Although a variety of pharmaceutical salts, solvates, clathrates and/or hydrates (including anhydrous forms) of the active ingredients disclosed herein are suitable for use in the methods and compositions of the invention, the optically pure derivatives of (-)-venlafaxine are typically prepared as hydrochloride salts, and preferably as the monohydrates.

3.1. DEFINITIONS

[0010] As used herein, the term "venlafaxine" means the racemic compound ($\pm$)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol.

[0011] As used herein, the terms "venlafaxine derivative" and "derivative of venlafaxine" encompass, but are not limited to, human metabolites of racemic venlafaxine. In particular, the terms "venlafaxine derivative" and "derivative of venlafaxine" mean a compound selected from the group that includes, but is not limited to: ($\pm$)-N-desmethylvenlafaxine, chemically named ($\pm$)-1-[2-(methylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; ($\pm$)-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (1)-1-[2-(amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; ($\pm$)-O-desmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(methylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; and ($\pm$)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named chemically named (+)-1-[2-(amino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol.

[0012] As used herein, the terms "(-)-venlafaxine derivative" and "derivative of (-)-venlafaxine" encompass, but are not limited to, optically pure human metabolites of (-)-venlafaxine. In particular, the terms "(-)-venlafaxine derivative" and "derivative of (-)-venlafaxine" mean a compound selected from the group that includes, but is not limited to: optically pure (-)-N-desmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(methylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (-)-O-desmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; optically pure (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine, chemically named (-)-1-[2-(methylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol;

and optically pure (-)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named chemically named (-)-1-[2-(amino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol.

[0013] As used herein, the terms "(+)-venlafaxine derivative" and "derivative of (+)-venlafaxine" encompass, but are not limited to, optically pure human metabolites of (+)-venlafaxine. In particular, the terms "(+)-venlafaxine derivative" and "derivative of (+)-venlafaxine" mean a compound selected from the group that includes, but is not limited to: optically pure (+)-N-desmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(methylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol; optically pure (+)-O-desmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(dimethylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; optically pure (+)-N,O-didesmethylvenlafaxine, chemically named (+)-1-[2-(methylamino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol; and optically pure (+)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine, chemically named chemically named (+)-1-[2-(amino)-1-(4-phenol)ethyl]cyclohexanol.

[0014] As used herein to describe a compound, the term "substantially free of its (+) stereoisomer" means that the compound is made up of a significantly greater proportion of its (-) stereoisomer than of its optical antipode (i.e., its (+) stereoisomer). In a preferred embodiment of the invention, the term "substantially free of its (+) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 90% by weight of its (-) stereoisomer and about 10% by weight or less of its (+) stereoisomer. In a more preferred embodiment of the invention, the term "substantially free of its (+) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 95% by weight of its (-) stereoisomer and about 5% by weight or less of its (+) stereoisomer. In an even more preferred embodiment, the term "substantially free of its (+) stereoisomer" means that the compound is made up of at least about 99% by weight of its (-) stereoisomer and about 1% or less of its (+) stereoisomer. In another preferred embodiment, the term "substantially free of its (+) stereoisomer" means that the compound is made up of nearly 100% by weight of its (-) stereoisomer. The above percentages are based on the total amount of the combined stereoisomers of the compound. The terms "substantially optically pure (-)-venlafaxine derivative," "optically pure (-)-venlafaxine derivative" and "(-) isomer of venlafaxine derivative" all refer to a derivative of (-)-venlafaxine that is substantially free of its (+) stereoisomer.

[0015] As used herein, the term "pharmaceutically acceptable salts" refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic acids and organic acids. Suitable non-toxic acids include inorganic and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pantoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric acid, p-toluenesulfonic and the like. Particularly preferred are hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, and sulfuric acids, and most particularly preferred is the hydrochloride salt.

[0016] As used herein, the term "affective disorder" includes depression, attention deficit disorder, attention defi-

cit disorder with hyperactivity, bipolar and manic conditions, and the like. The terms "attention deficit disorder" (ADD) and "attention deficit disorder with hyperactivity" (ADHD), or attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD), are used herein in accordance with the accepted meanings as found in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed., American Psychiatric Association (1997) (DSM-IV™).

[0017] As used herein, the term "a method of treating depression" means relief from the symptoms of depression which include, but are not limited to, changes in mood, feelings of intense sadness, despair, mental slowing, loss of concentration, pessimistic worry, agitation, and self-deprecation. Physical changes may also be relieved, including insomnia, anorexia, weight loss, decreased energy and libido, and abnormal hormonal circadian rhythms.

[0018] As used herein, the term "a method for treating obesity or weight gain" means reduction of weight, relief from being overweight, relief from gaining weight, or relief from obesity; all of which are usually due to extensive consumption of food.

[0019] As used herein, the term "a method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake" means relief from symptoms of disease states associated with abnormal neuronal monoamine levels; such symptoms are reduced by way of neuronal monoamine reuptake inhibition. Monoamines, the reuptake of which are inhibited by the compounds or compositions of the present invention, include, but are not limited to, noradrenaline (or norepinephrine), serotonin and dopamine. Disorders treated by neuronal monoamine reuptake inhibition include, but are not limited to, Parkinson's disease and epilepsy.

[0020] As used herein, the term "method of treating Parkinson's disease" means relief from the symptoms of Parkinson's disease which include, but are not limited to, slowly increasing disability in purposeful movement, tremors, bradykinesia, rigidity, and a disturbance of posture in humans.

[0021] As used herein, the term "a method for treating cerebral function disorders" means relief from the disease states associated with cerebral function disorders involving intellectual deficits which include but are not limited to, senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss, amnesia/amnesic syndrome, disturbances of consciousness, coma, lowering of attention, speech disorders, Parkinson's disease, Lennox syndrome, autism, hyperkinetic syndrome and schizophrenia. Also within the meaning of cerebral function disorders are disorders caused by cerebrovascular diseases including, but not limited to, cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis, head injuries, and the like and where symptoms include disturbances of consciousness, senile dementia, coma, lowering of attention, speech disorders, and the like.

[0022] The terms "obsessive-compulsive disorder," "substance abuse," "pre-menstrual syndrome," "anxiety," "eating disorders" and "migraine" are used herein in a manner consistent with their accepted meanings in the art. See, e.g., DSM-IV™. The terms "method of treating or preventing," "method of treating" and "method of preventing" when used in connection with these disorders mean the amelioration, prevention or relief from the symptoms and/or effects

associated with these disorders. Without being limited by any theory, the treatment or prevention of certain of these disorders may be related to the activity of the active ingredient(s) as inhibitors of serotonin uptake.

[0023] As used herein, the term "a method of treating or preventing incontinence" means prevention of or relief from the symptoms of incontinence including involuntary voiding of feces or urine, and dribbling or leakage of feces or urine which may be due to one or more causes including but not limited to pathology altering sphincter control, loss of cognitive function, overdistention of the bladder, hyper-reflexia and/or involuntary urethral relaxation, weakness of the muscles associated with the bladder or neurologic abnormalities.

4. DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0024] This invention relates to optically pure derivatives of (–)-venlafaxine such as, but not limited to, (–)-O-desmethylvenlafaxine, (–)-N-desmethylvenlafaxine, and (–)-N,O-didesmethylvenlafaxine. This invention further relates to the synthesis of optically pure (–)-venlafaxine derivatives and to compositions (e.g., pharmaceutical compositions) comprising them. The invention also relates to novel uses of the compounds disclosed herein, which constitute improvements over the use of racemic venlafaxine as well as over the optically pure isomers of venlafaxine.

[0025] One embodiment of the invention encompasses a method of treating an affective disorder in a human which comprises administering to a human in need of such treatment a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer. Venlafaxine derivatives, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, can be used to treat an affective disorder while exhibiting a longer half life than venlafaxine and/or while avoiding or reducing adverse effects that are associated with the administration of venlafaxine.

[0026] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating weight gain or obesity in a human which comprises administering to a human in need of weight loss or obesity therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, said amount being sufficient to reduce or prevent weight gain or obesity. Optically pure (–)-venlafaxine derivatives, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, can be used to treat weight gain or obesity disorder while exhibiting a longer half life than venlafaxine and/or while avoiding or reducing adverse effects that are associated with the administration of venlafaxine.

[0027] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating disorders ameliorated by neuronal monoamine reuptake inhibition in a human which comprises administering to a human a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, said amount being sufficient to treat such disorders. Disorders which are ameliorated by neuronal monoamine reuptake include, but are not limited to, Parkinson's disease, epilepsy, and depression.

The optically pure derivative of (–)-venlafaxine may be used to treat such disorders while avoiding or reducing adverse effects associated with the administration of venlafaxine.

[0028] Optically pure, or substantially optically pure, (–)-venlafaxine derivatives, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, and compositions containing them are also useful in treating cerebral function disorders. Such disorders include, but are not limited to, senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss, amnesia/amnesic syndrome, disturbance of consciousness, coma, lowering of attention, speech disorders, Parkinson's disease, Lennox syndrome, autism, hyperkinetic syndrome and schizophrenia. Cerebral function disorders may be induced by factors including, but not limited to, cerebrovascular diseases such as cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis, head injuries and the like and where symptoms include disturbances of consciousness, senile dementia, coma, lowering of attention, speech disorders and the like. Thus, the invention encompasses a method of treating cerebral function disorder in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer. The use of an optically pure (–)-venlafaxine derivative, preferably optically pure (–)-O-desmethylvenlafaxine, is intended to provide an improvement over the use of the parent drug venlafaxine. The optically pure derivatives of the invention are more potent and yet provide an overall improved therapeutic index over venlafaxine.

[0029] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating pain, including chronic pain, in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, said amount being sufficient to alleviate the human's pain.

[0030] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating an obsessive-compulsive disorder in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

[0031] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing substance abuse in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

[0032] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing pre-menstrual syndrome in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

[0033] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating anxiety in a human, which comprises

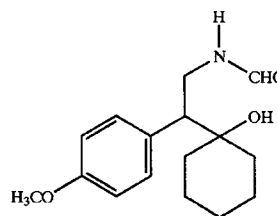
administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

[0034] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating an eating disorder in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

[0035] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing a migraine, or migraine headaches, in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

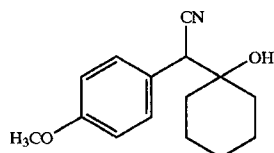
[0036] Another embodiment of the invention encompasses a method of treating or preventing incontinence in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (–)-venlafaxine derivative, preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer. In particular, a (–)-venlafaxine derivative can be used to treat fecal incontinence, stress urinary incontinence ("SUI"), urinary exertional incontinence, urge incontinence, reflex incontinence, passive incontinence and overflow incontinence. In a preferred embodiment the human is an elder person of an age greater than 50 or a child of an age less than 13. Further, the invention encompasses the treatment of incontinence in patients with either loss of cognitive function, sphincter control or both. The invention is particularly well suited for the treatment or prevention of fecal incontinence and stress urinary incontinence.

[0037] Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing (–)-N-desmethylvenlafaxine which comprises contacting a compound of Formula 5:



[0038] with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form (±)-N-desmethylvenlafaxine, and isolating (–)-N-desmethylvenlafaxine therefrom. A preferred reductant is $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$.

[0039] Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine which comprises contacting a compound of Formula 2:



2

[0040] with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine, and isolating (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine therefrom. A preferred reductant is $\text{CoCl}_2/\text{NaBH}_4$.

[0041] Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing (-)-O-desmethylvenlafaxine which comprises contacting (-)-venlafaxine with lithium diphenylphosphide for a time and at a temperature sufficient to form (-)-O-desmethylvenlafaxine.

[0042] Another embodiment of the invention encompasses a method of preparing (-)-O-desmethylvenlafaxine which comprises contacting (i)-venlafaxine with lithium diphenylphosphide for a time and at a temperature sufficient to form (+)-O-desmethylvenlafaxine, and isolating (-)-O-desmethylvenlafaxine therefrom.

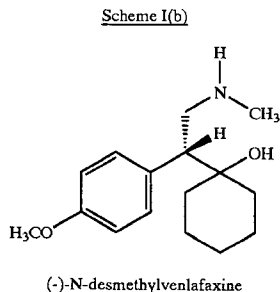
[0043] Another embodiment of the invention encompasses substantially pure (-)-O-desmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

[0044] Another embodiment of the invention encompasses substantially pure (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

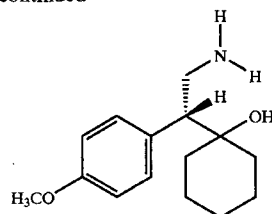
[0045] Another embodiment of the invention encompasses (-)-N-desmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

[0046] A final embodiment of the invention encompasses (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

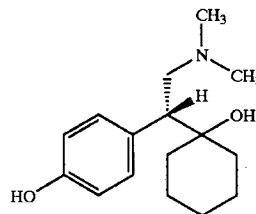
[0047] Compounds of the invention, which can be used and prepared as described herein, are shown below in Scheme I(b):



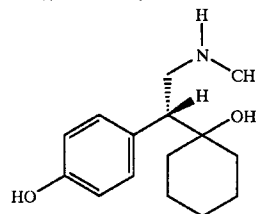
-continued



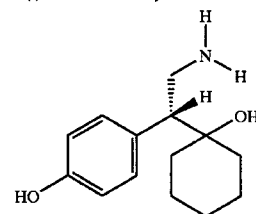
(-)-N,N-didesmethylvenlafaxine



(-)-O-desmethylvenlafaxine

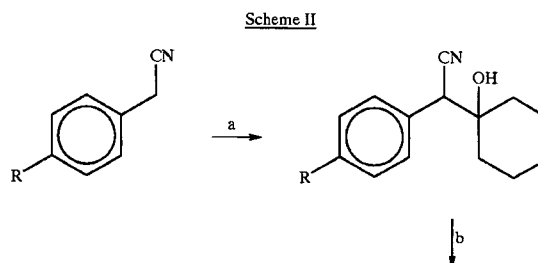


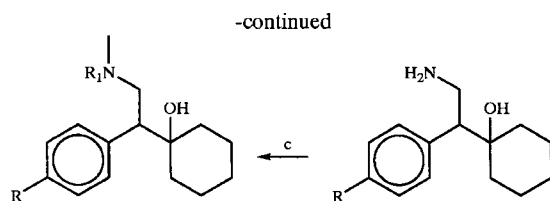
(-)-N,O-didesmethylvenlafaxine



(-)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine

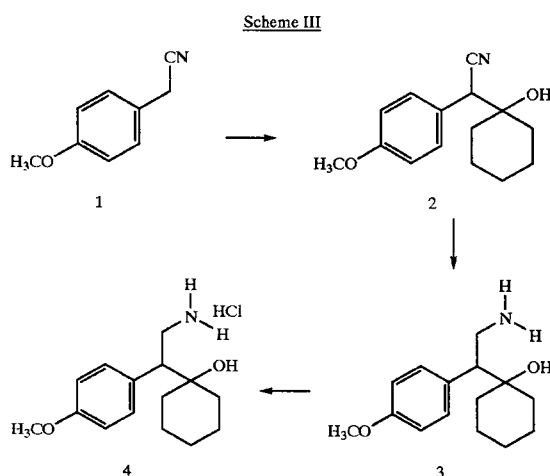
[0048] The synthesis of some venlafaxine derivatives has been described by Yardley, J. P. et al. *J. Med. Chem.* 33:2899-2905 (1990), the disclosure of which is hereby incorporated by reference. This method, which may be adapted for the synthesis of the compounds of this invention, is shown in Scheme II:





[0049] wherein R is methoxy or hydroxy, R₁ is hydrogen or methyl, and the reaction conditions are as follows: (a) LDA in cycloalkanone at -78° C.; (b) Rh/Al₂O₃; and (c) HCHO, HCOOH, H₂O, reflux. The (-) isomer of the racemic final product yielded by step (c) may be isolated by any method known to those skilled in the art, including high performance liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts. See, e.g., Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); and Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed. Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, Ind., 1972). As used herein, the term "isolate" encompasses the isolation of a compound from a reaction mixture, the purification of the compound, and the optical resolution of the compound.

[0050] In a preferred method of the invention, (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine is prepared from (i)-N,N-didesmethylvenlafaxine, which itself is preferably prepared according to the method shown in Scheme III:

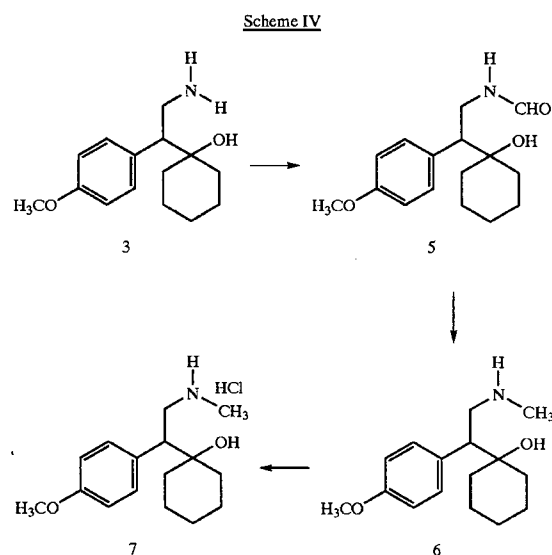


[0051] According to this method, cyclohexanone is reacted with compound 1 to provide compound 2. This reaction is preferably done in the presence of a catalyst such as, but not limited to, lithium diisopropylamide (LDA), and in an aprotic solvent such as, but not limited to, THF. The cyano group of compound 2 is subsequently contacted with a reductant to provide compound 3, (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine. A preferred reductant is CoCl₂/NaBH₄ in

methanol, although other reductants known to those skilled in the art can also be used. Salts of (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine, such as the HCl salt (compound 4), can then be formed using reaction conditions well known in the art. (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine can be isolated from (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine using methods known in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

[0052] Referring again to Scheme III, (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine can alternatively be prepared from the appropriate enantiomer of compound 2. Optically pure enantiomers of compound 2 can be isolated using methods known in the art (by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

[0053] In another preferred method of the invention, (-)-N-desmethylvenlafaxine is prepared from (±)-N-desmethylvenlafaxine, which itself is prepared from (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine according to the method shown in Scheme IV:

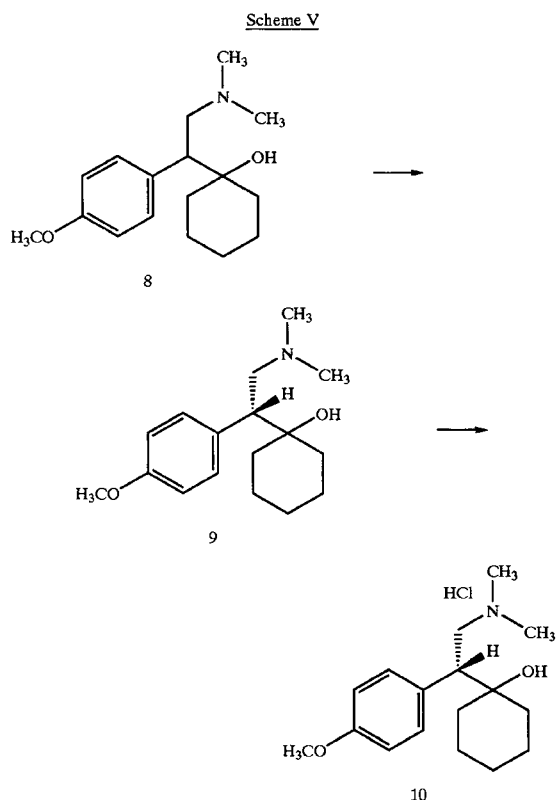


[0054] According to this method, (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine (compound 3) is converted to compound 5 using, for example, HCO₂H in a solvent such as, but not limited to, toluene. The aldehyde of compound 5 is subsequently reduced to provide compound 6, (±)-N-desmethylvenlafaxine. A preferred reductant is BH₃Me₂S in an aprotic solvent such as, but not limited to, THF. Salts of (±)-N-desmethylvenlafaxine, such as the HCl salt (compound 7), can then be formed using reaction conditions well known in the art. (-)-N-desmethylvenlafaxine can be isolated from (±)-N-desmethylvenlafaxine using methods known in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

[0055] Referring again to Scheme IV, (-)-N-desmethylvenlafaxine can alternatively be prepared from the appropriate enantiomers of compounds 3 or 5. Optically pure enantiomers of compounds 3 and 5 can be isolated using methods known in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography).

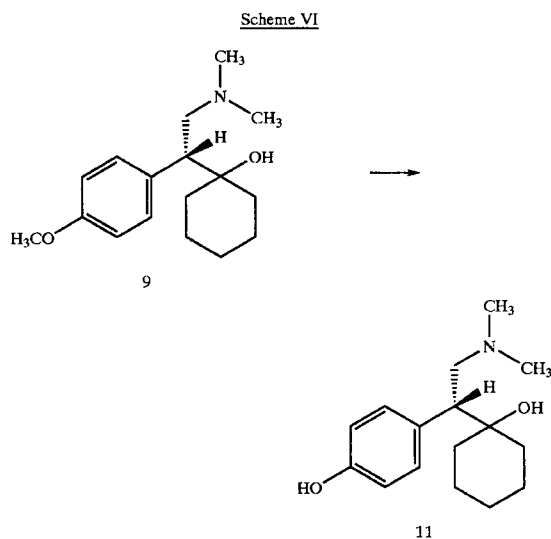
[0056] It is also possible to prepare the compounds of the invention from racemic venlafaxine, which can be prepared according to methods disclosed, for example, by U.S. Pat. No. 4,761,501 and Pento, J. T. *Drugs of the Future* 13(9):839-840 (1988), both of which are incorporated herein by reference. Optically pure (-)-venlafaxine can be isolated from the racemic mixture by conventional means such as those described above, and then selectively demethylated according to methods known to those skilled in the art. See, e.g., March, *J. Advanced Organic Chemistry* p. 361 (3rd ed. 1985).

[0057] In a preferred method of the invention, optically pure (-)-venlafaxine is isolated from (±)-venlafaxine according to the method shown in Scheme V:



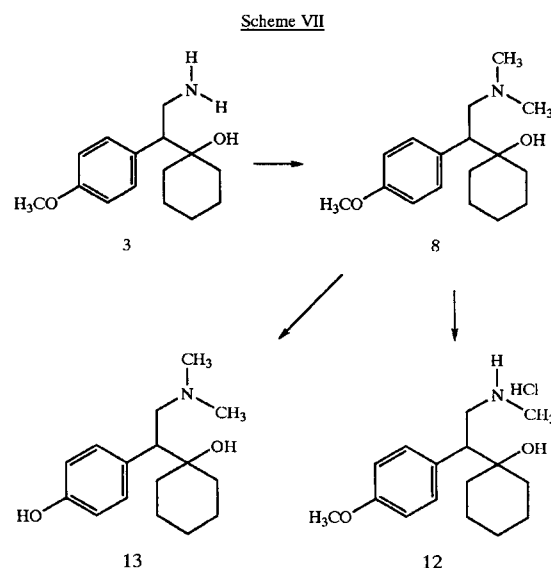
[0058] According to this method, (-)-venlafaxine (compound 9) is isolated from (±)-venlafaxine (compound 8) by forming a chiral salt using, for example, di-p-toluoyl-D-tartaric acid. Salts of (-)-venlafaxine, such as the HCl salt (compound 10), can then be formed using reaction conditions well known in the art.

[0059] Compounds of the invention are readily prepared from (-)-venlafaxine. For example, in a preferred method of the invention, (-)-O-desmethylvenlafaxine is prepared from (-)-venlafaxine as shown in Scheme VI:



[0060] According to this method, the methoxy group of (-)-venlafaxine (compound 9) is converted to an alcohol to provide (-)-O-desmethylvenlafaxine (compound 11) using, for example, lithium diphenylphosphide.

[0061] Alternative methods of preparing (±)-venlafaxine HCl and (±)-O-desmethylvenlafaxine, from which optically pure (-)-venlafaxine derivatives can be prepared using methods such as those described herein, are shown in Scheme VII:



[0062] According to Scheme VII, (±)-venlafaxine (compound 8) is prepared by reacting (±)-N,N-didesmethylvenlafaxine (compound 3) with, for example, HCHO/HCO₂H.

Compound 8 can then be converted to (+)-O-desmethylvenlafaxine (compound 13) using, for example, lithium diphenylphosphide. Alternatively, salts of (±)-venlafaxine, such as the HCl salt (compound 12), can be formed using reaction conditions well known in the art. Optically pure enantiomers of compounds 12 and 13 can be isolated using methods known to those skilled in the art (e.g., by the formation of a chiral salt or using chiral chromatography). Optically pure enantiomers of compounds 12 and 13 can also be prepared according to Scheme VII by beginning with the corresponding optically pure enantiomers of compound 8.

[0063] Utilizing the optically pure or substantially optically pure derivatives of (–)-venlafaxine in the treatment and/or mitigation of the conditions described herein results in clearer dose-related definitions of efficacy, diminished adverse effects, and accordingly an improved therapeutic index as compared to venlafaxine itself.

[0064] The magnitude of a prophylactic or therapeutic dose of a (–)-venlafaxine derivative (herein also referred to as an “active ingredient”), preferably (–)-O-desmethylvenlafaxine, in the acute or chronic management of a disease will vary with the severity of the condition to be treated and the route of administration. The dose, and perhaps the dose frequency, will also vary according to age, body weight, response, and the past medical history of the individual patient. In general, the recommended daily dose range for the conditions described herein lie within the range of from about 10 mg to about 1000 mg per day, given as a single once-a-day dose in the morning but preferably as divided doses throughout the day taken with food. Preferably, a daily dose range should be from about 50 mg to about 500 mg per day, more preferably, between about 75 mg and about 350 mg per day. In managing the patient, the therapy should be initiated at a lower dose, perhaps about 50 mg to about 75 mg, and increased if necessary up to about 250 mg to about 325 mg per day as either a single dose or divided doses, depending on the patient's global response. If a dosage is increased, it is preferably done in intervals of about 75 mg separated by at least 4 days.

[0065] Because elimination of (–)-venlafaxine derivatives from the bloodstream is dependent on renal and liver function, it is recommended that the total daily dose be reduced by at least 50% in patients with moderate hepatic impairment, and that it be reduced by 25% in patients with mild to moderate renal impairment. For patients undergoing hemodialysis, it is recommended that the total daily dose be reduced by 5% and that the dose be withheld until the dialysis treatment is completed. Because some adverse reactions have been reported for patients who took venlafaxine concurrently with, or shortly after, a monamine oxidase inhibitor, it is recommended that the (–)-venlafaxine derivatives of this invention not be administered to patients currently taking such inhibitors. In general, the concurrent administration of the compounds of this invention with other drugs, particularly other serotonin uptake inhibitors, should be done with care. See, e.g., von Moltke, L. L. et al. *Biol. Psychiatry* 41:377-380 (1997); and Sinclair, J. et al. *Rev. Contemp. Pharmacother.* 9:333-344 (1998).

[0066] The various terms “said amount being sufficient to alleviate the affective disorder,” “said amount being sufficient to alleviate depression,” “said amount being sufficient to alleviate attention deficit disorder,” “said amount being

sufficient to alleviate an obsessive-compulsive disorder”, “said amount being sufficient to prevent or alleviate substance abuse”, “said amount being sufficient to prevent or alleviate pre-menstrual syndrome”, “said amount being sufficient to prevent or alleviate anxiety”, “said amount being sufficient to prevent or alleviate an eating disorder”, “said amount being sufficient to prevent or alleviate or prevent migraine”, “said amount being sufficient to alleviate Parkinson's disease”, “said amount being sufficient to alleviate epilepsy”, “said amount being sufficient to alleviate obesity or weight gain”, “an amount sufficient to achieve weight loss”, “said amount being sufficient to bring about weight reduction in a human”, “said amount being sufficient to alleviate pain”, “said amount being sufficient to alleviate dementia”, “said amount sufficient to alleviate said disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake”, “said amount is sufficient to alleviate cerebral function disorders” wherein said disorders are selected from the group consisting of senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss, amnesia/amnesic syndrome, disturbance of consciousness, coma, lowering of attention, speech disorders, Parkinson's disease, Lennox syndrome, autism, hyperkinetic syndrome, schizophrenia, and cerebrovascular diseases, such as cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis, head injuries, and the like, “said amount being sufficient to treat or prevent incontinence” wherein said incontinence includes but is not limited to fecal, stress, urinary, urinary exertional, urge, reflex, passive and overflow incontinence, are encompassed by the above described dosage amounts and dose frequency schedule. Similarly, amounts sufficient to alleviate each of the above disorders but insufficient to cause adverse effects associated with venlafaxine are also encompassed by the above described dosage amounts and dose frequency schedule.

[0067] Any suitable route of administration can be employed for providing the patient with a therapeutically or prophylactically effective dose of an active ingredient. For example, oral, mucosal (e.g., nasal, sublingual, buccal, rectal, vaginal), parenteral (e.g., intravenous, intramuscular), transdermal, and subcutaneous routes can be employed. Preferred routes of administration include oral, transdermal, and mucosal. Suitable dosage forms for such routes include, but are not limited to, transdermal patches, ophthalmic solutions, sprays, and aerosols. Transdermal compositions can also take the form of creams, lotions, and/or emulsions, which can be included in an appropriate adhesive for application to the skin or can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose. A preferred transdermal dosage form is a “reservoir type” or “matrix type” patch, which is applied to the skin and worn for a specific period of time to permit the penetration of a desired amount of active ingredient. The patch can be replaced with a fresh patch when necessary to provide constant administration of the active ingredient to the patient.

[0068] Other dosage forms of the invention include, but are not limited to, tablets, caplets, troches, lozenges, dispersions, suspensions, suppositories, ointments, cataplasms (poultices), pastes, powders, dressings, creams, plasters, solutions, capsules, soft elastic gelatin capsules, and patches.

[0069] In practical use, an active ingredient can be combined in an intimate admixture with a pharmaceutical carrier

according to conventional pharmaceutical compounding techniques. The carrier can take a wide variety of forms depending on the form of preparation desired for administration. In preparing the compositions for an oral dosage form, any of the usual pharmaceutical media can be employed as carriers, such as, for example, water, glycols, oils, alcohols, flavoring agents, preservatives, coloring agents, and the like in the case of oral liquid preparations (such as suspensions, solutions, and elixirs) or aerosols; or carriers such as starches, sugars, micro-crystalline cellulose, diluents, granulating agents, lubricants, binders, and disintegrating agents can be used in the case of oral solid preparations, preferably without employing the use of lactose. For example, suitable carriers include powders, capsules, and tablets, with the solid oral preparations being preferred over the liquid preparations.

[0070] Because of their ease of administration, tablets and capsules represent the most advantageous oral dosage unit forms, in which case solid pharmaceutical carriers are employed. If desired, tablets can be coated by standard aqueous or nonaqueous techniques.

[0071] In addition to the common dosage forms set out above, an active ingredient can also be administered by controlled release means or delivery devices that are well known to those of ordinary skill in the art, such as those described in U.S. Pat. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; and 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, and 5,733,566, the disclosures of which are incorporated herein by reference. These dosage forms can be used to provide slow or controlled-release of one or more active ingredients using, for example, hydropropylmethyl cellulose, other polymer matrices, gels, permeable membranes, osmotic systems, multilayer coatings, microparticles, liposomes, or microspheres or a combination thereof to provide the desired release profile in varying proportions. Suitable controlled-release formulations known to those of ordinary skill in the art, including those described herein, can be readily selected for use with the pharmaceutical compositions of the invention. The invention thus encompasses single unit dosage forms suitable for oral administration such as, but not limited to, tablets, capsules, gelcaps, and caplets that are adapted for controlled-release.

[0072] All controlled-release pharmaceutical products have a common goal of improving drug therapy over that achieved by their non-controlled counterparts. Ideally, the use of an optimally designed controlled-release preparation in medical treatment is characterized by a minimum of drug substance being employed to cure or control the condition in a minimum amount of time. Advantages of controlled-release formulations include: 1) extended activity of the drug; 2) reduced dosage frequency; and 3) increased patient compliance. In addition, controlled-release formulations can be used to affect the time of onset of action or other characteristics, such as blood levels of the drug, and thus can affect the occurrence of side effects.

[0073] Most controlled-release formulations are designed to initially release an amount of drug that promptly produces the desired therapeutic effect, and to gradually and continually release of other amounts of drug to maintain this level of therapeutic effect over an extended period of time. In order to maintain this constant level of drug in the body, the

drug must be released from the dosage form at a rate that will replace the amount of drug being metabolized and excreted from the body. Controlled-release of an active ingredient can be stimulated by various inducers, including, but not limited to, pH, temperature, enzymes, water, or other physiological conditions or compounds.

[0074] Pharmaceutical compositions of the invention suitable for oral administration can be presented as discrete dosage forms, such as capsules, cachets, or tablets, or aerosol sprays each containing a predetermined amount of an active ingredient as a powder or in granules, a solution, or a suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, an oil-in-water emulsion, or a water-in-oil liquid emulsion. Such dosage forms can be prepared by any of the methods of pharmacy, but all methods include the step of bringing the active ingredient into association with the carrier, which constitutes one or more necessary ingredients. In general, the compositions are prepared by uniformly and intimately admixing the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product into the desired presentation.

[0075] For example, a tablet can be prepared by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets can be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as powder or granules, optionally mixed with an excipient such as, but not limited to, a binder, a lubricant, an inert diluent, and/or a surface active or dispersing agent. Molded tablets can be made by molding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent.

[0076] This invention further encompasses lactose-free pharmaceutical compositions and dosage forms. Lactose is used as an excipient in venlafaxine formulations. See, e.g., *Physician's Desk Reference*® 3294 (53rd ed., 1999). Unlike the parent drug, however, N-demethylated derivatives of (-)-venlafaxine (e.g., (-)-N-desmethylvenlafaxine and (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine), are secondary or primary amines and may thus decompose over time when exposed to lactose. Consequently, compositions of the invention that comprise N-demethylated derivatives of (-)-venlafaxine preferably contain little, if any, lactose or other mono- or di-saccharides. As used herein, the term "lactose-free" means that the amount of lactose present, if any, is insufficient to substantially increase the degradation rate of an active ingredient.

[0077] Lactose-free compositions of the invention can comprise excipients which are well known in the art and are listed in the USP (XXI)/NF (XVI), which is incorporated herein by reference. In general, lactose-free compositions comprise an active ingredient, a binder/filler, and a lubricant in pharmaceutically compatible and pharmaceutically acceptable amounts. Preferred lactose-free dosage forms comprise an active ingredient, microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, and magnesium stearate.

[0078] This invention further encompasses anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms comprising an active ingredient, since water can facilitate the degradation of some compounds. For example, the addition of water (e.g., 5%) is widely accepted in the pharmaceutical arts as a means of simulating long-term storage in order to determine characteristics such as shelf-life or the stability of formula-

tions over time. See, e.g., Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, N.Y., 1995, pp. 379-80. In effect, water and heat accelerate decomposition. Thus the effect of water on a formulation can be of great significance since moisture and/or humidity are commonly encountered during manufacture, handling, packaging, storage, shipment, and use of formulations.

[0079] Anhydrous pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention can be prepared using anhydrous or low moisture containing ingredients and low moisture or low humidity conditions. Pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention which contain lactose are preferably anhydrous if substantial contact with moisture and/or humidity during manufacturing, packaging, and/or storage is expected.

[0080] An anhydrous pharmaceutical composition should be prepared and stored such that its anhydrous nature is maintained. Accordingly, anhydrous compositions are preferably packaged using materials known to prevent exposure to water such that they can be included in suitable formulary kits. Examples of suitable packaging include, but are not limited to, hermetically sealed foils, plastic or the like, unit dose containers, blister packs, and strip packs.

[0081] In this regard, the invention encompasses a method of preparing a solid pharmaceutical formulation comprising an active ingredient which method comprises admixing under anhydrous or low moisture/humidity conditions the active ingredient and an excipient (e.g., lactose), wherein the ingredients are substantially free of water. The method can further comprise packaging the anhydrous or non-hygroscopic solid formulation under low moisture conditions. By using such conditions, the risk of contact with water is reduced and the degradation of the active ingredient can be prevented or substantially reduced.

[0082] Binders suitable for use in pharmaceutical compositions and dosage forms include, but are not limited to, corn starch, potato starch, or other starches, gelatin, natural and synthetic gums such as acacia, sodium alginate, alginic acid, other alginates, powdered tragacanth, guar gum, cellulose and its derivatives (e.g., ethyl cellulose, cellulose acetate, carboxymethyl cellulose calcium, sodium carboxymethyl cellulose), polyvinyl pyrrolidone, methyl cellulose, pre-gelatinized starch, hydroxypropyl methyl cellulose, (e.g., Nos. 2208, 2906, 2910), microcrystalline cellulose, and mixtures thereof.

[0083] Suitable forms of microcrystalline cellulose include, for example, the materials sold as AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103 AVICEL RC-581, and AVICEL-PH-105 (available from FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, Pa., U.S.A.). An exemplary suitable binder is a mixture of microcrystalline cellulose and sodium carboxymethyl cellulose sold as AVICEL RC-581. Suitable anhydrous or low moisture excipients or additives include AVICEL-PH-103™ and Starch 1500 LM.

[0084] Examples of suitable fillers for use in the pharmaceutical compositions and dosage forms disclosed herein include, but are not limited to, talc, calcium carbonate (e.g., granules or powder), microcrystalline cellulose, powdered cellulose, dextrates, kaolin, mannitol, silicic acid, sorbitol, starch, pre-gelatinized starch, and mixtures thereof. The binder/filler in pharmaceutical compositions of the present

invention is typically present in about 50 to about 99 weight percent of the pharmaceutical composition.

[0085] Disintegrants are used in the compositions of the invention to provide tablets that disintegrate when exposed to an aqueous environment. Too much of a disintegrant will produce tablets which may disintegrate in the bottle. Too little may be insufficient for disintegration to occur and may thus alter the rate and extent of release of the active ingredient(s) from the dosage form. Thus, a sufficient amount of disintegrant that is neither too little nor too much to detrimentally alter the release of the active ingredient(s) should be used to form the dosage forms of the compounds disclosed herein. The amount of disintegrant used varies based upon the type of formulation and mode of administration, and is readily discernible to those of ordinary skill in the art. Typically, about 0.5 to about 15 weight percent of disintegrant, preferably about 1 to about 5 weight percent of disintegrant, can be used in the pharmaceutical composition.

[0086] Disintegrants that can be used to form pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, agar-agar, alginic acid, calcium carbonate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, crospovidone, polacrillin potassium, sodium starch glycolate, potato or tapioca starch, other starches, pre-gelatinized starch, other starches, clays, other alginates, other celluloses, gums or mixtures thereof.

[0087] Lubricants which can be used to form pharmaceutical compositions and dosage forms of the invention include, but are not limited to, calcium stearate, magnesium stearate, mineral oil, light mineral oil, glycerin, sorbitol, mannitol, polyethylene glycol, other glycols, stearic acid, sodium lauryl sulfate, talc, hydrogenated vegetable oil (e.g., peanut oil, cottonseed oil, sunflower oil, sesame oil, olive oil, corn oil, and soybean oil), zinc stearate, ethyl oleate, ethyl laureate, agar, or mixtures thereof. Additional lubricants include, for example, a syloid silica gel (AEROSIL 200, manufactured by W. R. Grace Co. of Baltimore, Md.), a coagulated aerosol of synthetic silica (marketed by Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB-O-SIL (a pyrogenic silicon dioxide product sold by Cabot Co. of Boston, Mass.), or mixtures thereof. A lubricant can optionally be added, typically in an amount of less than about 1 weight percent of the pharmaceutical composition.

[0088] Desirably, each tablet contains from about 25 mg to about 150 mg of the active ingredient and each cachet or capsule contains from about 25 mg to about 150 mg of the active ingredient. Most preferably, the tablet, cachet, or capsule contains either one of three dosages, e.g., about 25 mg, about 50 mg, or about 75 mg of active ingredient (as scored tablets, the preferable dose form).

[0089] The invention is further defined by reference to the following examples describing in detail the preparation of the compositions of the invention. It will be apparent to those skilled in the art that many modifications, both to materials and methods, may be practiced without departing from the purpose and interest of this invention.

5. EXAMPLES

[0090] As discussed above, at least two different synthetic approaches may be utilized to obtain the compounds of this invention. A first is based upon the isolation of (-)-venlafax-

ine, followed by selective demethylation. In a second approach, racemic mixtures of venlafaxine derivatives are separated into their optically pure components. 5.1. EXAMPLE 1: Synthesis and Resolution of (–)-Venlafaxine 1-[cyano-(4-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol

[0091] A solution of 4-methoxybenzyl nitrile (53.5 g, 0.36 mol) in 400 mL THF was cooled to -78°C . followed by slow addition of a 2.0 M THF solution of lithium diisopropylamide (200 mL, 0.40 mol) maintaining the reaction temperature below -65°C . The reaction was stirred at -78°C . for 30 minutes. Cyclohexanone (39.5 g, 0.40 mol) was added at a rate such that the reaction temperature did not rise above -65°C . After the addition reaction was stirred at -78°C . for 2 hours, then was poured into 1 L saturated aqueous NH_4Cl containing ice. The mixture was stirred for 15 minutes and was extracted with ethyl acetate (4×200 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with water (3×100 mL), brine (1×100 mL) and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated in vacuo to give colorless solid that was trichurated with hexane. The precipitate was filtered, washed with hexane, dried in vacuo to give colorless solid (72.0 g, 80.7% yield). ^1H (CDCl_3): 7.30 and 6.90 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 1.55 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 159.8, 130.8, 123.8, 120.0, 114.1, 72.9, 55.5, 49.5, 34.9, 25.3, 21.6.

[0092] 1-[2-amino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol

[0093] A 3-L, three-neck flask equipped with a mechanical stirrer and a thermocouple was charged with 1-[cyano(4-methoxyphenyl)methyl]cyclohexanol (40.0 g, 0.16 mol) and 1 L methanol. To the resulting stirred solution was added cobalt chloride (42.4 g, 0.32 mol) and the reaction was stirred until a clear dark blue solution was obtained. Sodium borohydride (62.0 g, 1.63 mol) was added in small lots maintaining the reaction temperature below 35°C . A dark black precipitate was formed along with vigorous evolution of gas as soon as sodium borohydride was added. After completion of addition the slurry was stirred at room temperature for 2 hours. TLC examination indicated complete disappearance of the starting material. The reaction was cooled in ice/water and 1 L 3N HCl was added slowly. Reaction temperature was maintained below 25°C . Reaction was stirred for 30 minutes after completion of the addition. Small amount of black precipitate was still observed. Methanol was removed in vacuo followed by extraction of the aqueous layer with ethyl acetate (3×300 mL). The aqueous layer was cooled in ice/water and was basified (pH paper) by slow addition of concentrated NH_4OH (~600 mL). Reaction temperature was maintained below 25°C . Reaction was extracted with ethyl acetate (4×200 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with water (3×100 mL), brine (1×100 mL), and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated in vacuo to give yellow gum (34.0 g, 83.6% yield). ^1H (CDCl_3): 7.20 and 6.85 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (t, 3H), 2.35 (br s, 3H), 1.40 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 158.4, 132.6, 130.6, 113.7, 73.7, 56.7, 55.3, 42.4, 37.3, 34.5, 26.0, 21.9.

[0094] (±)-Venlafaxine

[0095] 1-[2-amino-1-(4-methoxyphenyl)ethyl]cyclohexanol (33.0 g, 0.13 mol) was dissolved in 88% formic acid (66.0 g, 55 mL, 1.43 mol) and water (330 mL) followed by addition of 37% aqueous formaldehyde (44.4 g, 41 mL, 1.48 mol). The resulting solution was refluxed for 20 hours,

cooled to room temperature and was concentrated to 150 mL, adjusted to pH 2.0 with 3N HCl, and extracted with ethyl acetate (~6×50 mL) until pink impurity was removed. The aqueous layer was cooled in ice/water and was basified by slow addition of 50% NaOH. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×75 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with water (3×25 mL), brine (1×25 mL) and dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated in vacuo to give yellow gum that turned slowly in to pale yellow solid (34.0 g, 92.6% yield). ^1H (CDCl_3): 7.05 and 6.80 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (t, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.35 (s, 6 H), 2.30 (dd, 1H), 1.30 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 158.4, 132.9, 130.3, 113.5, 74.4, 61.4, 55.3, 51.8, 45.6, 38.2, 31.3, 26.2, 21.8, 21.5. MS (277, M+).

[0096] (±)-Venlafaxine-HCl Salt

[0097] A solution of (i)-venlafaxine (1.0 g, 3.6 mmol) in 100 mL MTBE was cooled to 0°C . and 2 mL of 15% HCl in MTBE was added to it. A colorless precipitate was formed. The reaction was stirred at 0°C . for 10 minutes. Solid was filtered, washed with MTBE, dried in vacuo to give the product as colorless solid (0.700 g, 61.9% yield). ^1H (CDCl_3): 11.40 (s, 1H), 7.15 and 6.85 (q, 4H), 4.05 (d, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (t, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.30 (m, 10H); ^{13}C (CDCl_3): 159.0, 131.4, 130.3, 114.2, 73.7, 60.4, 55.4, 52.7, 45.3, 42.8, 36.7, 31.5, 25.5, 21.7, 21.3. MS (277, M+for free base). % purity (HPLC): 99.62.

[0098] Tartrate Salts of Venlafaxine

[0099] To a stirred solution of (±)-venlafaxine (20.0 g, 0.072 mol) in 150 mL ethyl acetate was added a solution of di-p-toluoyl-D-tartaric acid (16.0 g, 0.041 mol) in 120 mL ethyl acetate. Mild exotherm was observed. Colorless solid started precipitating out within 15 minutes. The suspension was stirred at room temperature for 4 hours. The solid was filtered, washed with ethyl acetate, dried in vacuo to give (R)-venlafaxine-di-p-toluoyl-D-tartrate salt as colorless solid (18.0 g, 37.6% yield).

[0100] Combined mother liquors from above reaction were washed with ice-cold 1N NaOH (4×100 mL), water (3×200 mL), brine (1×100 mL), dried (Na_2SO_4). Ethyl acetate was evaporated in vacuo to give colorless solid (10.8 g, 0.039 mol). This solid was dissolved in 75 mL of ethyl acetate and a solution of di-p-toluoyl-L-tartaric acid (11.3 g, 0.029 mol) in 75 mL ethyl acetate was added to it. Colorless solid started precipitating out within 30 minutes. Additional amount of ethyl acetate (50 mL) was added to the slurry and it was stirred overnight at RT. The solid was filtered, washed with ethyl acetate, dried in vacuo to give (S)-venlafaxine-di-p-toluoyl-L-tartrate salt as colorless solid (13.0 g, 50.0% yield).

[0101] Crystallization of the Tartrate Salt

[0102] (R)-Venlafaxine-di-p-toluoyl-D-tartrate salt (18.0 g, 0.027 mol) was suspended in 250 mL ethyl acetate/methanol (6:1) and the suspension was warmed to 60°C . until a clear solution was obtained. The solution was allowed to cool to room temperature and stirred overnight. Solid was filtered, washed with ethyl acetate/methanol (6:1), dried. This procedure was repeated two more times. After three crystallizations the product was obtained as colorless solid (5.76 g, 32.0% yield), e.e. (HPLC): >99.95.

[0103] (-)-Venlafaxine

[0104] 50 mL cold 2N NaOH was added to (R)-(-)-venlafaxine-di-p-toluoyl-D-tartrate salt (5.3 g, 8.0 mmol) and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×100 mL). Combined ethyl acetate layer was washed with cold 2N NaOH (1×25 mL) and water until aqueous wash was neutral. Ethyl acetate layer was dried (Na₂SO₄), ethyl acetate evaporated to give (-)-venlafaxine as colorless solid (2.2 g, quantitative yield), e.e. (HPLC): >99.95. ¹H, ¹³C and MS data as in (±)-venlafaxine.

[0105] (-)-Venlafaxine-HCl Salt

[0106] (-)-venlafaxine HCl salt was prepared from (-)-venlafaxine by following the procedure described for making (±)-venlafaxine HCl salt.

[0107] (-)-Venlafaxine-HCl Salt: colorless solid, [α]_D²⁵ = -2.4 (c=0.25, EtOH), % purity (HPLC): 99.94, e.e. (HPLC): >99.99. ¹H, ¹³C and MS data as in (±)-venlafaxine HCl.

5.2. EXAMPLE 2: Synthesis and Resolution of (-)-O-desmethylvenlafaxine

[0108] (±)-O-desmethylvenlafaxine

[0109] A solution of diphenylphosphine (3.0 g, 16.1 mmol) in 20 mL THF was cooled to -10° C. followed by slow addition of a 1.6 M THF solution of n-BuLi (12.7 mL, 20.2 mmol) at a rate such that reaction temperature did not rise above 0° C. The reaction was stirred at 0° C. for 30 minutes. A solution of (±)-venlafaxine (1.0 g, 3.6 mmol) in 10 mL THF was added slowly at 0° C. The reaction was stirred at 0° C. for 15 minutes and allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. It was then refluxed overnight. The reaction was cooled to room temperature and was poured slowly into 30 mL cold 3N HCl maintaining the temperature below 15° C. After stirring for 10 minutes, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×30 mL). The aqueous layer was adjusted to pH 6.8-6.9 by slow addition of solid NaHCO₃. It was then saturated by adding NaCl and was extracted with ethyl acetate (6×30 mL). Combined ethyl acetate layer was dried (Na₂SO₄), ethyl acetate was evaporated in vacuo to give colorless solid. The solid was trichlorated with cold ethyl acetate, filtered, washed with cold ethyl acetate to give colorless solid (0.700 g, 73.8% yield). ¹H (DMSO, d₆): 9.30 (br s, 1H); 7.10 and 6.80 (q, 4H); 5.60 (br s, 1H); 3.15 (dd, 1H); 2.88 (t, 1H); 2.50 (dd, 1H); 2.30 (s, 6H); 1.35 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 155.5, 131.7, 130.1, 114.4, 72.6, 60.4, 51.6, 45.3, 37.2, 32.4, 25.7, 21.2. MS: (264, M+1). % purity (HPLC): 99.9.

[0110] (-)-O-desmethylvenlafaxine

[0111] (-)-O-desmethylvenlafaxine was prepared from (-)-venlafaxine by following the procedure described above.

[0112] (-)-O-desmethylvenlafaxine: colorless solid, [α]_D²⁵ = -35.2 (c=0.25, EtOH), % purity (HPLC): >99.99, e.e. (HPLC): >99.99. ¹H, ¹³C and MS data as in (±)-O-desmethylvenlafaxine.

5.3. EXAMPLE 3: Synthesis of (-)-N-desmethylvenlafaxine

[0113] (±)-N-desmethylvenlafaxine

[0114] To a solution of 1-[amino (4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol (1.0 g, 4.0 mmol) in 8 mL of toluene, 96%

formic acid (0.37 g, 8.0 mmol) was added and the reaction was refluxed for 4 hours. It was cooled to room temperature and poured into 40 mL saturated aqueous NaHCO₃. Toluene layer was separated and aqueous layer was extracted with toluene (3×15 mL). Combined toluene layer was washed with water (3×15 mL), brine (1×15 mL) and dried (Na₂SO₄). Toluene was evaporated in vacuo to give crude N-formyl compound as yellow gum (0.930 g, 83.8% yield). ¹H (CDCl₃): 7.95 (s, 1H), 7.15 and 6.85 (q, 4H), 5.80 (s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.80 (dd, 1H), 1.50 (m, 10H); ¹³C (CDCl₃): 161.4, 158.8, 131.0, 130.7, 113.9, 73.0, 55.3, 54.2, 38.1, 36.1, 35.6, 25.6, 21.9, 21.8. (Impurity: 164.5, 129.0, 128.0, 125.0, 56.5, 42.0, 36.5, 35.5). MS (277, M+).

[0115] To a solution of crude N-formyl compound (0.585 g, 2.1 mmol) in 6 mL THF was added BH₃·Me₂S (0.480 g, 0.63 mL of 10 M solution, 6.3 mmol) slowly at 0° C. The reaction was allowed to warm to room temperature and then was refluxed for 5 hours. It was cooled to 0° C. and 5 mL of methanol was added very carefully controlling the temperature below 10° C. The reaction was stirred for 10 minutes and volatiles were evaporated off. Residue was partitioned between 3N HCl (20 mL) and ethyl acetate (20 mL). Organic layer was separated and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3×5 mL). Aqueous layer was cooled to 0° C. and was basified by slow addition of conc. NH₄OH. Aqueous layer was saturated with NaCl and was extracted with ethyl acetate (3×20 mL). Combined ethyl acetate layer was dried (Na₂SO₄), ethyl acetate was evaporated in vacuo to give colorless oil (0.493 g, 88.8% yield). ¹H (CDCl₃): 7.15 and 6.85 (q, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.25 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.82 (dd, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.40 (m, 10H); ¹³C (CDCl₃): 158.4, 133.0, 130.5, 113.7, 73.9, 55.4, 53.8, 53.0, 37.8, 36.5, 33.7, 26.0, 21.9.

[0116] (±)-N-desmethylvenlafaxine HCl Salt

[0117] To a solution of crude (±)-N-desmethylvenlafaxine (0.450 g, 1.7 mmol) in 25 mL MTBE was added 1 mL of 15% HCl in MTBE at 0° C. The resulting slurry was stirred at 0° C. for 15 minutes, filtered, solid was washed with MTBE, dried in vacuo to give the product as colorless solid (0.380 g, 74.2% yield). ¹H (CDCl₃): 9.10 (br d, 1H), 7.15 and 6.85 (q, 4H), 3.80 (m & s, 4H), 3.35 (dd, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.70 (t, 3H), 1.30 (m, 10H); ¹³C (CDCl₃): 159.0, 130.71, 130.4, 114.0, 74.7, 55.4, 52.8, 50.9, 37.0, 34.1, 30.9, 25.5, 21.4. % Purity (HPLC): 98.81.

[0118] (-)-N-desmethylvenlafaxine

[0119] Resolution of optically pure (-)-N-desmethylvenlafaxine may be performed using the methods described herein. If chiral salts are to be used, the amine is preferably protected before formation of the salt. Suitable means of protecting the amines are known to those skilled in the art and include, for example, reaction with phenacylsulfonyl chloride to yield the corresponding sulfonamide, which can be removed after isolation of the optically pure enantiomer with zinc and acetic acid. See, e.g., March, *J. Advanced Organic Chemistry* p. 445 (3rd ed. 1985).

5.4. EXAMPLE 4: Synthesis of (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine HCl Salt

[0120] To a solution of 1-[amino (4-methoxyphenyl)ethyl] cyclohexanol (0.750 g, 3.0 mmol) in 75 mL MTBE was

added 2 mL of 15% HCl in MTBE. The reaction was stirred at 0° C. for 15 minutes. It was then evaporated to dryness and the residue was trichurated with MTBE/hexane (6:4). Solid was filtered, washed with MTBE/hexane (6:4). The solid was suspended in cold MTBE, filtered, washed with cold MTBE, dried in vacuo to give the product as colorless solid (0.450 g, 52.3% yield). ¹H (DMSO, d₆): 7.80 (br s, 2H), 7.20 and 6.90 (q, 4H), 4.50 (br s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 1.35 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 158.3, 130.7, 130.0, 113.5, 71.7, 54.9, 52.6, 36.3, 33.6, 26.8, 25.3, 21.4, 21.1. % Purity (UPLC): 99.3.

5.5. EXAMPLE 5: Synthesis of (+)-O-desmethyl-N,N-didesmethylvenlafaxine

[0121] To a solution of diphenylphosphine (22.2 g, 0.12 mol) in 175 ml THF was added a 1.6 M THF solution of n-BuLi (94 mL, 0.15 mol) slowly maintaining the reaction temperature between -10° C. to 0C. After the addition reaction was stirred at 0° C. for 30 minutes. A solution of (±)-N,N-didemethylvenlafaxine 13 (5.4 g, 0.021 mol) in 55 mL THF was added slowly at 0° C. The reaction mixture was

g.). ¹H (DMSO, d₆): 8.1 (br s, exchangeable, 1H), 6.95 and 6.75 (q, 4H), 4.6 (m, exchangeable, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 1.2 (m, 10H); ¹³C (DMSO, d₆): 156.8, 130.5, 128.5, 115.2, 72.0, 52.1, 48.6, 36.6, 33.6, 25.6, 21.7, 21.3. % Purity(HPLC): 97.4%.

5.6. EXAMPLE 6: Determination of Potency and Specificity

[0122] Several methods useful for the determination of the potency and specificity of the compounds of this invention are disclosed in the literature. See, e.g., Haskins, J. T. et al. *Euro. J. Pharmacol.* 115:139-146 (1985). Methods that have been found particularly useful are disclosed by Muth, E. A. et al. *Biochem. Pharmacol.* 35:4493-4497 (1986) and Muth, E. A. et al. *Drug Develop. Res.* 23:191-199 (1991), both of which are incorporated herein by reference. 5.6.1 Receptor Binding

[0123] Determination of receptor binding of the compounds of this invention preferably is performed by the methods disclosed by Muth et al., and using the protocols summarized below in Table 1.

TABLE I

Receptor Binding Protocols							
Ligand		Specific		Incubation			
Receptor	³ H-Ligand	Molarity (nM)	activity (Ci/mmol)	Buffer	Time	Temp. (° C.)	Displacing agent
Dopamine-2 Adrenergic	Spiperone WB 4101	0.3 0.5	20-40 15-30	** 50 mM Tris-HCl pH 7.7	10 min 30 min	37° 25°	1 mM (+) butaclamol 10 mM norepinephrine bitartrate
Muscarinic cholinergic	Quinuclidinyl benzilate	0.06	30-60	50 mM Tris-HCl pH 7.7	1 hr	25°	100 mM oxotremorine
Histamine-1	Pyrilamine	2.0	<20	50 mM Phosphate pH 7.5	30 min	25°	10 mM chlorpheniramine maleate
Opiate	Naloxone	1.3	40-60	50 nM Tris-HCl pH 7.4	30 min	0-4°	2 mM morphine

*50 mM Tris HCl, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 0.1% ascorbic acid, 10 mM pargyline HCl, pH 7.1.

stirred at 0° C. for 30 minutes and allowed to warm to room temperature and stirred at room temperature for 1 hour. It was then refluxed overnight. After cooling the reaction mixture to room temperature, it was poured slowly into 250 mL of 3N HCl while the temperature was maintained below 15° C. After stirring for 30 minutes, the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3×200 mL). The aqueous layer was adjusted to pH 6.8-6.9 by slow addition of concentrated NH₄OH at 15° C. and was extracted with methylene chloride (3×100 mL). The aqueous layer was then evaporated to dryness to give a colorless solid. This colorless solid was suspended in 400 mL methylene chloride/methanol (7:3) and was stirred for 1 hour. The insolubles were filtered off, washed with methylene chloride/methanol (7:3). The filtrate was evaporated off to give colorless solid. 6.0 g of the colorless solid was chromatographed on silica gel. Elution with methylene chloride/methanol (9:1→8.5:1.5) afforded the product as a colorless solid (1.5

[0124] The tissue homogenates used are preferably whole brain except cerebellum (histamine-1 and opiate binding), cortex (α₁ adrenergic receptor binding, monoamine uptake); and striatum (dopamine-2 and muscarinic cholinergic receptor binding).

[0125] 5.6.2 Synaptosomal Uptake Studies

[0126] These studies may be performed using the modified methodology of Wood, M. D., and Wyllie, M. G. *J. Neurochem.* 37:795-797 (1981) as described in Muth et al. *Biochem. Pharmacol.* 35:4493-4497 (1986). Briefly a P2 pellet is prepared from fresh rat brain tissue by sucrose density gradient centrifugation using a vertical rotor. For uptake studies, all components are dissolved in the following buffer: 135 mM NaCl, 5 mM KCl, 1.2 mM MgCl₂, 2.5 mM CaCl₂, 10 mM glucose, 1 mM ascorbic acid, 20 mM Tris, pH 7.4, gassed with O₂ for 30 min prior to use. Various concentrations of test drug are preincubated with 0.1 μM [³H]dopam-

ine or 0.1 μM [^3H]norepinephrine (130,000 dpm/tube) and 0.1 μM [^{14}C]serotonin (7,500 dpm/tube) in 0.9 ml buffer for 5 min at 37° C. One-tenth milliliter of synaptosomal preparation is added to each tube and incubated for a further 4 min at 37° C. The reaction is then terminated by the addition of 2.5 ml buffer, after which the mixture was filtered under vacuum using cellulose acetate filters (0.45 μM pore size). The filters are then counted in a scintillation counter, and the results are expressed as pmoles uptake/mg protein/min. The IC_{50} values for uptake inhibition are calculated by linear regression of logit [percent of Na^+ -dependent uptake] vs. long [concentration of test drug].

[0127] 5.6.3. Reversal of Reserpine-Induced Hypothermia

[0128] Reversal of reserpine-induced hypothermia in male CF-1 mice (20-25 g., Charles River) may be performed according to an adaptation of the method of Askew, B. *Life Sci.* 1:725-730 (1963). Test compounds, suspended or solubilized in 0.25% Tween80® in water, are then administered i.p. at several dose levels to male mice (8/dose level) who had been treated 18 hr previously with 45.0 mg/kg reserpine s.c. A vehicle control group is run simultaneously with drug groups. Test compounds, vehicle, and reserpine are administered at a volume of 0.01 ml/g. Reserpine is solubilized by the addition of a small amount (approximately 4 drops) of concentrated acetic acid and then brought to the proper volume by the addition of distilled water. Rectal temperatures are recorded by a Yellow Springs Instruments thermistor probe at a dept of 2 cm. Measurements are taken 18 hr after reserpine pretreatment and at hourly intervals for 3 hr following administration of either test compound or vehicle.

[0129] Rectal temperatures for all time periods are subjected to a two-way analysis of variance for repeated measures with subsequent Dunnett's comparison to control values to determine the minimum effective dose (MED) for antagonizing reserpine-induced hypothermia.

[0130] 5.6.4. Induction of Rat Pineal Noradrenergic Sub-sensitivity

[0131] Suitable rats are male Sprague-Dawley rats (250-300 g, Charles River) which should be maintained in continuous light throughout all experiments so as to attenuate the diurnal fluctuation in beta-adrenergic receptor density in the pineal gland and to maintain a consistent supersensitive response to noradrenergic agonists. Moyer, J. A. et al. *Soc. Neurosci. Abstract* 10:261 (1984). After 2 days of continuous light exposure, the rats are then injected twice daily with either saline or test compound (10 mg/kg i.p.) for 5 days (total of 9 injections). Another group of rats should receive saline injections twice daily for 4 days followed by a single injection of test compound (10 mg/kg i.p.) on the 5th day. One hour following the final injection of test compound or saline, animals are administered either 0.1% ascorbic acid (controls), or isoproterenol (2 $\mu\text{mol/kg}$ i.p. in 0.1% ascorbic acid). Rats are decapitated 2.5 minutes later, the time at which preliminary experiments have shown that the isoproterenol-induced increases in cyclic AMP levels in pineal glands are maximal. Moyer, J. A. et al. *Mol. Pharmacol.* 19:187-193 (1981). Pineal glands are removed and frozen on dry ice within 30 seconds to minimize any post-decapitation increase in cAMP concentration.

[0132] Prior to radioimmunoassay for cAMP, the pineal glands are placed in 1 ml of ice-cold 2.5% perchloric acid

and sonicated for approximately 15 seconds. The sonicate is then centrifuged at 49,000 g for 15 min at 4° C. and then resulting supernatant fluid is removed, neutralized with excess CaCO_3 , and centrifuged at 12,000 g for 10 min at 4° C. The cAMP content of the neutralized extract may be measured by a standard radioimmunoassay using ^{125}I -labeled antigen and antiserum (New England Nuclear Corp., Boston, Mass.). Steiner, A. L. et al. *J. Biol. Chem.* 247:1106-1113 (1972). All unknown samples should be assayed in duplicate and compared to standard solutions of cAMP prepared in a 2.5% perchloric acid solution that had been neutralized with CaCO_3 . Results are expressed as pmol cAMP/pineal, and statistical analyses are performed by analysis of variance with subsequent Student-Newman-Keuls tests.

[0133] 5.6.5. Single Unit Electrophysiology

[0134] The firing rates of individual neurons of the locus coeruleus (LC) or dorsal raphe nucleus (DR) in the chloral-hydrate anesthetized rat are measured using single-barreled glass micro-electrodes as previously described for the LC. Haskins, J. T. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 115:139-146 (1985). Using the stereotaxic orientation of Konig, J. F. R., and Klippel, R. A. *The rat brain: A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem* Baltimore: Williams and Wilkins (1963), the electrode tips should be lowered via a hydraulic microdrive from a point 1.00 mm above the locus coeruleus (AP 2.00 mm caudal to the interaural line and 1.03 mm lateral to midline). Drugs are administered i.v. through a lateral tail vein cannula. Only one cell should be studied in each rat in order to avoid residual drug effects.

5.7. EXAMPLE 7: Oral Formulation

[0135] The pharmaceutical compositions of this invention may be administered in a variety of ways. Oral formulations are of the easiest to administer.

[0136] 5.7.1. Hard Gelatin Capsule Dosage Forms

[0137] Table II provides the ingredients of suitable capsule forms of the pharmaceutical compositions of this invention.

TABLE II

Component	25 mg capsule	50 mg capsule	100 mg capsule
(-)-O-desmethyl-venlafaxine	25	50	100
Microcrystalline Cellulose	90.0	90.0	90.0
Pre-gelatinized Starch	100.3	97.8	82.8
Croscarmellose	7.0	7.0	7.0
Magnesium Stearate	0.2	0.2	0.2

[0138] The active ingredient (optically pure (-)-venlafaxine derivative) is sieved and blended with the excipients listed. The mixture is filled into suitably sized two-piece hard gelatin capsules using suitable machinery and methods well known in the art. See *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th or 18th Editions, each incorporated herein in its entirety by reference thereto. Other doses may be prepared by altering the fill weight and, if necessary, by changing the capsule size to suit. Any of the stable hard gelatin capsule formulations above may be formed.

[0139] 5.7.2. Compressed Tablet Dosage Forms

[0140] The ingredients of compressed tablet forms of the pharmaceutical compositions of the invention are provided in Table III.

TABLE III

Compressed Tablet Unit Dosage Forms			
Component	25 mg capsule	50 mg capsule	100 mg capsule
(-)-O-desmethyl-venlafaxine	25	50	100
Microcrystalline Cellulose	90.0	90.0	90.0
Pre-gelatinized Starch	100.3	97.8	82.8
Croscarmellose	7.0	7.0	7.0
Magnesium Stearate	0.2	0.2	0.2

[0141] The active ingredient is sieved through a suitable sieve and blended with the excipients until a uniform blend is formed. The dry blend is screened and blended with the magnesium stearate. The resulting powder blend is then compressed into tablets of desired shape and size. Tablets of other strengths may be prepared by altering the ratio of the active ingredient to the excipient(s) or modifying the table weight.

[0142] While the invention has been described with respect to the particular embodiments, it will be apparent to those skilled in the art that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention as defined in the claims. Such modifications are also intended to fall within the scope of the appended claims.

What is claimed is:

1. A pharmaceutical composition which comprises (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

2. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the (-)-venlafaxine derivative is selected from the group consisting of (-)-O-desmethylvenlafaxine, (-)-N-desmethylvenlafaxine, (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine, and (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine.

3. The pharmaceutical composition of claim 2 wherein the (-)-venlafaxine derivative is (-)-O-desmethylvenlafaxine or (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine.

4. The pharmaceutical composition of claim 1 adapted for intravenous infusion, transdermal delivery, or oral delivery.

5. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the amount of (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprises greater than about 90% by weight of the total amount of racemic venlafaxine derivative.

6. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the (-)-venlafaxine derivative comprises a hydrochloride salt thereof.

7. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein said pharmaceutically acceptable excipient comprises lactose, croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, and magnesium stearate.

8. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein said pharmaceutical composition is substantially free of all mono- or di-saccharides.

9. The pharmaceutical composition of claim 8 wherein said pharmaceutical composition is lactose-free.

10. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the (-)-venlafaxine derivative is (-)-O-desmethylvenlafaxine and the excipient comprises lactose.

11. The pharmaceutical composition of claim 10 wherein the excipient further comprises microcrystalline cellulose, pre-gelatinized starch, magnesium stearate, and croscarmellose sodium.

12. A pharmaceutical dosage form which comprises a therapeutically effective amount of (-)-venlafaxine derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

13. The dosage form of claim 12 wherein said dosage form is a tablet or a capsule.

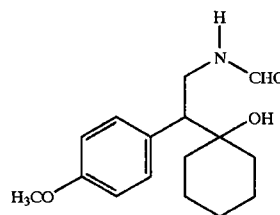
14. The dosage form of claim 12 adapted for intravenous infusion, transdermal delivery, or oral delivery.

15. The dosage form of claim 14 wherein the therapeutically effective amount is from about 10 mg to about 1000 mg.

16. The dosage form of claim 15 wherein the therapeutically effective amount is from about 50 mg to about 500 mg.

17. The dosage form of claim 16 wherein the therapeutically effective amount is from about 75 mg to about 350 mg.

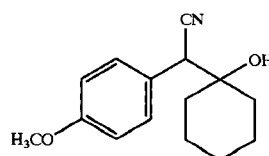
18. A method of preparing (-)-N-desmethylvenlafaxine which comprises contacting a compound of Formula 5:



with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form ($\pm$)-N-desmethylvenlafaxine, and isolating (-)-N-desmethylvenlafaxine therefrom.

19. The method of claim 18 wherein the reductant is $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$.

20. A method of preparing (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine which comprises contacting a compound of Formula 2:



DELEGATURA

DVRS

NOV

PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

08 - 116443

2 / 2

with a reductant for a time and at a temperature sufficient to form (+)-N,N-didesmethylvenlafaxine, and isolating (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine therefrom.

21. The method of claim 20 wherein the reductant is $\text{CoCl}_2/\text{NaBH}_4$.

22. A method of preparing (-)-O-desmethylvenlafaxine which comprises contacting (+)-venlafaxine with lithium diphenylphosphide for a time and at a temperature sufficient to form ($\pm$)-O-desmethylvenlafaxine, and isolating (-)-O-desmethylvenlafaxine therefrom.

23. Substantially pure (-)-O-desmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

24. Substantially pure (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

25. (-)-N-desmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

26. (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and clathrates thereof.

27. A method of treating an affective disorder in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

28. The method of treating an affective disorder in a human according to claim 27 in which said amount of (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, is sufficient to alleviate the affective disorder but insufficient to cause adverse effects associated with the administration of racemic venlafaxine.

29. The method of claim 27 wherein the affective disorder is selected from the group consisting of depression, attention deficit disorder, and attention deficit disorder with hyperactivity.

30. A method for treating obesity or weight gain in a human which comprises administering to a human in need of a reduction or maintenance in weight, a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, said amount being sufficient to alleviate obesity or weight gain.

31. The method for treating obesity or weight gain in a human according to claim 30 wherein said amount is sufficient to alleviate obesity or weight gain but insufficient to cause the adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

32. A method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, said amount being sufficient to alleviate said disorders.

33. The method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human according to claim 32 in which said amount is sufficient to alleviate said disorders but insufficient to cause adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

34. The method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human according to claim 33 wherein said monoamine is dopamine.

35. The method of treating disorders ameliorated by inhibition of neuronal monoamine reuptake in a human according to claim 33 wherein said disorder is Parkinson's disease or epilepsy.

36. A method for treating cerebral function disorders in humans which comprises administering to a human or therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, said amount being sufficient to alleviate cerebral function disorders.

37. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 36 wherein said amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, is sufficient to alleviate cerebral function disorders but insufficient to cause adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

38. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 36 wherein said disorder is caused by a cerebrovascular disease.

39. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 38 wherein said cerebrovascular disease is selected from the group consisting of cerebral infarction, cerebral bleeding, cerebral arteriosclerosis, cerebral venous thrombosis and head injuries.

40. The method for treating cerebral function disorders in a human according to claim 38 wherein said cerebral function disorder is selected from the group consisting of senile dementia, Alzheimer's type dementia, memory loss and amnesia/amnestic syndrome.

41. A method for treating pain in humans which comprises administering to a human a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, said amount being sufficient to alleviate pain.

42. The method for treating pain in a human according to claim 41 wherein said amount of (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, is sufficient to alleviate pain but insufficient to cause adverse effects associated with administration of racemic venlafaxine.

43. The method for treating pain in a human according to claim 41 wherein the pain is chronic pain.

44. A method of treating an obsessive-compulsive disorder in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

45. A method of treating substance abuse in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

46. A method of treating or preventing pre-menstrual syndrome in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

47. A method of treating anxiety in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

48. A method of treating an eating disorder in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

49. A method of treating or preventing migraine, or migraine headaches, in a human, which comprises administering to a human in need of such therapy a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer.

50. A method for treating or preventing incontinence in a human which comprises administering to a human in need of such therapy, a therapeutically effective amount of a (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof substantially free of its (+) stereoisomer.

51. The method of claim 50 wherein said incontinence is selected from the group consisting fecal incontinence, overflow incontinence, passive incontinence, reflex incontinence, stress urinary incontinence, urge incontinence, urinary exertional incontinence, and incontinence of urine.

52. The method of claim 27 wherein the (-)-venlafaxine derivative is selected from the group consisting of (-)-O-desmethylvenlafaxine, (-)-N-desmethylvenlafaxine, (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine, and (-)-N,N-didesmethylvenlafaxine.

53. The method of claim 52 wherein the (-)-venlafaxine derivative is (-)-O-desmethylvenlafaxine or (-)-N,O-didesmethylvenlafaxine.

54. The method of claim 27 wherein (-)-venlafaxine derivative is administered by intravenous infusion, transdermal delivery, or orally as a tablet or a capsule.

55. The method of claim 27 wherein the amount administered is from about 10 mg to about 1000 mg per day.

56. The method of claim 55 wherein the amount administered is from about 50 mg to about 500 mg per day.

57. The method of claim 56 wherein the amount administered is from about 75 mg to about 350 mg per day.

58. The method of claim 27 wherein the amount of (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is greater than approximately 90% by weight of the total amount of racemic venlafaxine derivative.

59. The method of claim 27 wherein the (-)-venlafaxine derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, substantially free of its (+) stereoisomer, is administered together with a pharmaceutically acceptable carrier.

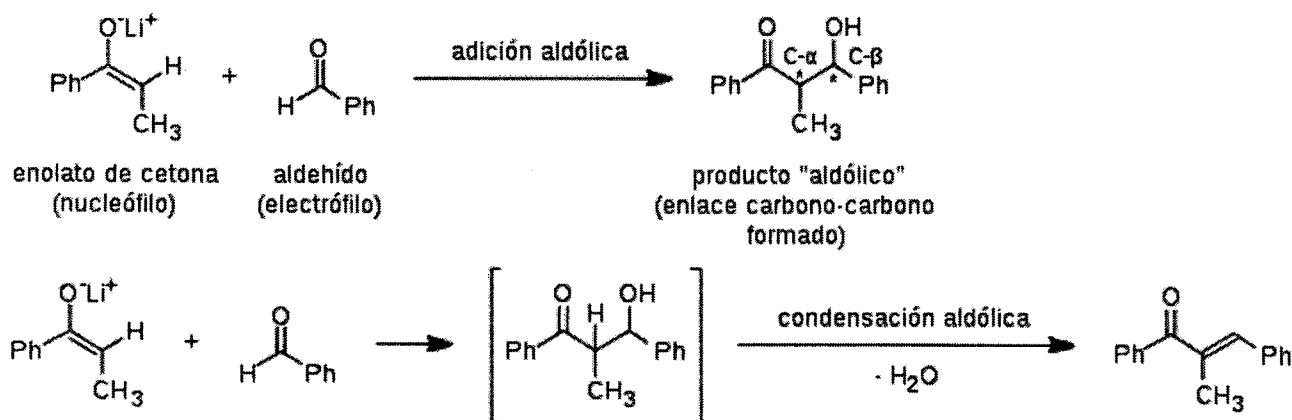
60. The method of claim 27 wherein the (-)-venlafaxine derivative is administered as a hydrochloride salt.

* * * * *

Reacción aldólica

De Wikipedia, la enciclopedia libre

La **reacción aldólica** es una reacción química de formación de enlaces carbono-carbono en química orgánica.^{1 2 3} En su forma normal, la reacción aldólica involucra la adición nucleofílica del enolato de una cetona a un aldehído, para formar una β-hidroxicetona, o "**aldol**" (**aldehído** + **alcohol**), una unidad estructural que se encuentra en muchas moléculas presentes en moléculas de origen natural y en fármacos.⁴^{5 6} Algunas veces, el producto de la adición aldólica pierde una molécula de agua durante la reacción para formar una cetona α,β-insaturada, lo que se conoce como condensación aldólica. La reacción aldólica fue descubierta independientemente por Charles-Adolphe Wurtz^{7 8 9} y Alexander Porfiryevich Borodin en 1872.¹⁰ Borodin observó la dimerización aldólica a 3-hidroxiбутanal a partir de acetaldehído bajo condiciones ácidas. La reacción aldólica se usa ampliamente en la producción a gran escala de productos químicos que servirán en sucesivos procesos como materias primas, tales como el pentaeritritol¹¹ y en la industria farmacéutica para la síntesis de medicamentos de pureza óptica. Por ejemplo, la ruta que inicialmente empleó la empresa Pfizer para sintetizar el fármaco antiolesterolémico Lipitor (atorvastatina), aprobado en 1996, empleaba dos reacciones aldólicas, permitiendo la producción de cantidades del fármaco en la escala de los multigramos.^{12 13}



La unidad estructural aldólica es especialmente común en los policétidos, una familia de productos naturales de los cuales derivan muchos fármacos, incluyendo el potente inmunosupresor FK506, los antibióticos tetraciclinas, y el agente antifúngico anfotericina B. La amplia investigación en la reacción aldólica ha producido métodos altamente eficientes que lo permiten, ya que de otro modo sería muy complicada síntesis total de muchos policétidos en el laboratorio.¹⁴ Esto es importante porque muchos policétidos, junto con otras moléculas biológicamente activas, están presentes en la naturaleza en cantidades no prácticas y pequeñas para investigaciones posteriores. La síntesis de muchos compuestos, otrora considerada casi imposible, puede ser efectuada casi rutinariamente a escala de laboratorio, y se acerca a la viabilidad económica a gran escala en algunos casos, tales como el agente antitumoral altamente activo discodermolida. En bioquímica, la reacción aldólica es uno de los pasos clave de la glicólisis, donde es catalizada por enzimas denominadas aldolasas.

La reacción aldólica es particularmente valiosa en síntesis orgánica porque conduce a la formación de productos con **dos** nuevos centros estereogénicos (en el carbono-α y en el carbono-β del aducto aldólico,

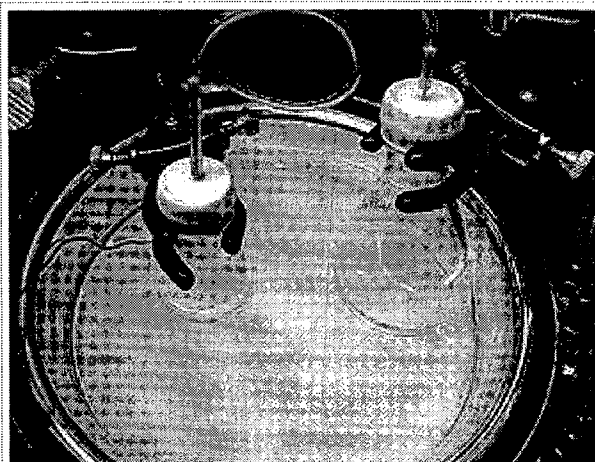
89

marcado con asteriscos en el esquema anterior). Los métodos modernos, descritos más adelante, permiten controlar la configuración relativa y absoluta de estos centros. Esto es de particular importancia cuando se sintetizan fármacos, dado que las moléculas con la misma conectividad estructural pero diferente estereoquímica suelen tener propiedades biológicas ampliamente distintas.

Se puede emplear una variedad de nucleófilos en la reacción aldólica, incluyendo el enol, enolato, éter de enol de las cetonas, aldehídos y muchos otros compuestos carbonílicos. Generalmente, el compañero electrofílico es un aldehído, aunque existen muchas variaciones, como la reacción de Mannich. Cuando el nucleófilo y el electrófilo son distintos (el caso más frecuente), la reacción es denominada **reacción aldólica cruzada** (en oposición a la que forma dímeros en una **dimerización aldólica**).

Contenido

- 1 Mecanismos
 - 1.1 Mecanismo enólico
 - 1.2 Mecanismo del enolato
 - 1.3 Modelo de Zimmerman-Traxler
- 2 Control en la reacción aldólica
 - 2.1 El problema
 - 2.2 Acidez
 - 2.3 Orden de adición
- 3 Enolatos
 - 3.1 Formación
 - 3.2 Geometría
 - 3.3 Enolato cinético vs enolato termodinámico
- 4 Estereoselectividad
 - 4.1 Enolatos E vs. Z
 - 4.2 Ion metálico
 - 4.3 Estereoselectividad: Estereocentro α en el enolato
 - 4.4 Estereoselectividad: estereocentro en α en el electrófilo
 - 4.5 Estereoselectividad: modelo combinado para la estereoinducción
- 5 Química de la oxazolidinona de Evans
- 6 Química Aldólica Moderna
 - 6.1 Reacciones aldólicas acetato
 - 6.2 Reacción aldólica de Mukaiyama
 - 6.3 Aldoles tiazolidinona criminas
 - 6.4 Reacciones aldólicas organocatalíticas
 - 6.5 Adiciones aldólicas "directas"
- 7 Véase también
- 8 Referencias



Puesta a punto experimental típica para una reacción aldólica. Una solución de diisopropilamida de litio (LDA) en tetrahidrofurano (THF) (en el matraz de la derecha) se agrega lentamente a una solución de propionato de *tert*-butilo en el matraz de la izquierda, formando su enolato de litio. Luego puede agregarse un aldehído para iniciar la reacción de adición aldólica. Ambos matraces están sumergidos en un baño refrigerante de hielo seco/acetona ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$), cuya temperatura está siendo monitorizada por un termopar (el cable de la izquierda).

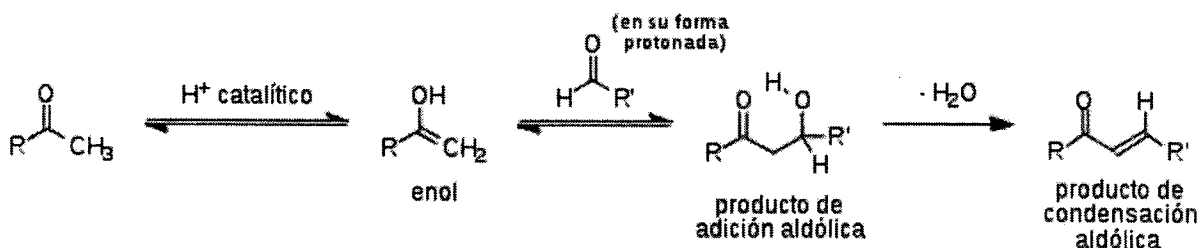
89

Mecanismos

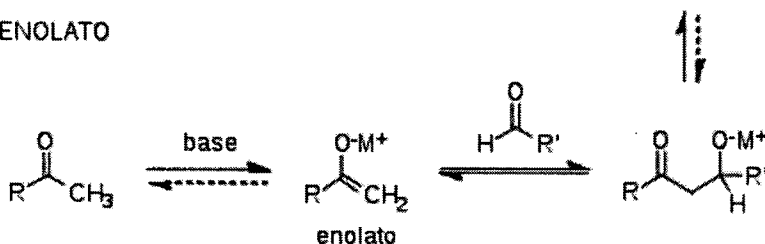
La reacción aldólica puede proceder mediante dos mecanismos fundamentalmente distintos. En el "mecanismo enólico", los compuestos carbonílicos, tales como los aldehídos y cetonas, pueden ser convertidos a enoles o éteres de enol. Estos compuestos, al ser nucleofílicos en el carbono- α , pueden atacar a los compuestos carbonílicos protonados especialmente reactivos, tales como los aldehídos protonados. En el "mecanismo del enolato", los compuestos carbonílicos, al tener átomos de hidrógeno ácidos, pueden ser deprotonados para formar enolatos, que son mucho más nucleofílicos que los enoles o los éteres de enol y pueden atacar a los electrófilos directamente. El electrófilo usual es un aldehído, dado que las cetonas son mucho menos reactivas.

Si las condiciones son particularmente fuertes (por ejemplo, metóxido de sodio, hidróxido de sodio, reflujo), puede producirse la condensación, pero esto generalmente puede evitarse con reactivos que requieren condiciones moderadas o bajas temperaturas (por ejemplo, LDA -una base fuerte-, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). Aunque la adición aldólica generalmente avanza hasta casi completarse, la reacción no es irreversible, pues el tratamiento de los aductos aldólicos con bases fuertes generalmente induce la ruptura retro-aldólica (produciendo los materiales iniciales). Las condensaciones aldólicas son irreversibles.

Vía del ENOL



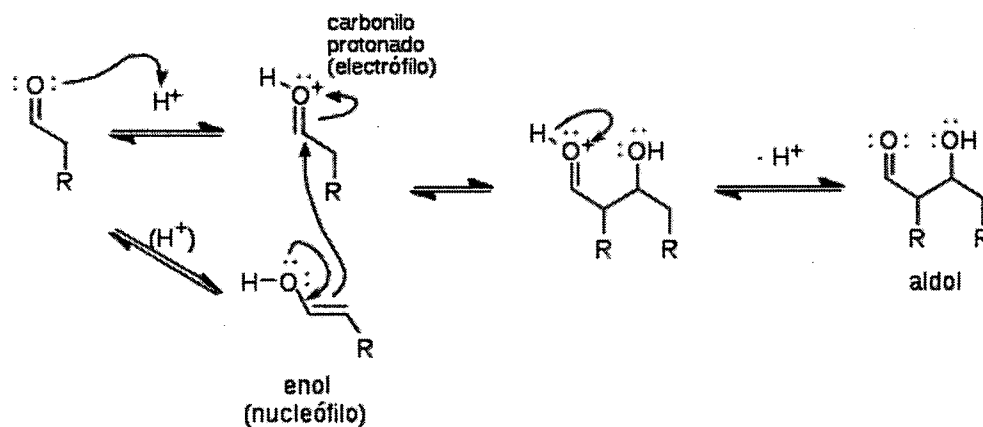
Vía del ENOLATO



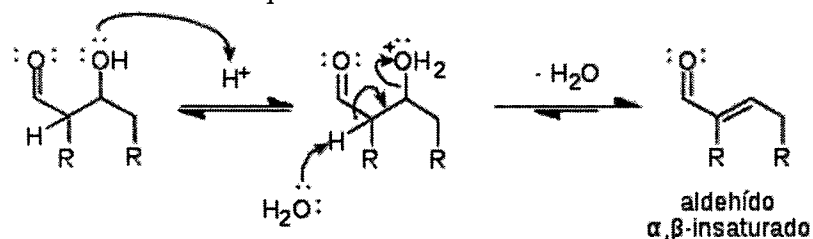
Mecanismo enólico

Cuando se usa un catalizador ácido, la etapa inicial en el mecanismo de reacción involucra la tautomerización del compuesto carbonílico para formar el enol. El ácido también sirve para activar el grupo carbonílico de *otra molécula* por protonación, haciéndolo altamente electrofílico. El enol es nucleofílico en el carbono- α , permitiéndole atacar el compuesto carbonílico protonado, conduciendo al aldol después de la deprotonación. Éste suele deshidratarse para producir el compuesto carbonílico insaturado. El esquema muestra una autocondensación catalizada por ácido típica de un aldehído.

Mecanismo aldólico catalizado por ácido



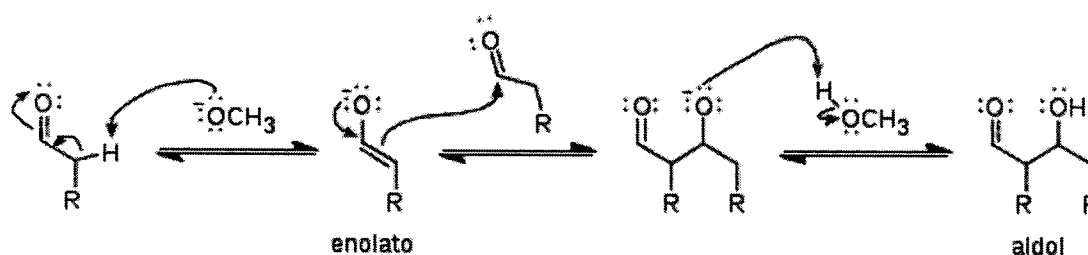
Deshidratación catalizada por ácido



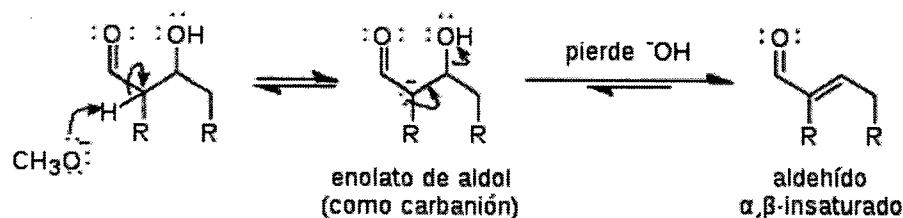
Mecanismo del enolato

Si el catalizador es una base moderada como el ion hidróxido o un alcóxido, la reacción aldólica procede vía el ataque nucleofílico del enolato estabilizado por resonancia al grupo carbonilo de otra molécula. El producto es la sal de alcóxido del producto aldólico. A continuación se forma el aldol mismo, y puede sufrir deshidratación para producir el compuesto carbonílico insaturado. El esquema muestra un mecanismo simple para la reacción aldólica catalizada por bases de un aldehído consigo mismo.

Reacción aldólica catalizada por bases (mostrada usando OCH_3^- como base)



Deshidratación catalizada por bases (algunas veces escrita en un solo paso)



Aunque sólo se requiere una cantidad catalítica de base en algunos casos, el procedimiento más usual es

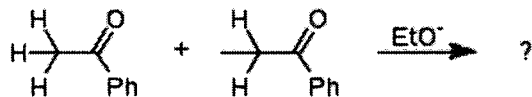
A

usar una cantidad estequiométrica de base fuerte tal como el LDA o NaHMDS. En este caso, la formación de enolato es irreversible, y el producto aldólico no se forma hasta que el alcóxido metálico del producto aldólico es protonado en un paso posterior.

Modelo de Zimmerman-Traxler

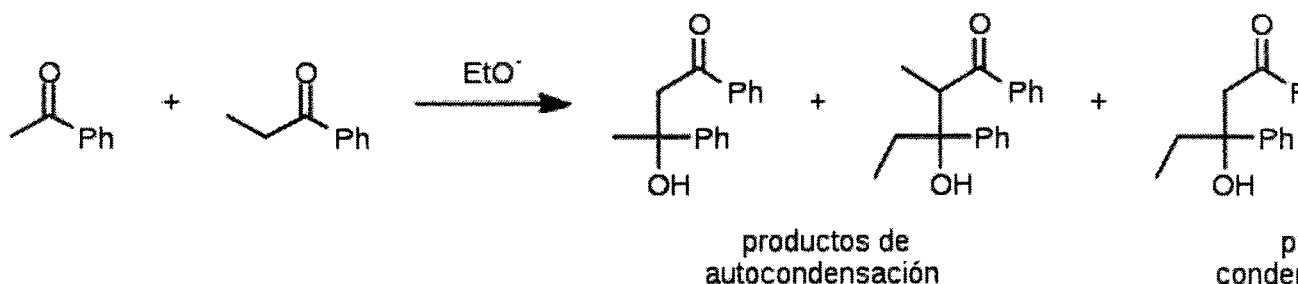
Se conocen formas más refinadas del mecanismo. En 1957, Zimmerman y Traxler propusieron que algunas reacciones aldólicas tienen estados de transición de seis miembros en conformación de silla.¹⁵ Esto es conocido como **modelo de Zimmerman-Traxler**. Los *E*-enolatos conducen a la formación de productos *anti*, mientras que los *Z*-enolatos conducen a la formación de productos *syn*. Los factores que controlan la selectividad son la preferencia para colocar los sustituyentes ecuatorialmente en los estados de transición de seis miembros y evitar interacciones *syn*-pentano respectivamente.¹⁶ *E* y *Z* se refieren a las relaciones estereoquímicas *cis-trans* entre los átomos de oxígeno de enolato que tienen el contraíón positivo, y el grupo de máxima prioridad en el carbono α . En realidad, sólo algunas especies como el litio y el boro siguen el modelo de Zimmerman-Traxler. En consecuencia, en algunos casos el resultado estereoquímico de la reacción puede ser impredecible.

a3



muchos protones enolizables
con pKa similar

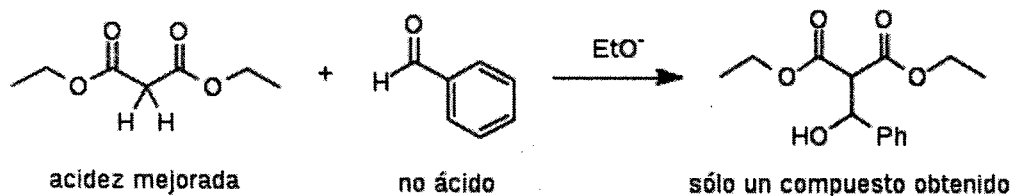
En esta reacción, dos cetonas asimétricas se condensan usando etóxido de sodio. La basicidad del etóxido de sodio es tal que no puede deprotonar completamente ninguna de las cetonas, pero puede producir pequeñas cantidades de enolato de sodio para ambas. Esto significa que, además de ser potenciales electrófilos aldólicos, ambas cetonas pueden actuar también como nucleófilos por medio de su enolato de sodio. Dos electrófilos y dos nucleófilos pueden conducir potencialmente a cuatro productos posibles:



En consecuencia, si se desea obtener sólo uno de los productos cruzados, la adición aldólica debe ser "controlada".

Acidez

Si uno de los reactivos es considerablemente más ácido que el otro, el control puede ser automático. El protón más ácido es abstraído por la base y se forma un enolato. Este tipo de control sólo sirve si la diferencia de acidez es suficientemente grande y no se usa un exceso de base en la reacción. El control más simple se puede dar si sólo uno de los reactivos tiene protones ácidos y sólo esta molécula forma el enolato. Por ejemplo, la adición de malonato de dietilo al benzaldehído sólo conduciría a la formación de un producto:



En este caso, los protones metilénicos doblemente activados del malonato serán preferentemente deprotonados por el etóxido de sodio, y formarán cuantitativamente el enolato de sodio. Dado que el benzaldehído no tiene átomos de hidrógeno en posición α, sólo es posible una combinación nucleófilo-electrófilo; entonces se ha conseguido el control. Esta aproximación combina dos elementos del control: acidez aumentada de los átomos de hidrógeno α en el nucleófilo, y la falta de átomos de hidrógeno α en el electrófilo.

Orden de adición

RF

Una solución común es la formación del enolato de uno de los reactivos primero, y luego agregar el otro reactivo bajo control cinético de la reacción.¹⁷ El control cinético significa que la reacción directa de adición aldólica debe ser significativamente más rápida que la reacción inversa retro-aldólica. Para que esta aproximación sea exitosa, también deben satisfacerse otras dos condiciones: debe ser posible la formación cuantitativa del enolato del primer reactivo, y la reacción directa aldólica debe ser significativamente más rápida que la transferencia de la forma de enolato de un reactivo al otro. Algunas condiciones de control cinético comunes implican la formación del enolato de una cetona con LDA a -78°C , seguido de la lenta adición de un aldehído.

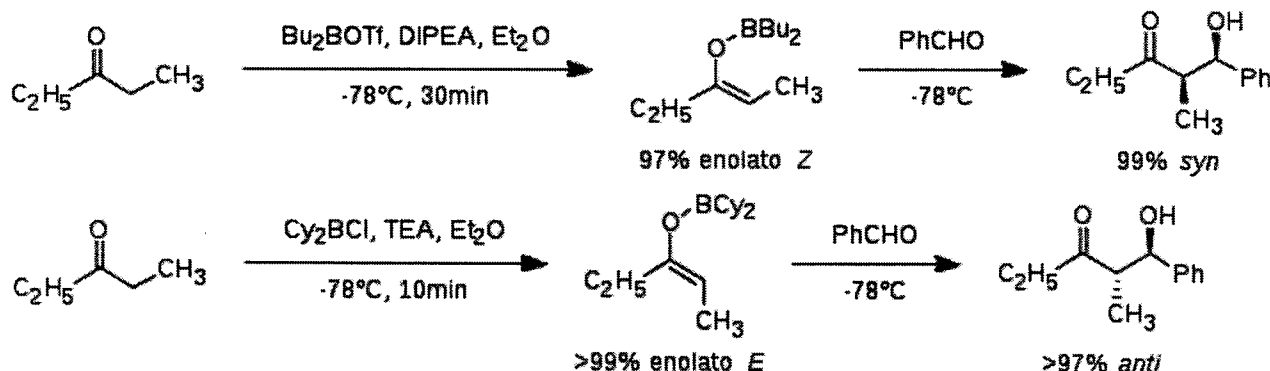
Enolatos

Formación

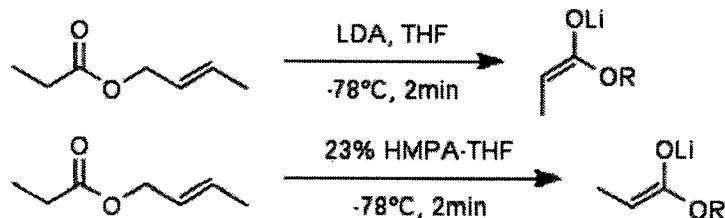
El enolato puede ser formando usando una base fuerte ("condiciones duras") o un ácido de Lewis y una base débil ("condiciones suaves"). Para que suceda la deprotonación, el requerimiento estereoelectrónico es que el enlace sigma $\text{C}_\alpha\text{-H}$ sea capaz de traslaparse con el orbital π^* del grupo carbonilo.

Geometría

Se han desarrollado amplios estudios sobre la formación de enolatos bajo diferentes condiciones. Es posible generar, en la mayoría de casos, la geometría del enolato deseada.¹⁸



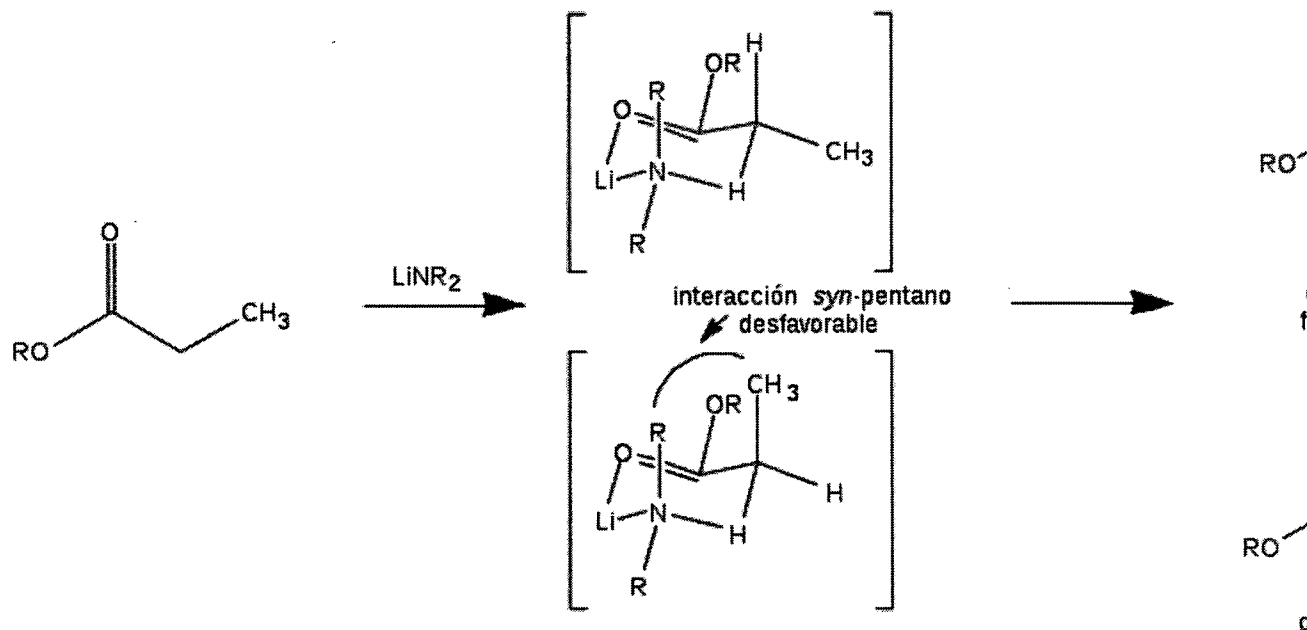
Para las cetonas, la mayoría de condiciones de enolización produce los Z enolatos. Para los ésteres, la mayoría de condiciones de enolización produce los E enolatos. La adición de HMPA invierte la estereoselectividad de la deprotonación.



La formación estereoselectiva de los enolatos ha sido racionalizada mediante el denominado **modelo Irlanda**,^{19 20 21 22} aunque su validez es algo cuestionable. En muchos casos, no se conoce qué intermediarios son monoméricos o oligoméricos en naturaleza; a pesar de ello, el modelo Irlanda sigue

96

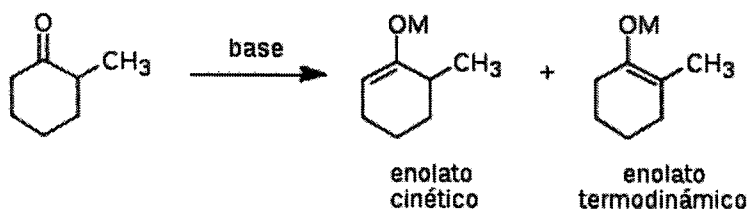
siendo una herramienta útil para entender los enolatos.



En el modelo Irlanda, se asume que la deprotonación procede por un estado de transición monomérico de seis miembros. Los dos sustituyentes más grandes en el electrófilo adoptan una disposición ecuatorial en el estado de transición favorecida, conduciendo a una preferencia por los *E* enolatos. El modelo falla claramente en muchos casos; por ejemplo, si la mezcla solvente es cambiada de THF a 23% HMPA-THF la geometría del enolato se invierte inexplicablemente.

Enolato cinético vs enolato termodinámico

Si una cetona asimétrica es atacada por una base, puede formar dos enolatos regioisoméricos (ignorando la geometría del enolato). Por ejemplo:



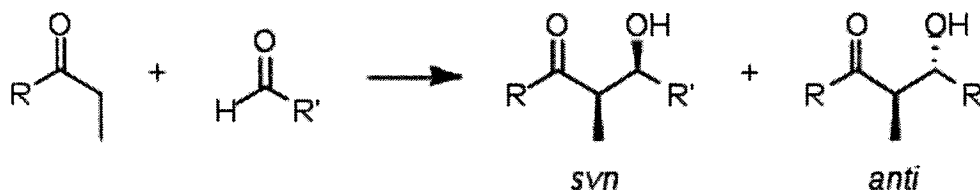
Se considera al enolato trisustituido como el enolato cinético, mientras que el enolato tetrasustituido es considerado como el enolato termodinámico. El átomo de carbono α deprotonado para formar el enolato cinético está menos protegido, y en consecuencia se deprotona más fácilmente. En general, las olefinas tetrasustituidas son más estables que las olefinas trisustituidas debido a la estabilización hiperconjugativa. La proporción de regioisómeros del enolato está altamente influenciada por la base seleccionada. Para el ejemplo anterior, el control cinético debe establecerse con LDA a -78 °C, con un resultado de una selectividad cinética de 99:1, mientras que en el caso del enolato termodinámico, el control termodinámico debe ser establecido con trifenilmetilitio a temperatura ambiente, dando una selectividad de 90:10.

En general, los enolatos cinéticos son favorecidos por temperaturas frías, enlaces metal-oxígeno con mayor carácter iónico y deprotonación rápida usando un ligero exceso de una base fuerte y con gran impedimento

estérico; los enolatos termodinámicos se ven favorecidos por temperaturas altas, enlaces metal-oxígeno con mayor carácter covalente, y mayor tiempo para que alcance el equilibrio utilizando una cantidad ligeramente sub-estequiométrica de base fuerte. El uso de una cantidad sub-estequiométrica de base permite que una pequeña fracción de compuesto carbonílico, no enolizado, equilibre al enolato hacia el regioisómero termodinámico, actuando como un transportador de protones.

Estereoselectividad

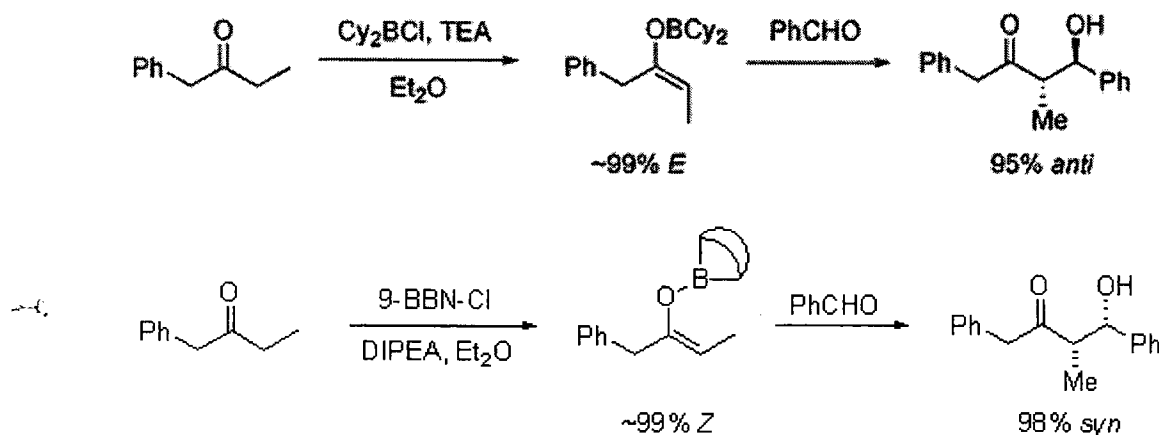
La reacción aldólica es particularmente útil porque se generan dos nuevos centros estereogénicos en una reacción. La extensa investigación efectuada ha permitido entender el mecanismo de reacción y mejorar la selectividad observada bajo diferentes condiciones. La convención *syn/anti* es usada comúnmente para denotar la estereoquímica relativa en los átomos de carbono α y β .



La convención se aplica cuando se agregan nucleófilos de propionato (u orden mayor) a aldehídos. El grupo *R* de la cetona y el grupo *R* del aldehído se alinean en zigzag en el plano del papel, y la disposición es *syn* o *anti*, dependiendo de que si están al mismo lado o a lados opuestos de la cadena principal.

Enolatos *E* vs. *Z*

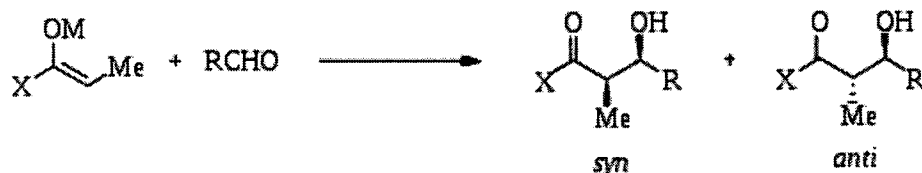
No hay diferencia significativa entre el nivel de estereoinducción observada con los enolatos *E* y *Z*:¹⁸



Ion metálico

El catión metálico del enolato puede desempeñar un importante papel para determinar el nivel de estereoselectividad en la reacción aldólica. Se usa boro frecuentemente porque su longitud de enlace es significativamente menor que la de otros metales como el litio, el aluminio o el magnesio. Por ejemplo, los enlaces boro-carbono y boro-oxígeno tienen longitudes de 1,4–1,5 Å y 1,5–1,6 Å de longitud respectivamente, mientras que las longitudes de enlace típicas metal-carbono y metal-oxígeno se encuentran entre 1,9–2,2 Å y 2,0–2,2 Å respectivamente. Esto tiene efecto en el "fortalecimiento" del estado de

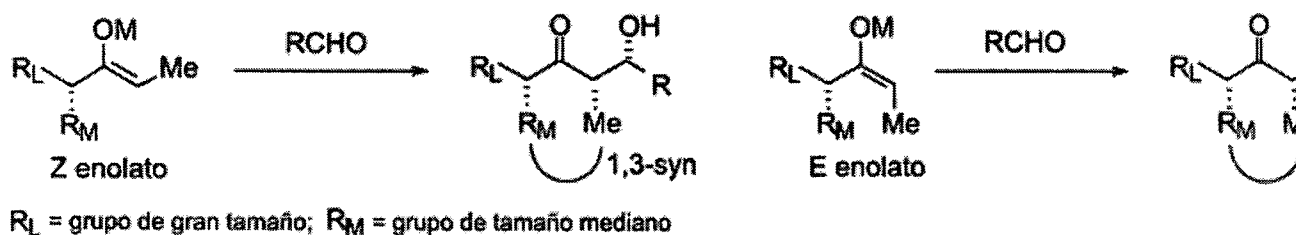
22

transición:²³

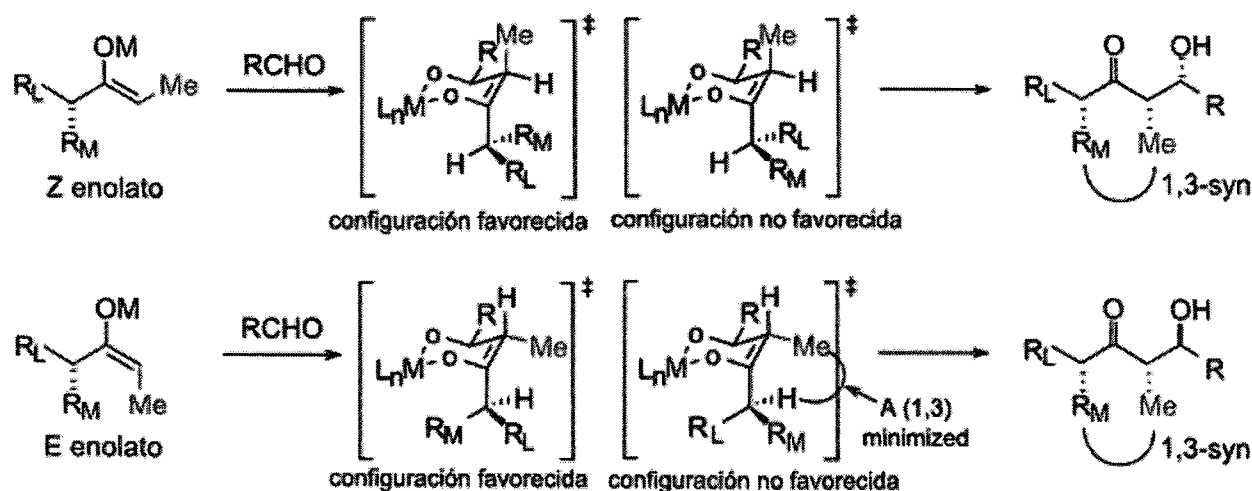
sustrato		<i>syn:anti</i>
X = Ph	M=Li	80:20
	M=BBu ₂	97:3
X = Et	M=Li	80:20
	M=BBu ₂	97:3

Estereoselectividad: Estereocentro α en el enolato

La reacción aldólica puede exhibir "estereocontrol basado en el sustrato" en el que la quiralidad existente en cualquiera de los reactivos influye en el resultado estereoquímico de la reacción. Esto ha sido estudiado ampliamente, y en muchos casos, se puede predecir el sentido de la inducción asimétrica, y en ocasiones el nivel absoluto de diastereoselectividad. Si el enolato contiene un estereocentro en la posición α , se puede realizar un excelente estereocontrol.

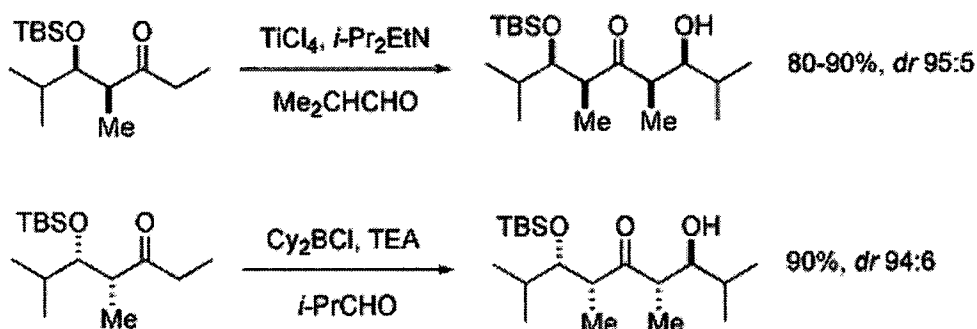


En el caso de un *E* enolato, el elemento dominante de control es la tensión alílica 1,3, donde, en el caso de un *Z* enolato, el elemento de control dominante es impedir las interacciones diaxiales 1,3. El modelo general es presentado a continuación:



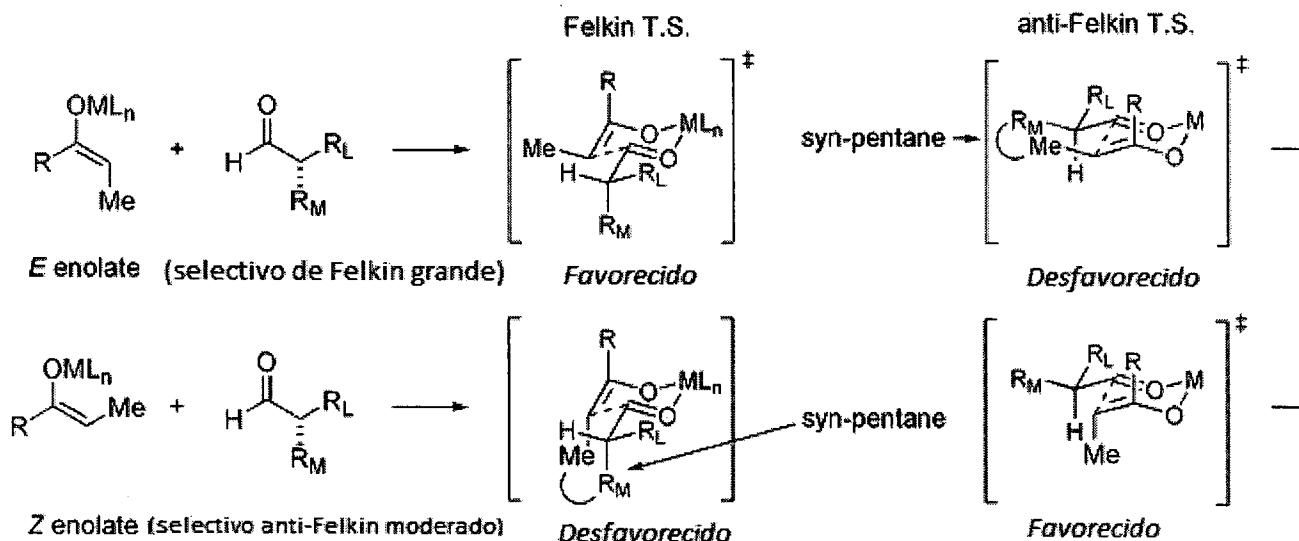
Para claridad, el estereocentro en el enolato ha sido epimerizado; en realidad, la diastereocara opuesta del aldehído debía haber sido atacada. En ambos casos, el diastereómero *syn*-1,3 está favorecido. Hay muchos

ejemplos de este tipo de estereocontrol:²⁴

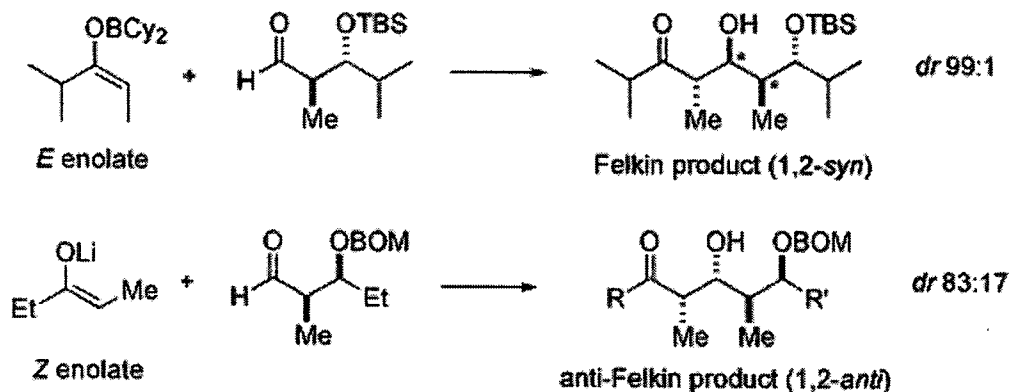


Estereoselectividad: estereocentro en α en el electrófilo

Cuando los enolatos atacan a un aldehído con un estereocentro en α , es también posible un excelente estereocontrol. La observación general es que los enolatos E exhiben selección diastereofacial Felkin, mientras que los enolatos Z exhiben selectividad anti-Felkin. El modelo general es el siguiente:^{25 26}



Ya que los enolatos Z deben reaccionar a través de un estado de transición que contiene o una interacción desestabilizante syn-pentano o un rotámero anti-Felkin, los enolatos Z exhiben menores niveles de diastereoselectividad en este caso. Algunos ejemplos se presentan debajo.^{27 28}

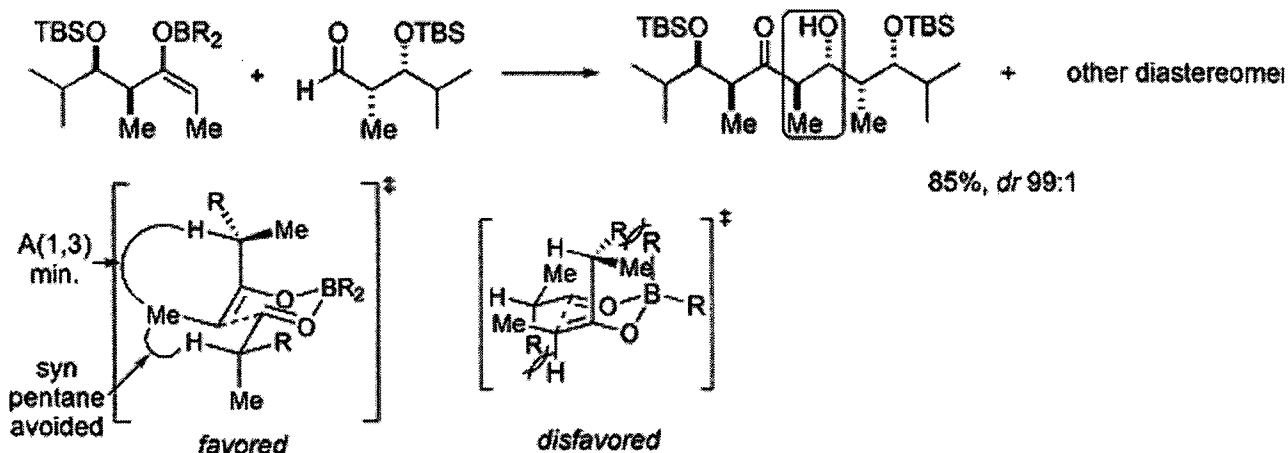


99

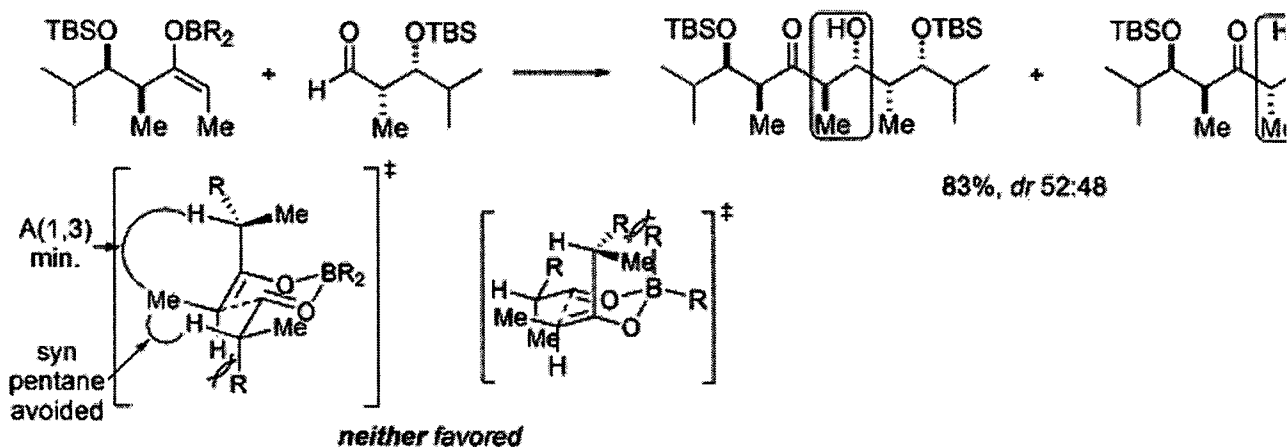
Estereoselectividad: modelo combinado para la estereoinducción

Si tanto el enolato como el aldehído contienen quiralidad pre-existente, el resultado de la "doble estereodiferenciación" de la reacción aldólica puede ser predicha usando un modelo estereoquímico fusionado, que toma en cuenta las interacciones faciales en el enolato, la geometría del enolato, y las interacciones faciales en el aldehído.²⁹ Algunos ejemplos de la aplicación de este modelo se dan a continuación.²⁸

matched case, *E* boron enolate

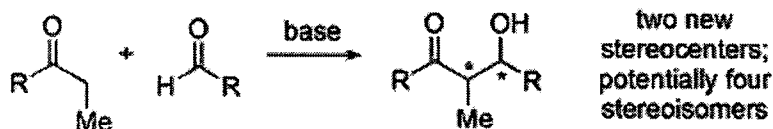


mismatched case, *E* boron enolate



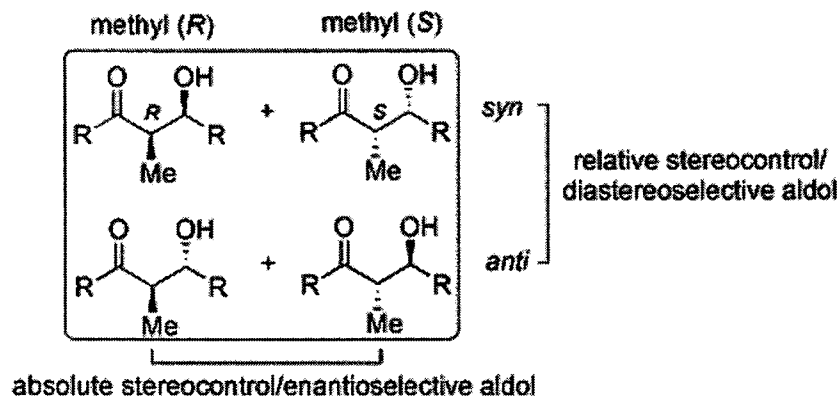
Química de la oxazolidinona de Evans

La síntesis orgánica moderna requiere de la síntesis de compuestos en forma enantiopura. Dado que la reacción de adición aldólica crea dos nuevos estereocentros, pueden formarse hasta cuatro estereoisómeros.

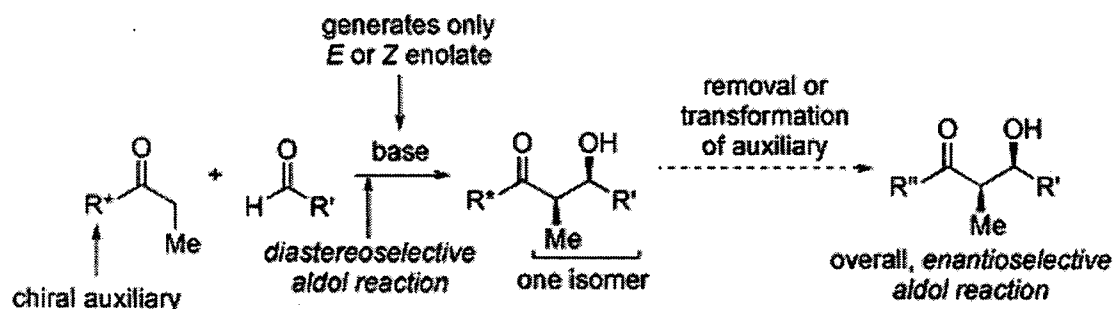


Se han desarrollado muchos métodos que permiten tanto el control de la estereoquímica relativa (*syn* o *anti*) y absoluta (*R* o *S*).

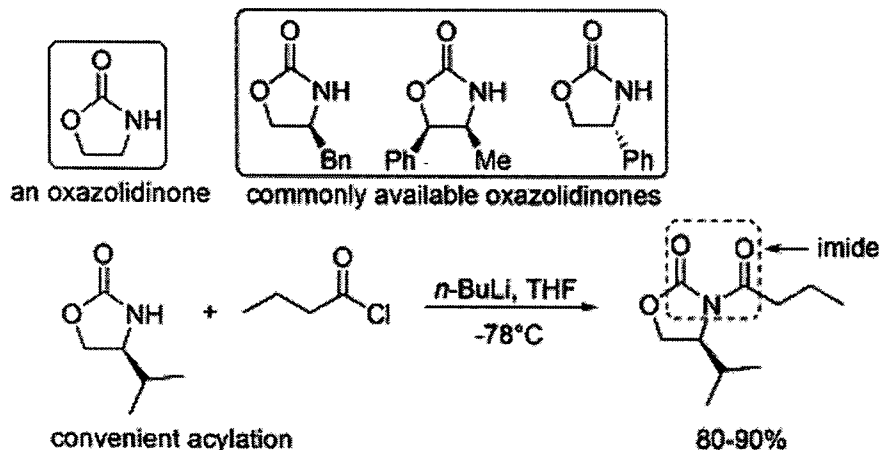
LOC



Un método ampliamente usado es el método de la oxazolidinona de acilo de Evans.^{30 31} Fue desarrollado a fines de la década de 1970 y principios de 1980 por David A. Evans y sus colaboradores. El método funciona al crear un enolato quiral al unir un auxiliar quiral. La quiralidad pre-existente del auxiliar es transferida al aducto aldólico mediante una reacción aldólica diastereoselectiva. Después de la subsecuente remoción del auxiliar, se obtiene el estereoisómero aldólico deseado.



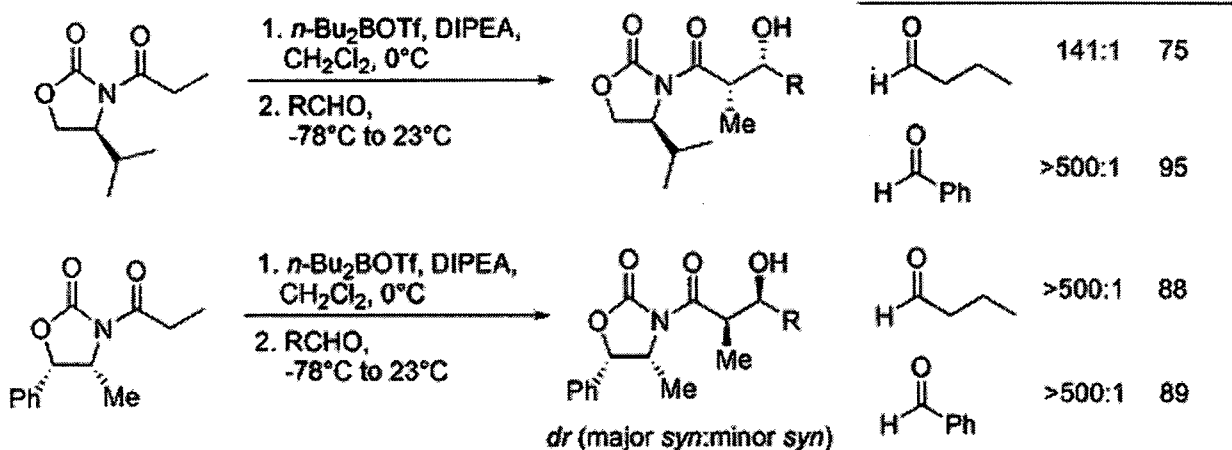
En el caso del método de Evans, el auxiliar quiral unido es una oxazolidinona, y el compuesto carbonílico resultante es una imida. Hay un buen número de oxazolidinonas fácilmente disponibles en ambas formas enantioméricas. Éstas pueden costar entre los 10 y los 20 dólares estadounidenses por gramo, con lo que son relativamente caras.



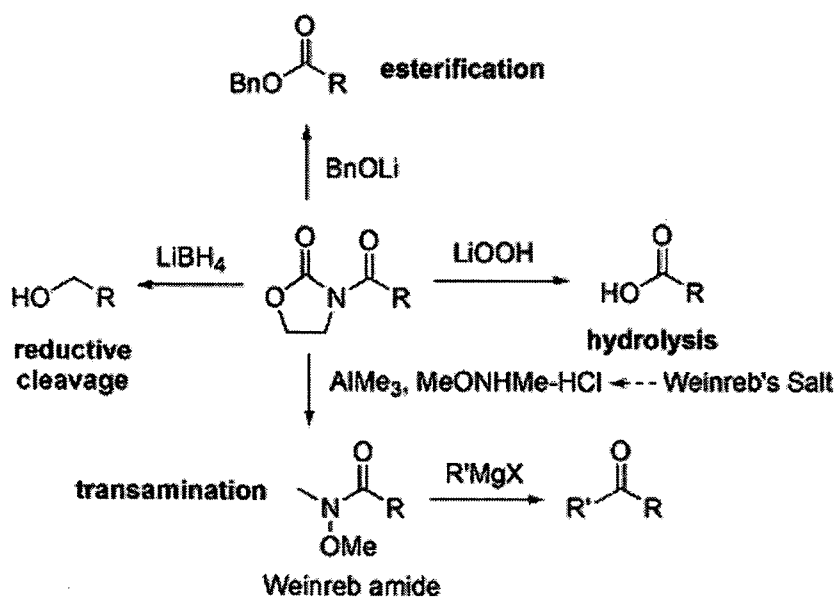
La acilación de una oxazolidinona es un procedimiento conveniente, y es referida informalmente como "loading done". Los *Z*-enolatos, que conducen a aductos aldólicos *syn*, pueden ser formados usando enolización suave mediada por boro.³²

101

Imide Aldol: Highly Diastereoselective



Frecuentemente puede obtenerse sólo un diastereómero por una cristalización del aducto aldólico. Los aductos aldólicos anti no pueden ser obtenidos apropiadamente mediante el método de Evans. A pesar del costo y la limitación de conducir solamente a aductos *syn*, la superior fiabilidad del método, facilidad de uso y versatilidad lo convierten en el método de elección en muchas situaciones. Muchos otros métodos están disponibles para la ruptura del auxiliar.³³



A partir de la construcción de la imida, pueden realizarse reacciones de adición aldólicas selectivas *syn* y *anti*, permitiendo el ensamblaje de tres de los cuatro posibles posiciones estereoselectivas: selectivo *syn*.³⁴ y selectivo *anti*.³⁵

En las reacciones *syn*-selectivas, ambos métodos de enolización producen el enolato *Z*, como se espera; sin embargo, el resultado estereoquímico de la reacción está controlado por el estereocentro metilo, más que por la quiralidad de la oxazolidinona. Los métodos descritos permiten el ensamblaje estereoselectivo de policétidos.

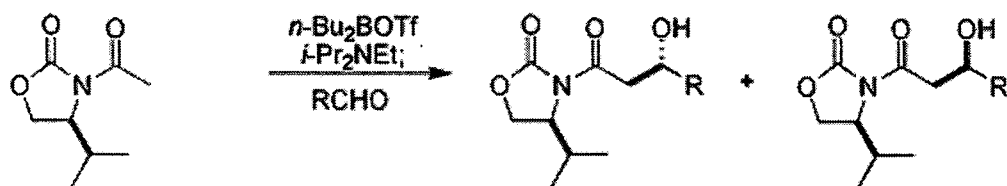
Química Aldólica Moderna

12

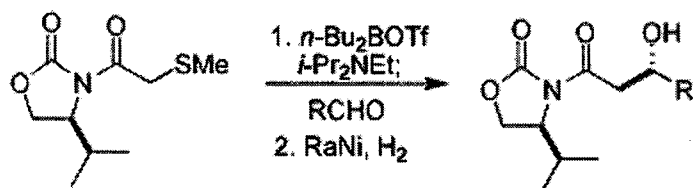
La metodología reciente permite llevar a cabo una variedad de reacciones aldólicas más amplia, frecuentemente con una cantidad catalítica de ligando quiral. Cuando las reacciones emplean pequeñas cantidades de ligandos enantioméricamente puros para inducir a la formación de productos igualmente enantioméricamente puros, las reacciones suelen ser denominadas "catalíticas, asimétricas"; hay muchas reacciones aldólicas asimétricas catalíticas disponibles.

Reacciones aldólicas acetato

Una limitación clave a la aproximación por auxiliar quiral es la incapacidad de las N-acetil imidas para reaccionar selectivamente. Una aproximación usada inicialmente era emplear un grupo tioéter temporal.³³



fails to react selectively



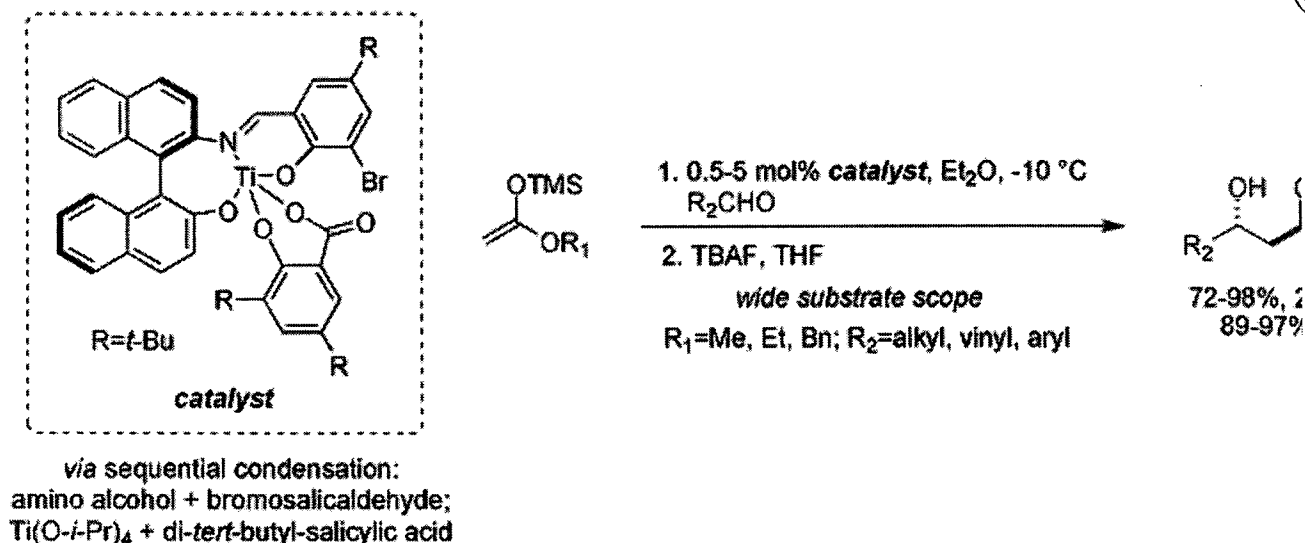
86-99% ee

Reacción aldólica de Mukaiyama

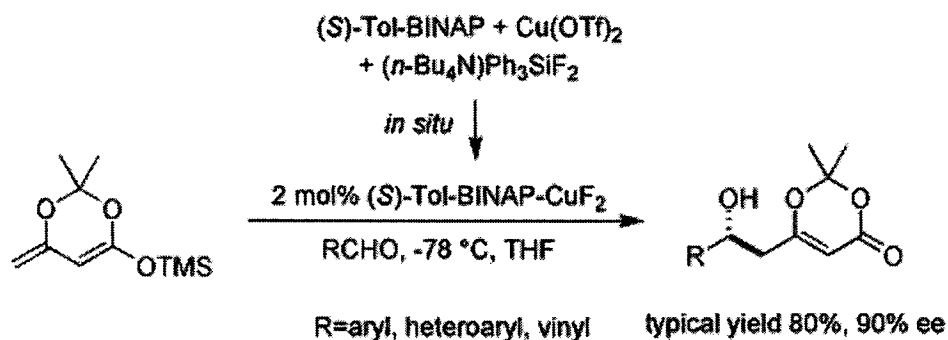
La reacción aldólica de Mukaiyama es la adición nucleofílica de éteres enólicos de sililo a un aldehído, catalizada por ácidos de Lewis, tales como el trifluoruro de boro o el cloruro de titanio.^{37 38} La reacción aldólica de Mukaiyama no sigue el modelo de Zimmerman-Traxler. Carreira describió una metodología asimétrica particularmente útil con acetales de sililcetena debido a su elevado grado de enantioselectividad y sustratos susceptibles.³⁹

El método funciona con aldehídos alifáticos no ramificados, que suelen ser electrófilos pobres para los procesos asimétricos, catalíticos. Esto puede deberse a la pobre diferenciación electrónica y estérica entre sus enantiocaras.

(03)



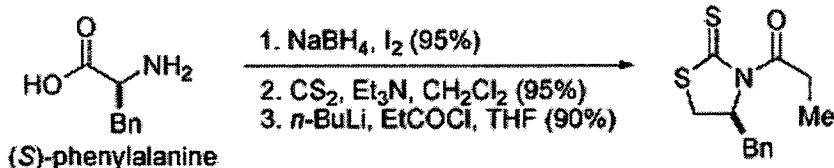
El proceso aldólico vinílico análogo de Mukaiyama puede ser efectuado en forma catalítica y asimétrica. El ejemplo mostrado a continuación funciona eficientemente para aldehídos aromáticos (pero no alifáticos) y se cree que el mecanismo involucra un dienolato quiral de metal.^{40 41}



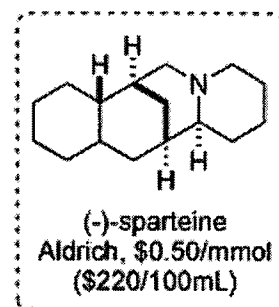
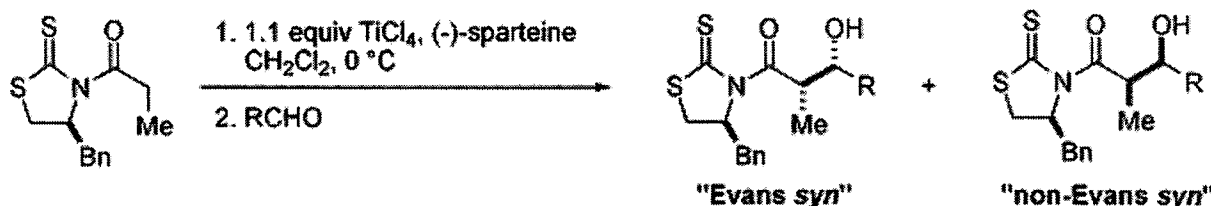
Aldoles tiazoldinetona criminas

Una versión más reciente de los auxiliares de Evans es la **tiazoldinetona criminal**.^{42 43} Los rendimientos químicos, diastereoselectividades y enantioselectividades de la reacción son generalmente altos, aunque no tan altos como en los casos Evans. Sin embargo, a diferencia de los auxiliares Evans, la tiazoldinetona puede efectuar reacciones aldólicas acetato (ref: Crimmins, Org. Lett. 2007, 9(1), pp. 149–152.) y puede producir aductos "syn Evans" o "syn no-Evans" simplemente variando la cantidad de (-)-esparteína. Se cree que la reacción procede vía un estado de transición de seis miembros, con unión al titanio, análogo a los estados de transición propuestos para los auxiliares de Evans.

104

Crimmins' thiazolidinethione - an updated version of the Evans' oxazolidinone*the components*

- NaBH₄, I₂ = common reduction conditions for amino acids
(see Meyers, A.I. et al. *JOC*, 1993, 58, 3568-3571)

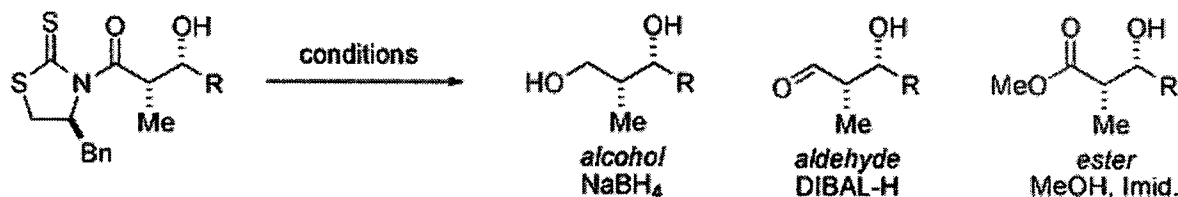
*the reaction*

- typical yields: 80%, 98:1 desired:undesired
syn adduct

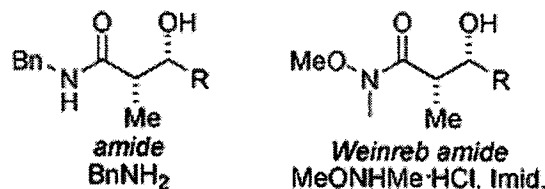
- sparteine + TiCl₄ = soft enolization conditions

favored if 1.0 equiv
of (-)-sparteine is used

favored if 2.0 equiv
of (-)-sparteine is used

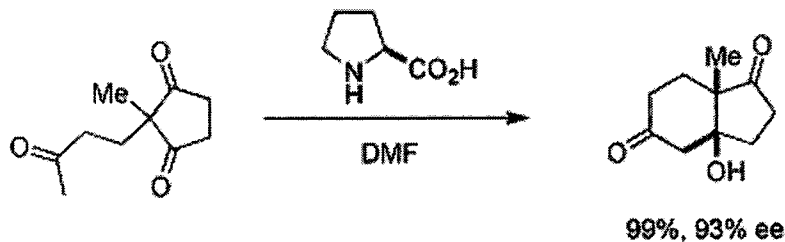
cleavage of the auxiliary

- auxiliary can be recovered by extraction,
but cleaved aldol adduct may epimerize



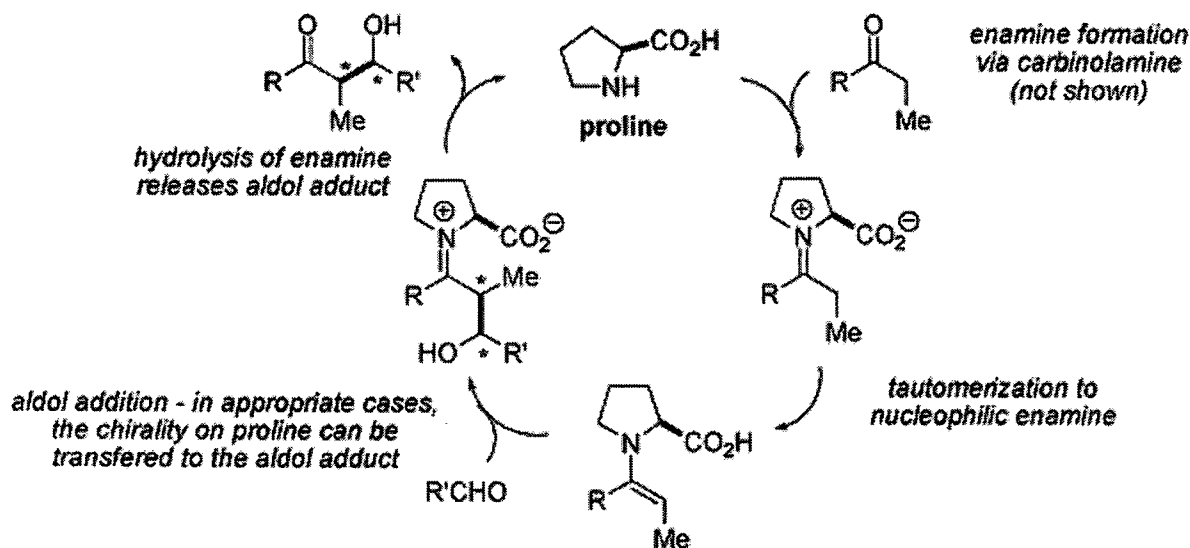
Reacciones aldólicas organocatalíticas

Otro desarrollo es el uso de catalizadores aminas secundarias quirales. Estas aminas secundarias forman enaminas transitorias al ser expuestas a cetonas, que pueden reaccionar enantioselectivamente con aldehídos electrófilos apropiados. Esto es conocido como **catálisis enamina**, un tipo de organocatálisis, dado que el catalizador está basado en una pequeña molécula orgánica. En un ejemplo seminal, la prolina catalizó eficientemente la ciclización de una tricetona:

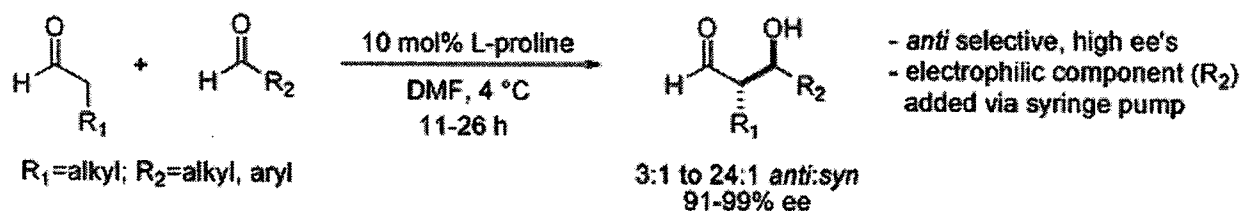


Esta reacción es conocida como la reacción de Hajos-Parrish^{44 45} (también conocida como reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, refiriéndose a un informe contemporáneo de Schering de la reacción en condiciones más fuertes).⁴⁶ Bajo las condiciones de Hajos-Parrish, sólo se necesita una cantidad catalítica pequeña de prolina (3 mol%). No hay peligro de un fondo aquiral de la reacción porque los intermediarios transitorios de amina son más nucleofílicos que los enoles de las cetonas originarias. Esta estrategia es particularmente potente porque ofrece una forma simple de generar enantioselectividad en reacciones sin usar metales de transición, que tienen la posible desventaja de ser tóxicos o caros.

Es interesante el hecho de que las reacciones aldólicas catalizadas por prolina no muestran efectos no lineales (la enantioselectividad de los productos es directamente proporcional a la enantiopureza del catalizador). Combinado con evidencia de marcado isotópico y estudios computacionales, el mecanismo de reacción de las reacciones aldólicas catalizadas por prolina es como sigue:⁴⁷



Esta estrategia permite la reacción de adición aldólica cruzada entre dos aldehídos, que de otro modo sería muy desafiante. En general, las reacciones aldólicas cruzadas entre aldehídos son desafiantes porque pueden polimerizarse fácilmente o reaccionar no selectivamente para dar mezclas estadísticas de los productos. El primer ejemplo se muestra a continuación:⁴⁸

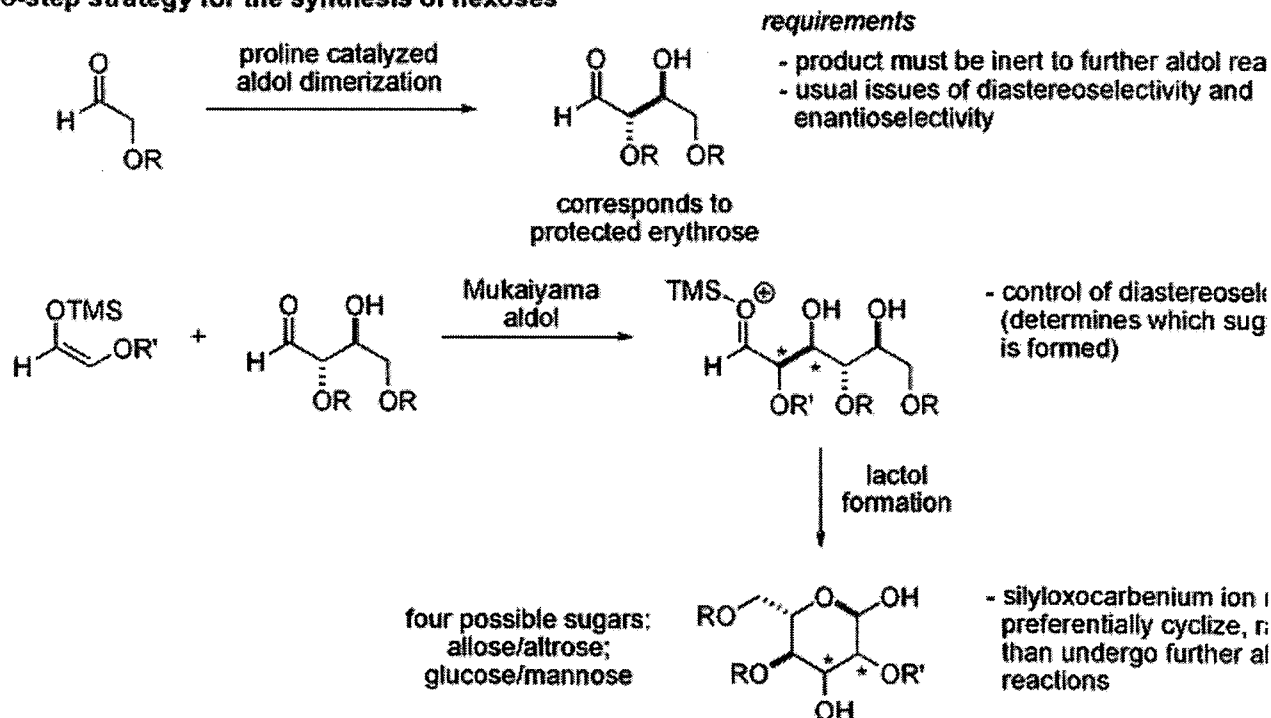


En contraste a la preferencia por aductos syn típicamente observada en las adiciones aldólicas basadas en

enolato, estas adiciones aldólicas organocatalizadas son anti-selectivas. En muchos casos, las condiciones organocatalíticas son lo suficientemente suaves para evitar la polimerización. Sin embargo, la selectividad requiere una adición lenta y controlada del electrofilico deseado usando una jeringa, porque generalmente ambos reactivos son enolizables. Si un aldehído no tiene hidrógenos α enolizables, ni ramificaciones α o β , se puede lograr un control adicional.

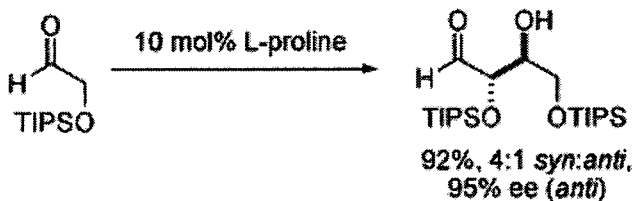
Una demostración elegante del poder de las reacciones aldólicas asimétricas organocatalíticas fue expuesta por MacMillan y sus colaboradores en 2004, con su síntesis de carbohidratos diferencialmente protegidos. Mientras los métodos tradicionales de síntesis consiguen la síntesis de hexosas usando variaciones de estrategias de protección-deprotección interactivas, requiriendo de 8 a 14 pasos, la organocatálisis permite acceder a muchos de los mismos sustratos usando un eficiente protocolo de dos pasos, involucrando la dimerización catalizada por prolina de α -oxialdehídos, seguido por ciclización aldólica de Mukaiyama en tándem.

two-step strategy for the synthesis of hexoses

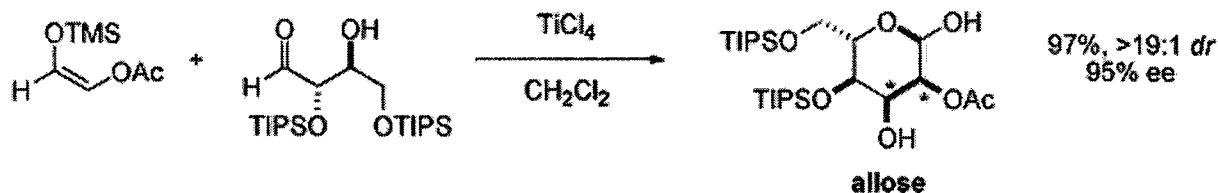
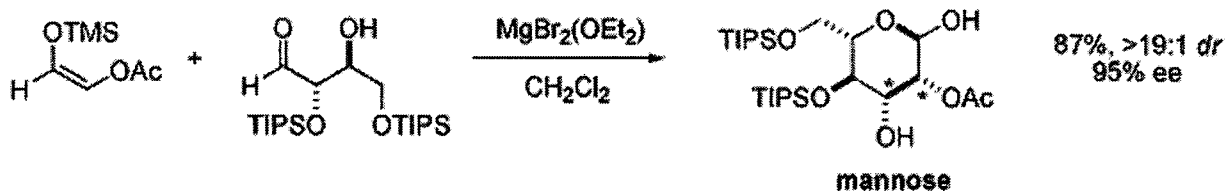
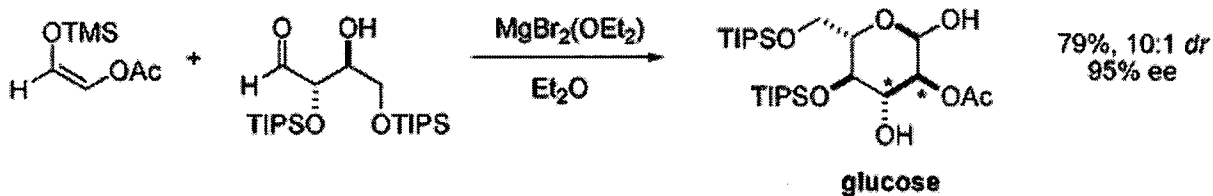


La dimerización aldólica de α -oxialdehídos requiere que el aducto aldólico, en sí mismo un aldehído, sea inerte a reacciones aldólicas posteriores.⁴⁹ Estudios previos revelaron que los aldehídos que llevan un sustituyente α -alquiloxi o α -sililoxi son adecuados para esta reacción, mientras que los aldehídos que tienen grupos que atraen electrones como el acetoxi no eran reactivos. El producto eritrosa protegida puede ser luego convertida a los cuatro azúcares posibles vía la adición aldólica de Mukaiyama, seguida de formación de lactol. Esto requiere un diastereocontrol apropiado en la adición aldólica de Mukaiyama y el producto, un ion sililoxocarbenio, que preferentemente se cicle en vez de hacer una reacción aldólica posterior. Al final, se sintetizó glucosa, manosa y alosa:

109

construction of differentially protected carbohydrates**aldehyde aldol dimerization**

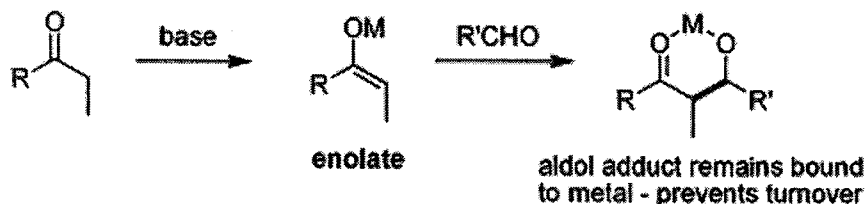
TIPS = triisopropylsilyl
(very bulky silyl
protecting group)

Mukaiyama aldol-lactonization sequence

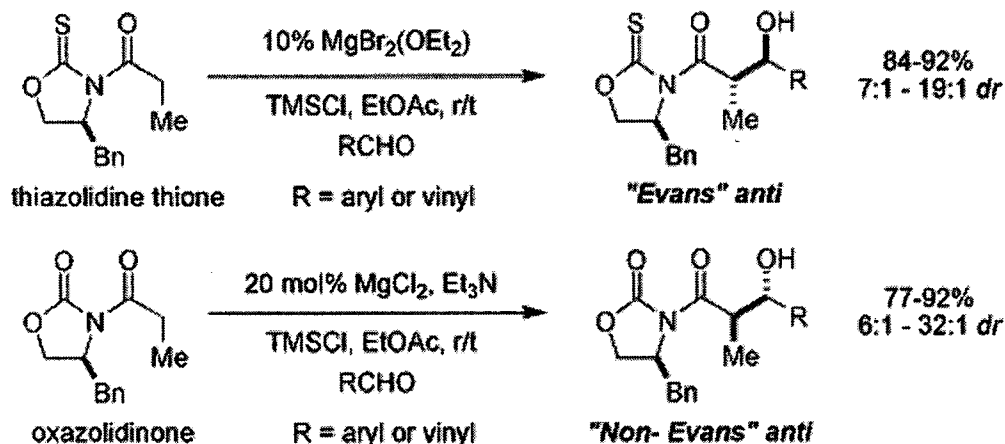
- reasons for solvent-mediate turnover in selectivity are unclear
- TiCl₄ reaction proceeds via Felkin addition of titanium enolate to aldehyde

Adiciones aldólicas "directas"

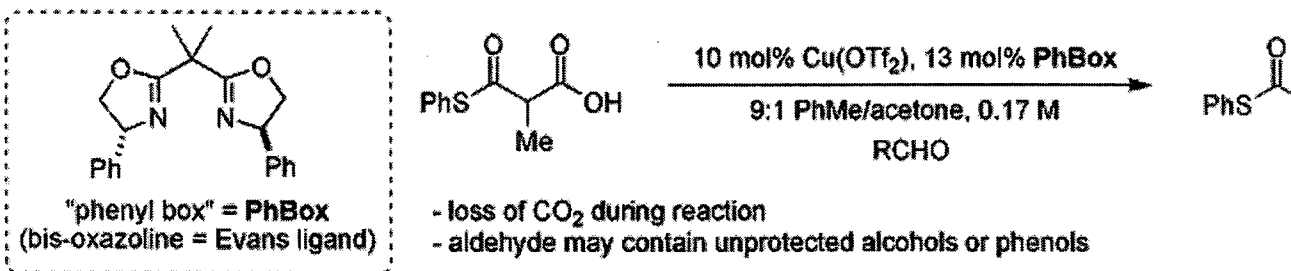
En una adición aldólica usual, un compuesto carbonílico se deprotona para formar un enolato. El enolato se agrega a un aldehído o cetona, lo que forma un alcóxido, que es protonado en un paso adicional. Un método superior, en principio, debería evitar la secuencia de deprotonación-aldol-protonación en favor de una "adición aldólica directa". La característica principal en tal proceso es que la adición aldólica genera un alcóxido, que es mucho más básico que los materiales iniciales, ocasionando la pérdida del catalizador:



Una aproximación demostrada por Evans es silar el aducto aldólico:^{50 51}



Este método es más efectivo en cuanto a su coste e industrialmente útil que los procedimientos típicos basados en enolato. Una aproximación biomimética posterior elaborada por Shair usa β -tioacetos como el nucleófilo.⁵² El intermediario cetoácido es decarboxilado *in situ* (el ligante quiral como una bisoxazolina). Los aldehídos ramificados o aromáticos son sustratos pobres.



Véase también

- Reacción aldólica de Tishchenko
- Reacción de Baylis-Hillman
- Reacción de Ivanov
- Reacción de Reformatsky
- Reacción de Cannizzaro
- Ácido aldónico
- Condensación de Knoevenagel

Referencias

1. ↑ Wade, L. G. (6th ed. 2005). *Organic Chemistry*. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, pp. 1056–1066. ISBN 0-13-236731-9.
2. ↑ Smith, M. B.; March, J. (5th ed. 2001). *Advanced Organic Chemistry*. New York: Wiley Interscience, pp. 1218–1223. ISBN 0-471-58589-0.
3. ↑ Mahrwald, R. (2004). *Modern Aldol Reactions, Volumes 1 and 2*. Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, pp. 1218–1223. ISBN 3-527-30714-1.
4. ↑ Heathcock, C. H. (1991). *Comp. Org. Syn.*. Oxford: Pergamon, pp. 133–179. ISBN 0-08-040593-2.
5. ↑ Mukaiyama T. (1982). «The Directed Aldol Reaction» *Org. React.*. Vol. 28. pp. 203–331.
6. ↑ Paterson, I. (1988). «New Asymmetric Aldol Methodology Using Boron Enolates» *Chem. Ind.*. Vol. 12. pp. 390–394.

7. ↑ Wurtz, C. A. (1872). «.» *Bull. Soc. Chim. Fr.*. Vol. 17. pp. 436–442.
8. ↑ Wurtz, C. A. (1872). «Ueber einen Aldehyd-Alkohol» *J. Prakt. Chemie*. Vol. 5. n.º 1. pp. 457-464. DOI 10.1002/prac.18720050148.
9. ↑ Wurtz, C. A. (1872). «Sur un aldéhyde-alcool» *Comp. Rend.*. Vol. 74. pp. 1361.
10. ↑ OCEANO, OCEANO. [www.oceano.com *Diccionario Enciclopédico Interactivo*], 2003 edición, Barcelona: GRUPO OCEANO, pp. 55-63. ISBN 84-9719-023-8. «...en 1872 fue descubierta independientemente por Alexander Porfiryevich Borodin.»
11. ↑ Mestres R. (2004). «A green look at the aldol reaction» *Green Chemistry*. Vol. 12. pp. 583–603. DOI 10.1039/b409143b.
12. ↑ M. Braun, R. Devant (1984). «(R) and (S)-2-acetoxy-1,1,2-triphenylethanol - effective synthetic equivalents of a chiral acetate enolate» *Tetrahedron Letters*. Vol. 25. pp. 5031–4. DOI 10.1016/S0040-4039(01)91110-4.
13. ↑ Jie Jack Li *et al.* (2004). *Contemporary Drug Synthesis*. Wiley-Interscience, pp. 118-. ISBN 0-471-21480-9.
14. ↑ Schetter, B., Mahrwald, R. (2006). «Modern Aldol Methods for the Total Synthesis of Polyketides» *Angew. Chem. Int. Ed.*. Vol. 45. pp. 7506–7525. DOI 10.1002/anie.200602780.
15. ↑ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. (1957). «The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 79. pp. 1920–1923. DOI 10.1021/ja01565a041.
16. ↑ Heathcock C. H., Buse, C. T., Kleschnick W. A., Pirrung M. C., Sohn J. E., Lampe, J. (1980). «Acyclic stereoselection. 7. Stereoselective synthesis of 2-alkyl-3-hydroxy carbonyl compounds by aldol condensation» *J. Org. Chem.*. Vol. 45. pp. 1066–1081. DOI 10.1021/jo01294a030.
17. ↑ Bal, B.; Buse, C. T.; Smith, K.; Heathcock, C. H. *Org. Syn., Coll.* Vol. 7, p.185 (1990); Vol. 63, p.89 (1985). (Article (<http://www.orgsyn.org/orgsyn/prep.asp?prep=cv7p0185>))
18. ↑ ^{a b} Brown H. C., Dhar R. K., Bakshi R. K., Pandiarajan P. K., Singaram B. (1989). «Major effect of the leaving group in dialkylboron chlorides and triflates in controlling the stereospecific conversion of ketones into either E- or Z-enol borinates» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 111. pp. 3441–3442. DOI 10.1021/ja00191a058.
19. ↑ Ireland, R. E.; Willard, A. K. (1975). «The stereoselective generation of ester enolates» *Tetrahedron Lett.*. Vol. 16. n.º 46. pp. 3975–3978. DOI 10.1016/S0040-4039(00)91213-9.
20. ↑ Narula, A. S. (1981). «An analysis of the diastereomeric transition state interactions for the kinetic deprotonation of acyclic carbonyl derivatives with lithium diisopropylamide» *Tetrahedron Lett.*. Vol. 22. n.º 41. pp. 4119–4122. DOI 10.1016/S0040-4039(01)82081-5.
21. ↑ Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D. (1991). «Stereochemical control in the ester enolate Claisen rearrangement. 1. Stereoselectivity in silyl ketene acetal formation» *J. Org. Chem.*. Vol. 56. pp. 650–657. DOI 10.1021/jo00002a030.
22. ↑ Xie L., Isenberger K. M., Held G., Dahl, L. M. (1997). «Highly Stereoselective Kinetic Enolate Formation: Steric vs Electronic Effects» *J. Org. Chem.*. Vol. 62. pp. 7516–7519. DOI 10.1021/jo971260a.
23. ↑ Evans D. A., Nelson J. V., Vogel E., Taber T. R. (1981). «Stereoselective aldol condensations via boron enolates» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 103. pp. 3099–3111. DOI 10.1021/ja00401a031.
24. ↑ Evans D. A., Rieger D. L., Bilodeau M. T., Urpi F. (1991). «Stereoselective aldol reactions of chlorotitanium enolates. An efficient method for the assemblage of polypropionate-related synthons» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 113. pp. 1047–1049. DOI 10.1021/ja00003a051.
25. ↑ Evans, D. A. *et al.* *Top. Stereochem.* **1982**, 13, 1–115. (Review)
26. ↑ Roush W. R. (1991). «Concerning the diastereofacial selectivity of the aldol reactions of .alpha.-methyl chiral aldehydes and lithium and boron propionate enolates» *J. Org. Chem.*. Vol. 56. pp. 4151–4157. DOI 10.1021/jo00013a015.
27. ↑ Masamune S., Ellingboe J. W., Choy W. (1982). «Aldol strategy: coordination of the lithium cation with an alkoxy substituent» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 104. pp. 1047–1049. DOI 10.1021/ja00384a062.
28. ↑ ^{a b} Evans D. A., Dart M. J., Duffy J. L., Rieger D. L. (1995). «Double Stereodifferentiating Aldol Reactions. The Documentation of "Partially Matched" Aldol Bond Constructions in the Assemblage of Polypropionate Systems» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 117. pp. 9073–9074. DOI 10.1021/ja00140a027.
29. ↑ Masamune S., Choy W., Petersen J. S., Sita L. R. (1985). «Double Asymmetric Synthesis and a New Strategy for Stereochemical Control in Organic Synthesis» *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*. Vol. 24. pp. 1–30. DOI 10.1002/anie.198500013.
30. ↑ Evans, D. A. *Aldrichimica Acta* **1982**, 15, 23. (Review)
31. ↑ Gage, J. R.; Evans, D. A. *Organic Syntheses, Coll.* Vol. 8, p.339 (1993); Vol. 68, p.83 (1990). (Article

(<http://www.orgsyn.org/orgsyn/prep.asp?prep=cv8p0339>)

32. ↑ Evans D. A., Bartoli J., Shih T. L. (1981). «Enantioselective aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral aldol condensations via boron enolates» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 103. pp. 2127–2129. DOI 10.1021/ja00398a058.
33. ↑ ^{a b} Evans D. A., Bender S. L., Morris J. (1988). «The total synthesis of the polyether antibiotic X-206» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 110. pp. 2506–2526. DOI 10.1021/ja00216a026.
34. ↑ Evans D.A., Clark J.S., Metternich R., Sheppard G.S. (1990). «Diastereoselective aldol reactions using .beta.-keto imide derived enolates. A versatile approach to the assemblage of polypropionate systems» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 112. pp. 866–868. DOI 10.1021/ja00158a056.
35. ↑ Evans D.A., Ng, H.P., Clark J.S., Rieger D.L. (1992). «Diastereoselective anti aldol reactions of chiral ethyl ketones. Enantioselective processes for the synthesis of polypropionate natural products» *Tetrahedron*. Vol. 48. pp. 2127–2142. DOI 10.1016/S0040-4020(01)88879-7.
36. ↑ En esta reacción, el nucleófilo es un enolato de boro, derivado de la reacción con triflato de dibutilboro (nBu₂BOTf), la base es N,N-Diisopropiletilamina. El tioéter se remueve en el paso 2 por reducción con hidrógeno / níquel Raney.
37. ↑ Teruaki Mukaiyama, Kazuo Banno, and Koichi Narasaka (1974). «Reactions of silyl enol ethers with carbonyl compounds activated by titanium tetrachloride» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 96. n.º 24. pp. 7503–7509. DOI 10.1021/ja00831a019.
38. ↑ 3-Hydroxy-3-Methyl-1-Phenyl-1-Butanone by Crossed Aldol Reaction Teruaki Mukaiyama and Koichi Narasaka Organic Syntheses, Coll. Vol. 8, p.323 (1993); Vol. 65, p.6 (1987) Link (<http://www.orgsynth.org/orgsyn/pdfs/CV8P0323.pdf>)
39. ↑ Carreira E.M., Singer R.A., Lee W.S. (1994). «Catalytic, enantioselective aldol additions with methyl and ethyl acetate O-silyl enolates - a chiral tridentate chelate as a ligand for titanium(IV)» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 116. pp. 8837–8. DOI 10.1021/ja00098a065.
40. ↑ Kruger J., Carreira E.M. (1998). «Apparent catalytic generation of chiral metal enolates: Enantioselective dienolate additions to aldehydes mediated by Tol-BINAP center Cu(II) fluoride complexes» *J. Am. Chem. Soc.*. Vol. 120. pp. 837–8. DOI 10.1021/ja973331t.
41. ↑ Pagenkopf B.L., Kruger J., Stojanovic A., Carreira E.M. (1998). «Mechanistic insights into Cu-catalyzed asymmetric aldol reactions: Chemical and spectroscopic evidence for a metalloenolate intermediate» *Angew. Chem. Intl. Ed.*. Vol. 37. pp. 3124–6. DOI 10.1002/(SICI)1521-3773(19981204)37:22%3C3124::AID-ANIE3124%3E3.0.CO;2-1.
42. ↑ Crimmins M. T., King B. W., Tabet A. E. (1997). «Asymmetric Aldol Additions with Titanium Enolates of Acyloxazolidinethiones: Dependence of Selectivity on Amine Base and Lewis Acid Stoichiometry» *Journal of the American Chemical Society*. Vol. 119. n.º 33. pp. 7883–7884. DOI 10.1021/ja9716721.
43. ↑ Crimmins M. T., Chaudhary K. (2000). «Titanium enolates of thiazolidinethione chiral auxiliaries: Versatile tools for asymmetric aldol additions» *Organic Letters*. Vol. 2. n.º 6. pp. 775–777. DOI 10.1021/ol9913901.
44. ↑ Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623 1971
45. ↑ *Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry* Zoltan G. Hajos, David R. Parrish J. Org. Chem.; 1974; 39(12); 1615-1621. DOI 10.1021/jo00925a003 (<http://dx.doi.org/10.1021/jo00925a003>)
46. ↑ *New Type of Asymmetric Cyclization to Optically Active Steroid CD Partial Structures* Angewandte Chemie International Edition in English Volume 10, Issue 7, Date: July 1971, Pages: 496-497 Ulrich Eder, Gerhard Sauer, Rudolf Wiechert DOI 10.1002/anie.197104961 (<http://dx.doi.org/10.1002/anie.197104961>)
47. ↑ *The ying and yang of asymmetric aminocatalysis* Benjamin List Chem. Commun., 2006, 819–824, DOI 10.1039/b514296m (<http://dx.doi.org/10.1039/b514296m>)
48. ↑ *The First Direct and Enantioselective Cross-Aldol Reaction of Aldehydes* Alan B. Northrup and David W. C. MacMillan J. Am. Chem. Soc.; 2002; 124(24) pp 6798–6799; (Communication) DOI 10.1021/ja0262378 (<http://dx.doi.org/10.1021/ja0262378>)
49. ↑ Northrup A. B., Mangion I. K., Hettche F., MacMillan D. W. C. (2004). «Enantioselective Organocatalytic Direct Aldol Reactions of -Oxyaldehydes: Step One in a Two-Step Synthesis of Carbohydrates» *Angewandte Chemie International Edition in English*. Vol. 43. n.º 16. pp. 2152–2154. DOI 10.1002/anie.200453716.
50. ↑ *Diastereoselective Magnesium Halide-Catalyzed anti-Aldol Reactions of Chiral N-Acyloxazolidinones* Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. J. Am. Chem. Soc.; (Communication); 2002; 124(3);

392–393. DOI 10.1021/ja0119548 10.1021/ja0119548 (<http://dx.doi.org/>) ; OL 2002, 4, 1127

51. ↑ Evans, D. A.; Tedrow, J. S.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. (2002). "Diastereoselective Magnesium Halide-Catalyzed anti-Aldol Reactions of Chiral N-Acyloxazolidinones". *J. Am. Chem. Soc.* 124 (3): 392–393. doi:10.1021/ja0119548
52. ↑ *Catalytic Enantioselective Thioester Aldol Reactions That Are Compatible with Protic Functional Groups* Magdziak, D.; Lalic, G.; Lee, H. M.; Fortner, K. C.; Aloise, A. D.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*; (Communication); **2005**; 127(20); 7284–7285. DOI 10.1021/ja051759j (<http://dx.doi.org/10.1021/ja051759j>)

Obtenido de "http://es.wikipedia.org/wiki/Reacci%C3%B3n_ald%C3%B3lica"

Categoría: Reacciones químicas orgánicas

- Esta página fue modificada por última vez el 16:13, 7 nov 2009.
- El texto está disponible bajo la Licencia Creative Commons Reconocimiento Compartir Igual 3.0; podrían ser aplicables cláusulas adicionales. Lee los términos de uso para más información.

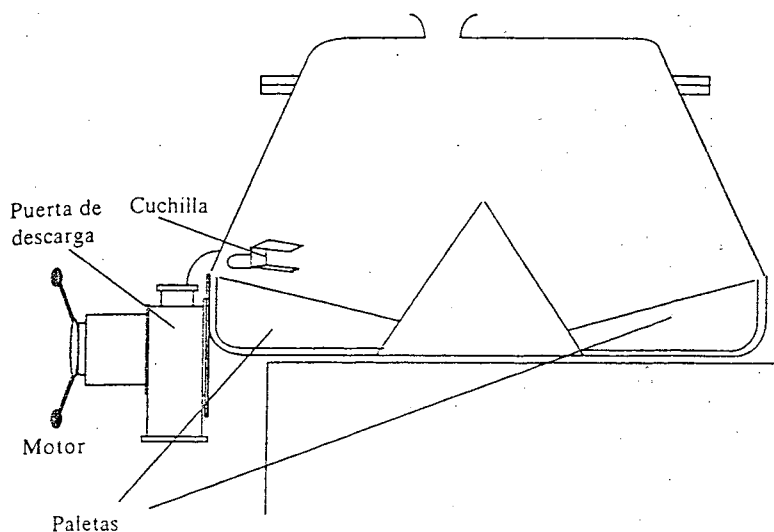


FIGURA 2.30. Esquema de un mezclador/granulador de alta velocidad.

Los componentes que van a formar parte del granulado se mezclan en una etapa inicial por acción del giro de las paletas y a continuación se añade el líquido de granulación, el cual se mezcla con el polvo ayudado también por este sistema de paletas giratorias. Cuando la masa está adecuadamente humectada se conecta el sistema giratorio de cuchillas cuyo objetivo es romper la pasta para producir el granulado.

La granulación por vía húmeda presenta algunas ventajas, entre las que destacan una mejora de las propiedades de flujo del polvo, una buena cohesión entre las partículas, la prevención de la formación de polvo y la homogeneidad de la mezcla de polvos.

Sin embargo, también plantea algunos inconvenientes derivados de las numerosas y largas operaciones que deben realizarse, el elevado consumo de energía y los altos requerimientos de mano de obra.

B) Pelletización

Para algunas aplicaciones puede ser deseable recurrir a la *pelletización*, procedimiento estrechamente relacionado con la granulación por vía húmeda, que puede definirse como un proceso de aglomeración que convierte los polvos finos o granulados de fármacos y excipientes voluminosos en unidades pequeñas, más densas, de forma más o menos esférica y de flujo libre, denominadas *pellets*.

La importancia de los *pellets* en el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas se ha incrementado significativamente durante las últimas décadas, especialmente en el campo de las formulaciones de liberación controlada.

Los procedimientos de la compactación, el recubrimiento y la granulación. Uno de los equipos más utilizados es el de Freund, que constituye un sistema de granulación por vía húmeda. El polvo mezclado se añade a la solución (figura 2.31). La velocidad, de forma que la masa se compacta en los bordes del rotor, mientras el líquido de recubrimiento y posterior redondeamiento de las partículas esféricas. Posteriormente, la entrada de aire caliente. Esta es la etapa de terminación del líquido de recubrimiento.

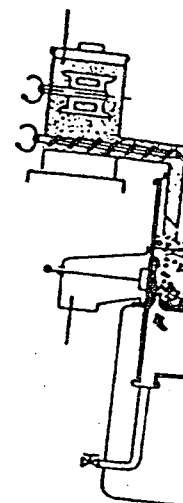


FIGURA 2.31. Esquema de un sistema de granulación por vía húmeda.

Otros sistemas empleados en la granulación por vía húmeda, un esquema de cuyo proceso se muestra en la figura 2.32, es la granulación por atomización.

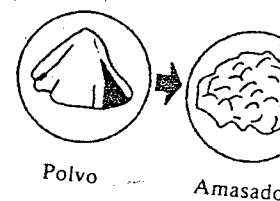


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de la granulación por atomización.

Los procedimientos más utilizados en la pelletización son la agitación rotativa, la compactación, el recubrimiento y la encapsulación.

Uno de los equipos más habituales para la obtención de *pellets* es el granulador de Freund, que constituye el prototipo de los granuladores rotatorios, y en el que el polvo mezclado se añade a un recipiente donde se humecta con el solvente de granulación (figura 2.31). La base del recipiente es un disco rotatorio que gira a alta velocidad, de forma que la fuerza centrífuga obliga a mantener la masa humectada en los bordes del rotor, mientras las paredes estáticas del recipiente provocan la rotura y posterior redondeamiento de la masa para formar *pellets* de forma más o menos esférica. Posteriormente, los *pellets* se secan, en el mismo recipiente, mediante la entrada de aire caliente. Esta técnica también permite recubrirlos mediante la atomización del líquido de recubrimiento sobre los *pellets* en movimiento.

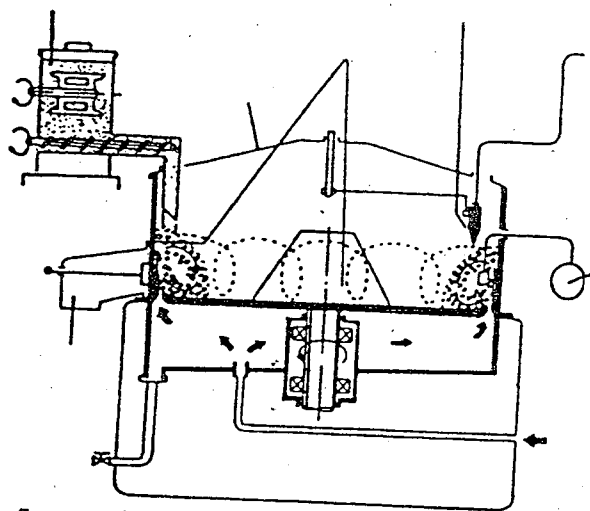


FIGURA 2.31. Esquema de un granulador de Freund utilizado para la pelletización.

Otros sistemas empleados en la pelletización incluyen la extrusión/esferonización, un esquema de cuyo proceso se recoge en la figura 2.32 y la desecación y congelación por atomización.

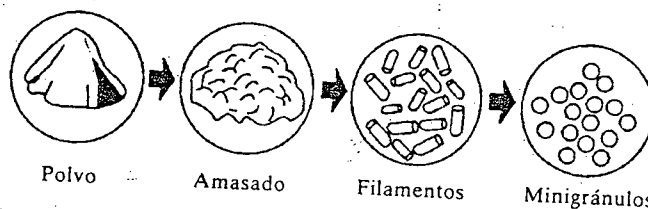


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de un proceso de extrusión/esferonización.

muchos gránulos y se generará, inadecuadamente, una cierta cantidad de finos. Por ello, en este segundo tipo de mezclado, interesa utilizar equipos sin agitadores interiores, del tipo de los mezcladores de doble cono en "V" o los rotocuboides (figs. 2.25 c y d).

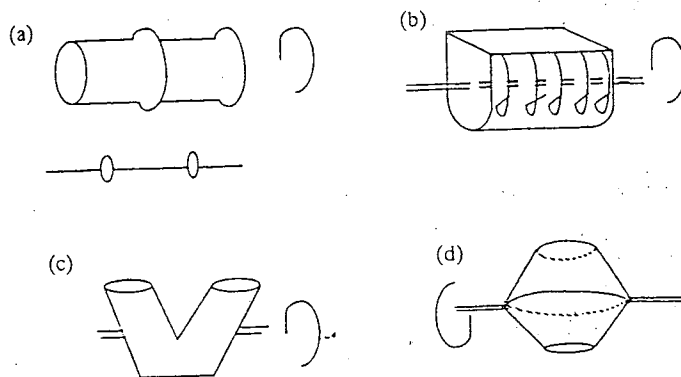


FIGURA 2.25. Esquemas de los mezcladores a) de cinta, b) doble sigma, c) doble cono en y d) rotocuboide.

La preparación del granulado, puede realizarse por vía seca o húmeda, se que se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de esta última es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más o menos esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

A) Granulación por vía húmeda

La figura 2.26 recoge un esquema de las diferentes etapas que deben realizarse para obtener un comprimido por granulación húmeda. Inicialmente, se llevan a cabo los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado con los excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, la obtención del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes fases:

- Humectación del polvo mezclado.
- Granulación del polvo humectado.
- Deseccación del granulado.
- Doble tamización.

La humectación del polvo
las, mediante la adición de
que sea posible la obtenci
tidad de disolvente que se
Un exceso de humedad da
da para formar los gránulo
rio, una humedad insuficie
proporción de polvo. Aun
leza de los componentes y
den establecer normas gene
dida entre 1/5 y 1/10 de la c
las propiedades de cohesión
se realizará utilizando exclu
solución del aglutinante en
una humectación homogéne
mización. Aunque el aumen
lugar fundamentalmente por
sobre ellas, a ello también pu
culas sólidas son solubles en
una disolución parcial que da
mente, durante el proceso de
ma puentes sólidos entre las i
nulado.

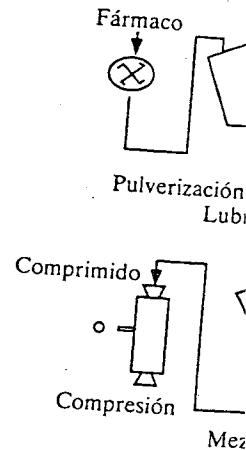


FIGURA 2.26. Etapas del proceso de com.

La humectación del polvo se lleva a cabo utilizando equipos de amasado como el recogido en la figura 2.27, donde se representa el esquema de un mezclador planetario utilizado en este proceso.

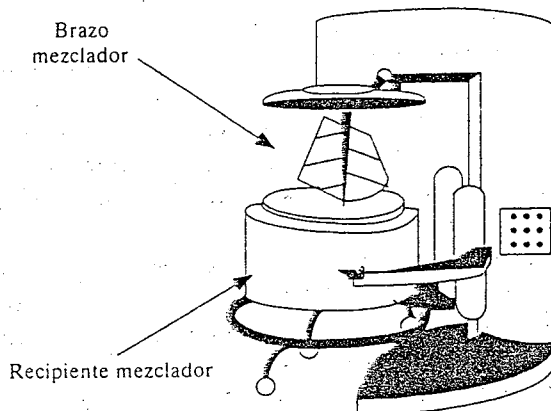


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación.

La *granulación* propiamente dicha consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada, tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños granos que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño del comprimido; se dispone de tablas que permiten la elección del tamiz más apropiado.

Es aconsejable que la malla del tamiz sea de acero inoxidable para evitar la liberación de iones metálicos que podrían alterar la formulación. Esta operación se realiza mediante distintos tipos de granuladores, los más utilizados de los cuales son los de tipo oscilante, que están constituidos por barras metálicas paralelas dotadas de un movimiento de vaivén que obliga a la masa humectada a pasar a través de un tamiz semicilíndrico (figura 2.28), dando lugar a gránulos de pequeño tamaño, porosos y de superficie relativamente lisa. Otro tipo de granuladores son los rotatorios, en los que la masa humectada es forzada a pasar a través de un tamiz ejerciendo presión mediante un rotor de paletas. El granulado obtenido suele ser más compacto y de mayor tamaño que el elaborado con los granuladores oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo con las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, presión ejercida, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

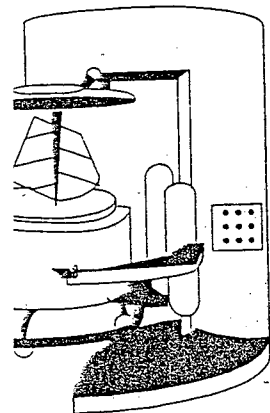
Una vez obtenido el granulado, se debe eliminar el exceso de humedad. Normalmente, se elimina el 2-3%, aunque dependerá, en consecuencia, de los componentes incluidos en la fórmula final del proceso de secado, es irremediablemente los componentes mayoritarios de la humedad y que, por tanto, requieren excipientes con baja humedad.

En general, se recomienda que, por calor, se realice lenta y gradualmente la formación de una costra, evitando que se sitúe en el interior del gránulo. Si se tienen azúcares o colorantes, este proceso debe ser, respectivamente, controlado.

Existen diferentes sistemas para el secado en estufas o armarios de desecación. Este procedimiento presenta algunas dificultades, como la migración de las partículas del granulado, debido a la humedad superficial, y la frecuencia con la que se produce la formación de puentes.

116

o utilizando equipos de amasado. Presenta el esquema de un mezclador.



ario empleado en el proceso de humectación.

insiste en someter la masa humectada a través de una superficie perforada, para obtener unos pequeños granos del tamaño del gránulo y, en consecuencia, están condicionados por el tamaño. Permiten la elección del tamiz más adecuado.

z sea de acero inoxidable para evitar la formulación. Esta operación se realiza en granuladores, los más utilizados de los cuales están constituidos por barras metálicas que obliga a la masa humectada a pasar a través de una malla (ver figura 2.28), dando lugar a gránulos duros y relativamente lisa. Otro tipo de granulador es el que utiliza un rotor de paletas. El granulado obtenido con este tipo de granulador tiene un tamaño que el elaborado con las barras metálicas. El tamaño del granulado varía de acuerdo con la velocidad de rotación, la apertura de malla del tamiz, presión, etc.

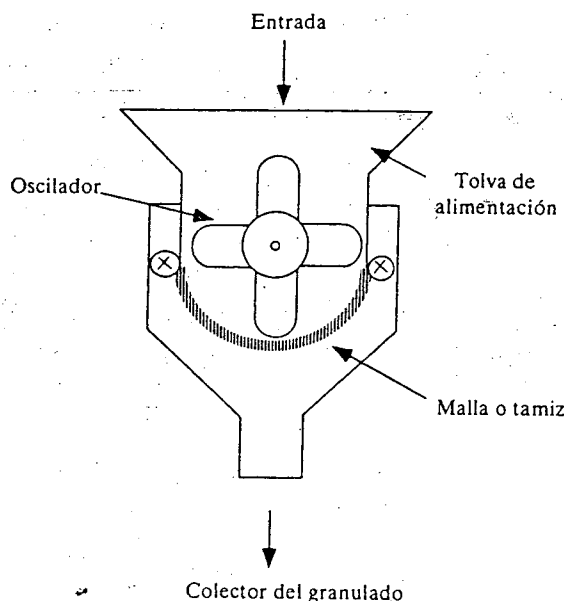


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su *dsecación* con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una desecación profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio.

En general, se recomienda que el proceso de secado, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la evaporación del disolvente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que contengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el moteado, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para llevar a cabo la desecación del granulado. El secado en estufas o armarios de desecación se utiliza con frecuencia, aunque este procedimiento presenta algunas desventajas importantes, como son la larga duración del proceso, la migración del material disuelto hacia la superficie del lecho de partículas del granulado, debido a que el solvente se elimina sólo de la parte más superficial, y la frecuencia con la que se agregan las partículas del granulado como consecuencia de la formación de puentes sólidos entre sus puntos de contacto.

Un método alternativo para secar el granulado es la utilización de equipos de lecho fluido, los cuales son mucho más rápidos y consiguen mantener separadas las partículas del granulado durante el proceso de secado, reduciéndose los problemas de aglomeración y de migración intergranular del soluto. Otros sistemas de desecación utilizan como las radiaciones infrarrojas, la radiofrecuencia, el vacío y las microondas.

Una vez realizada la desecación del granulado, éste se somete a una *doble tamización* para obtener la fracción granulométrica más adecuada, de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido. A veces se requiere una etapa previa de *cominución* para obtener un tamaño menor de la partícula del granulado o bien para conseguir la desagregación de los granulados adheridos. La operación se realiza con un sistema de tamices de abertura de malla igual o, más frecuentemente, menor al empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el polvo que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más habitual para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz o cámara de compresión y reducir al mínimo la inclusión de aire.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes tales como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, procediéndose a continuación, a su compresión.

Los métodos convencionales de granulación presentan el inconveniente de ser lentos e incluir varias etapas independientes para su realización. Por ello, se han desarrollado métodos alternativos de granulación húmeda capaces de realizar el granulado en una única etapa.

Uno de los métodos desarrollados es la *granulación por atomización* (Spray Drier), en la que los componentes de la fórmula (diluyentes, aglutinantes, disgregantes...) se suspenden en un vehículo adecuado a su naturaleza. Los sólidos constituyen de un 50 a un 60% de la suspensión y se mantienen en constante agitación para asegurar una distribución homogénea. La suspensión se bombea mediante un sistema de atomización a una cámara donde circula una corriente de aire caliente. El calor elimina el disolvente y los sólidos caen al fondo de la cámara en forma de un granulado seco y esférico, cuyo diámetro (10-250 μm) dependerá del flujo y de la velocidad de atomización. La principal ventaja del proceso es la corta duración del secado y, en consecuencia, la mínima exposición del producto a la acción del calor, lo que hace el método adecuado para productos sensibles a este factor. Con este sistema se obtienen granulados porosos de forma esférica que tienen muy buenas propiedades de flujo. Una de sus principales aplicaciones es la elaboración de los denominados "excipientes universales", útiles tras la incorporación del principio activo, y los lubricantes para la compresión directa. No obstante, si el fármaco es estable a la temperatura y en los solventes utilizados, puede obtenerse un granulado incorporando directamente en estos excipientes el principio activo.

La *técnica del lecho fluido*, descrita por Wuster, para el mezclado, la desecación y el recubrimiento de comprimidos, tiene aplicación también en la granulación

húmeda en una sola etapa. El polvo fino, se suspende en una columna cónica, produciéndose una cohesión adhesiva en la misma columna mientras se evaporan los líquidos. Se agregan los sólidos en polvo con el resto de los componentes del granulado obtenido incluyendo el aglutinante utilizado, el líquido que fluidifica el lecho de partículas de granulación. La figura 2.29 ilustra la obtención de granulados.

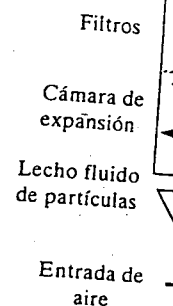


FIGURA 2.29

Este método dinámico, a pesar de ser más costoso que los métodos tradicionales, especialmente en cuanto a la temperatura utilizada, produce un producto más uniforme debido al constante movimiento abrasivo y al continuo contacto entre las partículas. En algunos casos puede afectar a su estabilidad, lo que puede ser evitado utilizando algún tipo de estabilizante. Se han diseñado otros tipos de lechos fluidos, de los que hay numerosos modelos de alta velocidad (Diosna, Fielder). Estos lechos fluidos están constituidos por un recipiente con unas alas adosadas que se mueven girando, las alas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

Wu para el mezclado, la desecación y aplicación también en la granulación

Se han diseñado otros tipos de granuladores progresivos, como son los de paleta, de los que hay numerosos modelos. Por ejemplo, los granuladores/mezcladores de alta velocidad (Diosna, Fielder), inicialmente diseñados sólo como mezcladores, están constituidos por un recipiente que contiene un eje central con tres paletas adosadas que se mueven girando en el plano horizontal y un sistema de cuchillas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

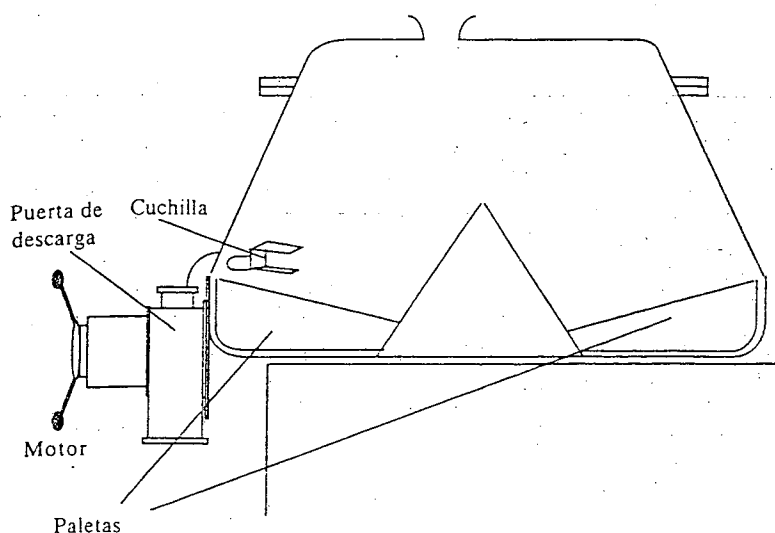


FIGURA 2.30. Esquema de un mezclador/granulador de alta velocidad.

Los componentes que van a formar parte del granulado se mezclan en una etapa inicial por acción del giro de las paletas y a continuación se añade el líquido de granulación, el cual se mezcla con el polvo ayudado también por este sistema de paletas giratorias. Cuando la masa está adecuadamente humectada se conecta el sistema granulatorio de cuchillas cuyo objetivo es romper la pasta para producir el granulado.

La granulación por vía húmeda presenta algunas ventajas, entre las que destacan una mejora de las propiedades de flujo del polvo, una buena cohesión entre las partículas, la prevención de la formación de polvo y la homogeneidad de la mezcla de polvos.

Sin embargo, también plantea algunos inconvenientes derivados de las numerosas y largas operaciones que deben realizarse, el elevado consumo de energía y los altos requerimientos de mano de obra.

B) Pelletización

Para algunas aplicaciones puede ser deseable recurrir a la *pelletización*, procedimiento estrechamente relacionado con la granulación por vía húmeda, que puede definirse como un proceso de aglomeración que convierte los polvos finos o granulados de fármacos y excipientes voluminosos en unidades pequeñas, más densas, de forma más o menos esférica y de flujo libre, denominadas *pellets*.

La importancia de los *pellets* en el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas se ha incrementado significativamente durante las últimas décadas, especialmente en el campo de las formulaciones de liberación controlada.

Los procedimientos de la compactación, el recubrimiento y la granulación. Uno de los equipos más utilizados es el de Freund, que constituye un sistema de granulación por vía húmeda (figura 2.31). La velocidad de giro del rotor, de forma que la masa en los bordes del rotor, mientras gira y posterior redondeamiento, adquiere una forma esférica. Posteriormente, la entrada de aire caliente. Es la atomización del líquido de recubrimiento.

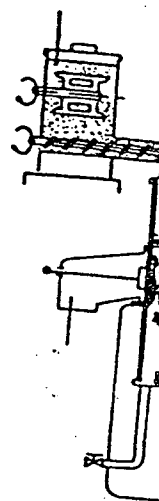


FIGURA 2.31. Esquema de un sistema de granulación por vía húmeda.

Otros sistemas empleados en la granulación por vía húmeda, un esquema de cuyo proceso es la granulación por atomización.

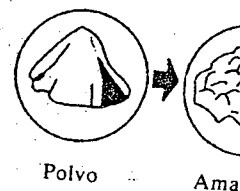


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de la pelletización.

Los procedimientos más utilizados en la pelletización son la agitación rotatoria, la compactación, el recubrimiento y la encapsulación.

Uno de los equipos más habituales para la obtención de *pellets* es el granulador de Freund, que constituye el prototipo de los granuladores rotatorios, y en el que el polvo mezclado se añade a un recipiente donde se humecta con el solvente de granulación (figura 2.31). La base del recipiente es un disco rotatorio que gira a alta velocidad, de forma que la fuerza centrífuga obliga a mantener la masa humectada en los bordes del rotor, mientras las paredes estáticas del recipiente provocan la rotura y posterior redondeamiento de la masa para formar *pellets* de forma más o menos esférica. Posteriormente, los *pellets* se secan, en el mismo recipiente, mediante la entrada de aire caliente. Esta técnica también permite recubrirlos mediante la atomización del líquido de recubrimiento sobre los *pellets* en movimiento.

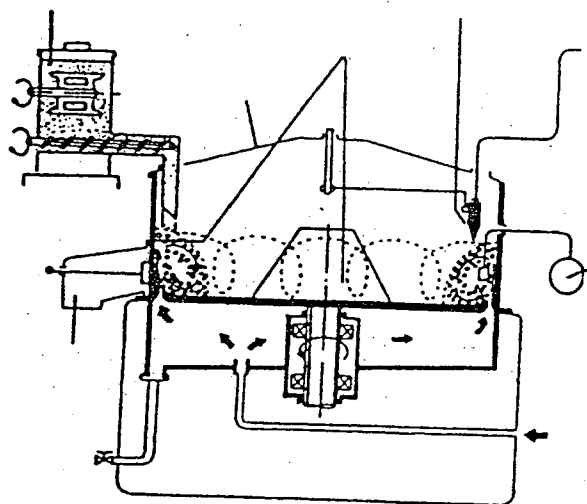


FIGURA 2.31. Esquema de un granulador de Freund utilizado para la pelletización.

Otros sistemas empleados en la pelletización incluyen la extrusión/esferonización, un esquema de cuyo proceso se recoge en la figura 2.32 y la desecación y congelación por atomización.

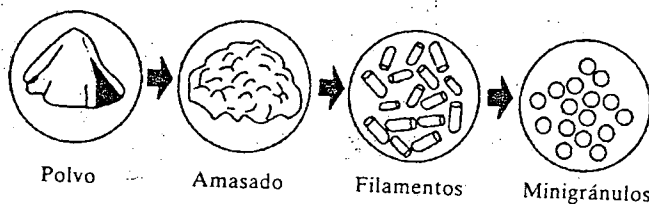


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de un proceso de extrusión/esferonización.

lor/granulador de alta velocidad.

te del granulado se mezclan en una etapa
continuación se añade el líquido de granu-
lador también por este sistema de pale-
te h... ctada se conecta el sistema granu-
a pasta para producir el granulado.
ta algunas ventajas, entre las que des-
del polvo, una buena cohesión entre
de polvo y la homogeneidad de la masa.

s inconvenientes derivados de las num-
lizarse, el elevado consumo de energía.

eseable recurrir a la *pelletización*, pro-
la granulación por vía húmeda, que pro-
ción que convierte los polvos finos o granu-
nosos en unidades pequeñas, más densas
libre denominadas *pellets*.
eño desarrollo de formas farmacéuticas
urante las últimas décadas, especialmen-
beración controlada.

C) Granulación por vía seca

Cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad, no soportan temperaturas altas durante el secado o son excesivamente solubles en los líquidos de humectación utilizados, y si, además, poseen suficientes propiedades cohesivas, se recurre a la vía seca para formar el granulado. Este método, conocido también con el nombre de "granulación por doble compresión", no es muy utilizado y comprende dos etapas: la compresión y el triturado-tamizado. Un esquema de este procedimiento se recoge en la figura 2.33.

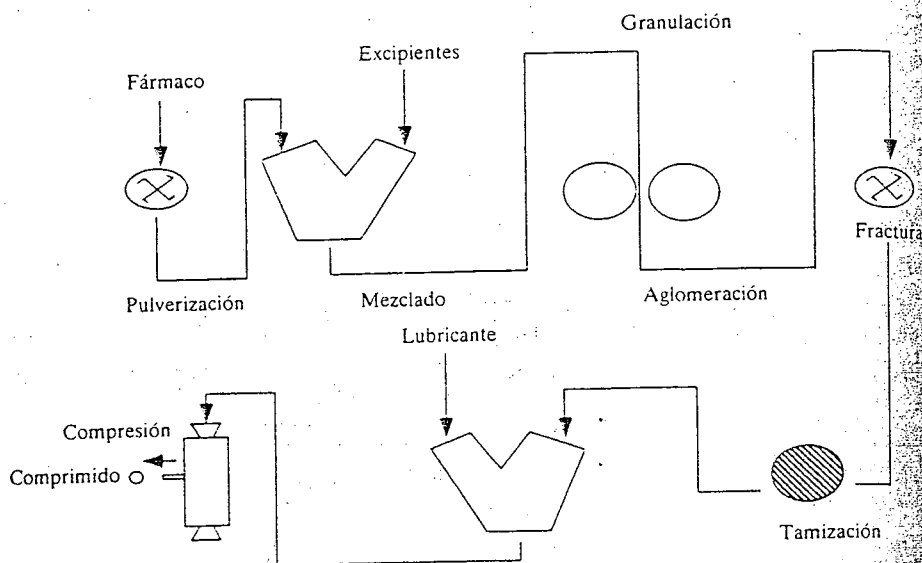


FIGURA 2.33. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación por vía seca).

Las dos técnicas, más importantes para realizar este tipo de granulación son el briqueteado, o *slugging*, y la compactación por rodillos. En el briqueteado se compacta directamente el polvo constituido por la mezcla del componente activo con el diluyente (si lo requiere) y parte del lubricante, de los cuales al menos uno de ellos tendrá propiedades cohesivas. Si no es así, puede adicionarse un aglutinante seco, del tipo de la polivinilpirrolidona. La obtención de las briquetas se realiza en máquinas de comprimir excéntricas, que permiten alcanzar presiones elevadas (Tm/cm^2), equipadas con un juego de matrices de gran diámetro (2,2-2,5 cm) y zonas planas. El material en polvo contiene una gran cantidad de aire, expulsado

en el proceso de compresión. Las características de los granulos serán las características de la matriz, que se fracturan en un molino de bolas y se someten a una doble tamización. El rendimiento de la operación es alto. En esta técnica, el material se compacta en un tornillo sin fin, a pasar entre un rodillo y un rodillo, sometiendo al producto a gran presión. La eliminación del aire interpuesto, la gran dureza que se fractura por el tamizado, da lugar a un granulado uniforme y de gran dureza, destacando por sus características disponibles, destaca por su utilidad, lo cual se recoge en la figura 2.34.

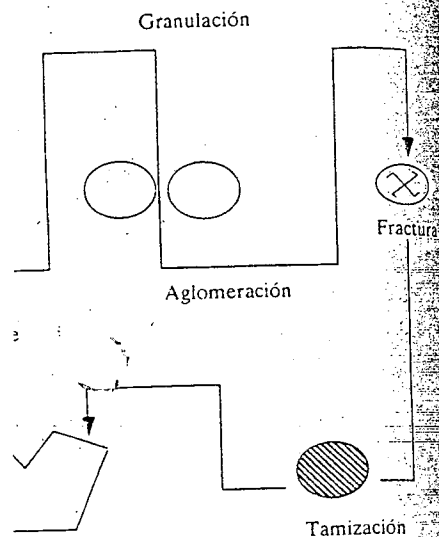
FIGURA 2.34. Esquema de la granulación por vía húmeda.

A pesar de las ventajas derivadas de la granulación por vía húmeda, la posterior desecación de una gran cantidad de polvo y finos que da lugar a presiones excesivas requeridas para la compactación, prolongan el tiempo de disolución.

D) Mecanismos de unión entre partículas

Durante los procesos de granulación, la unión entre las partículas del polvo lo suficiente para formar un granulado estable.

son sensibles a la humedad, no son excesivamente solubles en los líquidos, poseen suficientes propiedades cohesivas para el granulado. Este método, conocido como "doble compresión", no es muy utilizado y el triturado-tamizado. Un esquema de este proceso se muestra en la figura 2.33.



a partir de un granulado (granulación por vía seca).

Para realizar este tipo de granulación se utilizan rodillos. En el briqueteado se utiliza la mezcla del componente activo con un aglutinante, de los cuales al menos uno debe ser capaz de alcanzar presiones elevadas (hasta 2,2-2,5 cm) y expulsar una gran cantidad de aire, expulsado

en el proceso de compresión. Cuanto más tiempo se deja que este aire escape, mejores serán las características de la briqueta, o *slug*. Posteriormente, las briquetas se fracturan en un molino de conminución para obtener el granulado, el cual debe someterse a una doble tamización para conseguir una uniformidad de tamaño.

El rendimiento de la operación se incrementa cuando se usa el método de compactación. En esta técnica, el polvo que se ha de densificar es forzado, mediante un tornillo sin fin, a pasar entre unos rodillos de acero que giran en sentido inverso sometiendo al producto a gran presión, lo que promueve la compactación y facilita la eliminación del aire interpuesto. De esta forma se obtiene una placa comprimida de gran dureza que se fractura posteriormente, mediante un molino triturador que dará lugar a un granulado uniforme de pequeño tamaño. Entre los molinos compactadores disponibles, destaca por su utilidad y rendimiento el Chilsonator, un esquema del cual se recoge en la figura 2.34.

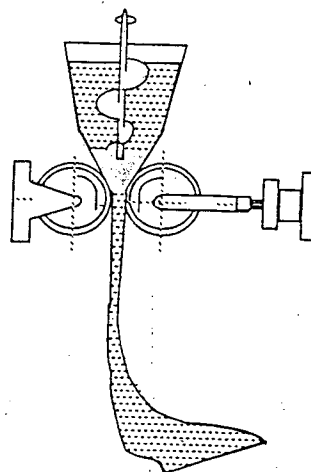


FIGURA 2.34. Esquema de un compactador Chilsonator.

A pesar de las ventajas derivadas de la simplicidad del proceso, que evita la humectación y la posterior desecación, en la granulación por vía seca se produce gran cantidad de polvo y finos que deben ser reciclados. Por otra parte, a veces, las presiones excesivas requeridas para conseguir la cohesión de ciertos materiales prolongan el tiempo de disolución.

D) Mecanismos de unión entre partículas para formar gránulos o pellets

Durante los procesos de granulación o pelletización deben formarse uniones entre las partículas del polvo lo suficientemente fuertes como para evitar su rup-

tituyen la base de los
tes o por los materi

- **Puentes sólidos.** P endurecimiento o c ción de sustancias c nismo es el más fre de humectación, ya tes líquidos mencio taliza formando pue solvente usado para nentes de la formul cristalización, contri plo ilustrativo de est rior humectación de

El tamaño de los
ciado por la veloci-
tante procurar que e-
nulación y luego reci-
mayor que el que pres-
mulación, se puede m-

- *Fuerzas atractivas entre partículas sólidos formados por l contribuyen de forma fuerzas de Van der Wa tes que las primeras y nidos por vía seca. La distancia entre superfici te la compactación o pr*

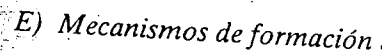


FIGURA 2.35. Distribución de las películas móviles de agua entre las partículas.

Estos puntos de unión húmedos son estructuras temporales en el mulado húmedo, ya que éste será posteriormente secado. Sin embargo,

La formación y crecimiento de las formas, dependiendo del tipo de crecimiento. Los principales mecanismos de crecimiento son: la coalescencia, el recubrimiento y la agregación.

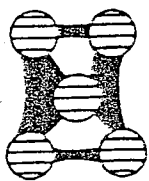
La *nucleación* se produce con las partículas, debido a la formación de un núcleo aire-líquido-sólido.

La *coalescencia* es un mecar partículas de mayor tamaño, con Para ello, se precisa un ligero ex

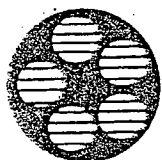
raciones y manipulaciones a las que
o los *pellets* formados. A continuac
tes responsables de la unión entre

acción de películas líquidas inmóvil
orma una fina capa inmóvil que dis
as y aumenta el área de contacto en
de unión interparticulares, tales co
orcionales al diámetro de la particu
adrado de la distancia de separación
uerzas tiene especial importancia en
ya que, al someter la masa a presión
pas de adsorción, con lo que disminu
ta su contribución a la cohesión final

ar por acción de películas líquidas m
ización por vía húmeda se adiciona
orma también películas móviles que
muestra las diferentes formas de dis
s, propuestas por Conway-Jones (195



Funicular



Goticular

las móviles de agua entre las partículas.

os son estructuras temporales en el
osteriormente secado. Sin embargo,

tituyen la base de los puentes sólidos formados por los aglutinantes presen
tes o por los materiales que se disuelven en el líquido de granulación.

— **Puentes sólidos.** Pueden formarse por fusión parcial de algún componente
endurecimiento o consolidación de los aglutinantes o bien por la cristaliza
ción de sustancias disueltas en el líquido de granulación. El segundo mec
nismo es el más frecuente cuando se incluye un aglutinante en el solvente
de humectación, ya que al proceder al secado, y una vez formados los pue
tes líquidos mencionados anteriormente, el aglutinante se endurece o cris
taliza formando puentes sólidos que unen las partículas. Por otra parte, el
solvente usado para granular puede disolver parcialmente algunos compo
nentes de la formulación, que, cuando se procede al secado, da lugar a su
cristalización, contribuyendo también a la unión entre partículas. Un ejem
plo ilustrativo de esta situación es la adición de sacarosa en seco y la poste
rior humectación de la mezcla con agua.

El tamaño de los cristales que forman los puentes sólidos está influen
ciado por la velocidad de secado del granulado. En este sentido, es impor
tante procurar que el principio activo no se disuelva en el líquido de gra
nulación y luego recristalice, pues, si el tamaño de los cristales formados es
mayor que el que presentaba el fármaco en su incorporación inicial a la for
mulación, se puede modificar su velocidad de disolución.

— **Fuerzas atractivas entre partículas sólidas.** Existen dos tipos de fuerzas atrac
tivas entre partículas que pueden actuar en ausencia de puentes líquidos y
sólidos formados por los aglutinantes: las fuerzas electrostáticas, las cuales
contribuyen de forma importante en la integridad del granulado final, y las
fuerzas de Van der Waals, que son aproximadamente cuatro veces más fuer
tes que las primeras y responsables de la cohesión en los granulados obteni
dos por vía seca. La magnitud de estas fuerzas se incrementa cuando la
distancia entre superficies adyacentes disminuye, lo cual se consigue median
te la compactación o presión aplicada en este tipo de granulación.

E) Mecanismos de formación de granulados y pellets

La formación y crecimiento de gránulos y *pellets* puede ocurrir de diferentes
formas, dependiendo del tipo de equipo utilizado y el procedimiento selecciona
do. Los principales mecanismos propuestos para su formación son la nucleación,
la coalescencia, el recubrimiento y la transferencia por abrasión.

La **nucleación** se produce como consecuencia del contacto o adhesión entre
partículas, debido a la formación de puentes líquidos, lo cual lleva a formar un
núcleo aire-líquido-sólido.

La **coalescencia** es un mecanismo de crecimiento de los núcleos para formar
partículas de mayor tamaño, consecuencia de la colisión aleatoria de los mismos.
Para ello, se precisa un ligero exceso de humedad superficial.

El *recubrimiento* se consigue mediante la adición sucesiva de material seco o húmedo sobre los núcleos ya formados. En general, la velocidad de crecimiento es lenta.

El aumento del tamaño del granulado o de los *pellets* mediante *transferencia por abrasión* consiste en el intercambio de material de unas partículas a otras, al azar, sin ninguna preferencia. La figura 2.36 representa, de forma esquemática, los diferentes mecanismos de formación y crecimiento de partículas de granulado y *pellets*.

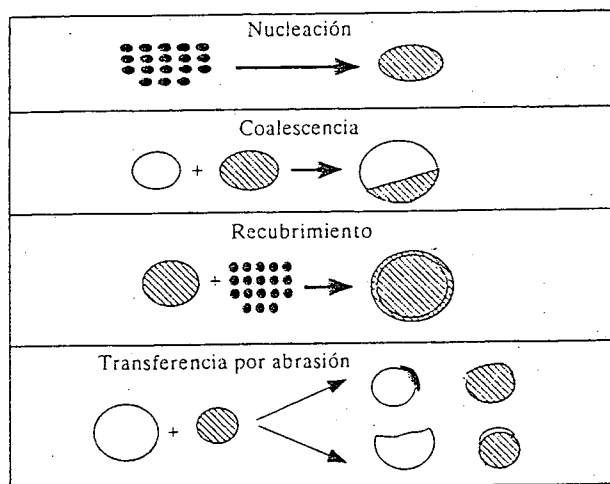


FIGURA 2.36. Mecanismos de formación y crecimiento del granulado y los *pellets*.

F) Control de granulados y *pellets*

El granulado y los *pellets*, como caso particular de aquél, deben ser sometidos a una serie de ensayos cuya finalidad es comprobar que reúnen las características adecuadas para su posterior compresión. Entre las propiedades que deben controlarse, además de la uniformidad en el contenido en principio activo, cabe destacar la forma y el tamaño, la densidad, la porosidad, la dureza y friabilidad, la capacidad de flujo, el contenido en humedad y la capacidad de compresión.

El *tamaño* de las partículas del granulado y su distribución pueden determinarse por diferentes métodos, el más utilizado de los cuales es la tamización con equipos de tamices vibratorios o en los que el granulado es impulsado por la fuerza del aire. Debe prestarse atención a las condiciones de la tamización, ya que pueden requerirse condiciones especiales para algunos productos debido a su friabilidad, electricidad estática, etc.

El tamaño de las partículas del granulado debe ser homogéneo, de manera que su dispersión sea lo más pequeña posible y esté comprendida en unos márgenes relativamente estrechos. La proporción de finos, que generalmente están consti-

tuidos por partículas de tamaño a su influencia negativa sobre la compresión interesa que un llenado más homogéneo de partículas suele presentar una dispersión de otro tipo de funciones de

La *forma* es otra característica especial cuando van a destinarse a diferentes propiedades del granulado que las partículas tengan una forma redondeada o alargada, que pueden proporcionar ópticos adecuados.

La *densidad aparente* de un granulado es una cantidad determinada del material. El volumen del granulado viene determinado por su tamaño, forma y textura de las partículas, la presencia de cargas electrostáticas. Corrosión durante su procesamiento y almacenamiento; por ello, debe realizarse volúmenes del granulado aireado importantes en el volumen, lo que requiere seleccionar la capacidad de la maquinaria.

La figura 2.37 muestra un dispositivo de asentamiento, que se utiliza para determinar el volumen del granulado cuando disminuye. Para ello, se somete el granulado a vibración mecánica por medio de un motor eléctrico para conseguir que el volumen se mantenga constante desde un valor inicial hasta un valor final (Df: densidad

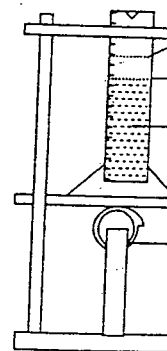


FIGURA 2.37. Esquema de un dispositivo de asentamiento.

F) *Comprimidos de implantación*

Los comprimidos de implantación están diseñados para ser depositados en la piel. Su objetivo es conseguir una acción prolongada (la duración del efecto puede ir desde un mes y un año); deben, pues, presentar bajas velocidades de disolución y disolución en los fluidos tisulares. Ello se consigue utilizando una elevación de presión de compresión o recurriendo a la fusión conjunta del principio activo con ciertos coadyuvantes grasos (grasas hidrogenadas o polietilénóxido 6000). En general, si es posible, se prefiere su fabricación sin la adición de excipientes; en el caso de ser precisos, éstos deben ser totalmente solubles. Otros requisitos de los comprimidos de implantación son un reducido tamaño (2-3 mm de diámetro), la fabricación en condiciones de asepsia y el envasado en recipientes estériles. La administración de este tipo de comprimidos debe realizarse mediante técnicas quirúrgicas o utilizando inyectores especiales (inyector de Kern). Su utilización en el hombre ha caído en desuso; han sido sustituidos por otras formas de dosificación, como los tubos de silicona de difusión controlada. No obstante, aunque su empleo está actualmente restringido a la administración de hormonas estimulantes del crecimiento animal, un ejemplo característico del uso de este tipo de comprimidos en humanos lo constituye el disulfiram (Esperal R®, 100 mg), utilizado en el tratamiento crónico del alcoholismo.

G) *Comprimidos de liberación controlada*

Los comprimidos se pueden formular para liberar el principio activo de manera que se alcancen en el organismo concentraciones mantenidas, durante períodos prolongados de tiempo. Existen diversos tipos entre los que se incluyen los comprimidos de liberación retardada, en los que el principio activo no se libera hasta un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los de acción repetida, que liberan periódicamente una dosis controlada del fármaco en los líquidos gastrointestinales; y los de liberación sostenida, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco. Estos comprimidos pueden obtenerse por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilaginoso que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo. Otra forma de controlar la liberación consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas especiales que permiten la cesión del fármaco por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos requieren la realización de ensayos de disolución adecuadamente adaptados que permitan demostrar si la liberación del principio activo se realiza de acuerdo con la cinética prevista en su diseño. Este tipo de fármacos, dado su creciente uso, será revisado en detalle en otro capítulo.

2.2.12. *Comprimidos recubiertos*

Aunque el recubrimiento de comprimidos se remonta a Egipto, una de las primeras referencias en la literatura islámica y se debe, probablemente, el recubrimiento data de la época de los "grageas". En Francia, en el siglo XVIII, se comenzó a utilizar el sabor de algunos medicamentos y pastillas con metales (oro y plata) para "píldora". Los recubrimientos azules se comenzaron a utilizar en Francia a mediados del siglo XIX; la técnica. Sin embargo, los recubrimientos actuales (y por compresión son los más utilizados en la década de los años 50 del presente siglo). El recubrimiento de comprimidos aumenta el costo del producto; así como también está justificada por la consecución de los siguientes objetivos:

- Enmascarar el color, sabor y olor.
- Facilitar la administración al paciente.
- Proporcionar una protección mecánica frente a agentes externos.
- Evitar incompatibilidades, interacciones con principios activos no compatibles.
- Conseguir una liberación controlada, retardada, que sólo permita la liberación de los principios especiales que regulen la velocidad de liberación.

Los comprimidos recubiertos, por ser fraccionados, triturados o machacados, pierden la integridad del fármaco, su grado de absorción y su actividad.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos son:

- Recubrimiento con azúcar o goma.
- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento por compresión.

De ellos, el menos empleado es el de recubrimiento por compresión; ha sido el más empleado; sin embargo, el recubrimiento pelicular. De hecho, el recubrimiento se ha desarrollado para este tipo de fármacos simple y menos costoso.

2.2.12. Comprimidos recubiertos

no están diseñados para ser depositados en la cavidad bucal (la duración del efecto es prolongada). En la actualidad, se presentan bajas velocidades de disolución. Ello se consigue utilizando una película que impide la fusión conjunta del principio activo y el excipiente (por ejemplo, polietilenglicol 6000). En la actualidad, se utilizan sin la adición de excipientes; en la actualidad, se utilizan solublemente solubles. Otros requisitos de los comprimidos son: tamaño (2-3 mm de diámetro); envasado en recipientes estériles. La liberación debe realizarse mediante técnicas químicas (por ejemplo, vector de Kern). Su utilización en el hombre es por otras formas de dosificación, como la. No obstante, aunque su empleo está en aumento, la liberación de hormonas estimulantes del crecimiento humano (Esperal R®, 100 mg), utilizado en el tratamiento de la osteoporosis.

Aunque el recubrimiento de formas sólidas ya era practicado en el antiguo Egipto, una de las primeras referencias escritas a las formas recubiertas aparece en la literatura islámica y se debe a Rhazes (850-923). Tal como se conoce actualmente, el recubrimiento data de fines del siglo XIV, época en la que ya se elaboraban "grageas". En Francia, en el siglo XVII, este método se utilizaba para enmascarar el sabor de algunos medicamentos; con este fin, Derenou revestía las píldoras y pastillas con metales (oro y plata); de aquí proviene el dicho castellano "dorar la píldora". Los recubrimientos azucarados se desarrollaron considerablemente en Francia a mediados del siglo XIX; en 1837 y 1840 se registraron dos patentes de esta técnica. Sin embargo, los recubrimientos pelicular (el método más empleado en la actualidad) y por compresión son tecnologías relativamente nuevas, introducidas en la década de los años 50 del presente siglo.

El recubrimiento de comprimidos, paso adicional en el proceso de fabricación, aumenta el costo del producto; así, la decisión de recubrir un comprimido debe estar justificada por la consecución de uno o más de los siguientes objetivos:

- Enmascarar el color, sabor u olor desagradables.
- Facilitar la administración al presentar una superficie más suave y deslizante.
- Proporcionar una protección física y química de los componentes de la formulación frente a agentes externos (humedad, oxígeno, luz...).
- Evitar incompatibilidades, incorporando por separado (cubierta y núcleo) principios activos no compatibles entre sí.
- Conseguir una liberación controlada del fármaco mediante cubiertas gastroresistentes, que sólo permitan la liberación a nivel intestinal o cubiertas especiales que regulen la velocidad de cesión.

plada

Para liberar el principio activo de las formas sólidas, se mantienen concentraciones mantenidas, durante periodos de tiempo. Entre los tipos de liberación que se incluyen los tipos de liberación que el principio activo no se libera hasta que existan ciertas condiciones, o hasta que existan ciertas condiciones de liberación periódicamente una dosis controlada, y los de liberación sostenida. La liberación de fármaco. Estos comprimidos pueden ser de los más simples es la incorporación de un principio activo en una matriz polimérica que forme una barrera que impida la liberación del principio activo o que se erosione lentamente. Otra forma de controlar la liberación de los comprimidos con cubiertas especiales, por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos de liberación sostenida se adaptan a la liberación de principio activo se realiza de acuerdo con el tipo de fármaco, dado su crecimiento en el capítulo.

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben ser triturados, machacados, ya que puede comprometerse la estabilidad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:

- Recubrimiento con azúcar o grageado.
- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento por compresión.

De ellos, el menos empleado es el último. El grageado, por razones históricas, ha sido el más empleado; sin embargo, en la actualidad, está siendo sustituido por el recubrimiento pelicular. De hecho, la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se ha desarrollado para este tipo de cobertura que, además, es el más simple y menos costoso.

A) *Recubrimiento por azúcar o grageado*

Consiste en la aplicación sucesiva de varias capas de jarabe, utilizando para ello los clásicos bombos de gragear o pailas. Con este método, la cubierta puede incrementar el peso del comprimido núcleo entre un 30 y un 100%.

En este tipo de recubrimiento, la forma y tamaño del núcleo que se va a recubrir resultan esenciales; los más adecuados son los núcleos biconvexos, con bordes poco pronunciados, que puedan rodar fácilmente sin adherirse entre sí. Su resistencia mecánica (dureza y friabilidad) debe ser superior a la de los comprimidos convencionales y es aconsejable la adición de cantidades suplementarias de disgregantes para no incrementar el tiempo de disgregación. Por otra parte, con objeto de garantizar la firmeza y duración de las cubiertas, el núcleo debe presentarse bajo contenido en humedad.

El proceso de recubrimiento con azúcar consta de varias etapas, cuya duración oscila desde varias horas a varios días:

- *Barnizado*. Consiste en la formación de una película de aislamiento impermeable que debe proteger al núcleo de la acción del agua que se incorpora como componente de las capas sucesivas de jarabe, así como de la abrasión que sufre durante todo el proceso. Para ello, se utilizan polímeros insolubles en agua, con capacidad filmógena, disueltos en solventes orgánicos (alcohol etílico, metílico o isopropílico, acetona, acetato de etilo, cloruro de etilo, etc.). Los agentes impermeabilizantes más empleados son el acetato de celulosa, la goma laca (*shellac*), los polimetacrilatos, el acetato de polivinilo, la zeína, los polietilenglicoles de alto peso molecular, etc. Estas soluciones van incorporadas pequeñas cantidades de plastificantes (aceite de ricino, esteres de alquilo, etc.) para mantener una elasticidad adecuada, dado que, durante la aplicación de las diferentes capas, los núcleos se verán sometidos a procesos de dilatación y contracción térmicas, y para conseguir una mayor impermeabilización. Debe evitarse la sobreaplicación de estos agentes pelicularizantes ya que pueden plantear problemas de disgregación del comprimido. El incremento de peso en el barnizado oscila entre el 1 y el 3%.

- *Engrosamiento*. Durante esta etapa se pretende redondear los bordes del comprimido a la forma definitiva. Para ello, se utiliza una solución concentrada de azúcar (jarabe), al que se adiciona sustancias con capacidad adherente y filmógena del tipo de la gelatina, la polivinilpirrolidona, la goma acacia, etc., en pequeña proporción (3-5%). En esta etapa se añaden, además, mediante espolvoreo, polvos diluyentes molidos, del tipo del talco, carbonato cálcico, el caolín..., cuyo objetivo es contribuir a engrosar la forma definitiva al comprimido y adsorber el exceso de humedad, evitando así que los comprimidos se adhieran en una masa.

El recubrimiento puede llevarse a cabo adicionando alternativamente el jarabe y los polvos o bien incorporando éstos en forma de suspensión

el jarabe; a continuación, el jarabe se utiliza, es decir, se consigue la forma deseada, se hace que la operación posterior obtiene es de, aproximadamente.

- *Alisado*. Una vez dotados de una superficie bastante rugosa. En esta etapa, mediante la adición de jarabe, los comprimidos deben ser

- *Coloreado de la cubierta*.

Los comprimidos de azúcar (grageas) son colorados utilizando pigmentos inorgánicos, como los óxidos de hierro, por su facilidad de reducir el tiempo de exposición en agua. Se aplican en suspensión, hasta conseguir el color deseado.

- *Abrillantado o pulido*. La finalidad es conseguir una buena apariencia; se realizan cubiertas de fieltro y se adhiere, habitualmente la de ceras, habitualmente la de ceras, en forma de copos o virutas con las grageas. El pulimento se consigue con barniz, por ejemplo de goma

El grageado de comprimidos se realiza en bombos de gragear o pailas, que son recipientes capaces de girar sobre su eje y en los que el núcleo más simple (figura 2.56) lleva incorporado el secado, controlado termostáticamente, el aire cargado de humedad. Su tamaño

Al girar, por la fuerza centrífuga, las partículas ascienden en el sentido del giro, hasta caer en cascada. Sobre esa masa móvil se vierte el jarabe, viéndose la masa manual o automática para asegurar una distribución uniforme.

Los equipos modernos incorporan automatismos que permiten programar variaciones en el volumen de jarabe, de modo que se adaptan con más facilidad a los equipos manuales. Además, suplen las pailas tradicionales, al llevarse a cabo el proceso en recipientes cerrados y no sólo en la superficie, y acortan significativamente todas las etapas del grageado, tiempos que en los sistemas tradicionales frente a las seis u ocho

as capas de jarabe, utilizando para ello este método, la cubierta puede incrementar un 30 y un 100%.

y tamaño del núcleo que se va a recubrir. En los núcleos biconvexos, con borde ligeramente sin adherirse entre sí. Su resistencia debe ser superior a la de los comprimidos de cantidades suplementarias de disgregación. Por otra parte, con objeto de cubrir las cubiertas, el núcleo debe presentar un

consta de varias etapas, cuya duración

1 de una película de aislamiento impermeable de la acción del agua que se incorporan las capas de jarabe, así como de la abrasión para ello, se utilizan polímeros insolubles disueltos en solventes orgánicos (alcohol, acetona, acetato de etilo, cloruro de etilo) antes de emplearse son el acetato de polivinilo, los polimetacrilatos, el acetato de polivinilo, peso molecular, etc. Estas soluciones tienen las propiedades de plastificantes (aceite de ricino) para dar una elasticidad adecuada, dado que los núcleos se verán sometidos a presiones mecánicas, y para conseguir una mayor impermeabilidad a la reaplicación de estos agentes pelicular. La disgregación del comprimido. El incremento entre el 1 y el 3%.

a se pretende redondear los bordes y darles una forma adecuada. Para ello, se utiliza una solución en la que se adiciona sustancias con capacidad de gelatina, la polivinilpirrolidona, la goma (3-5%). En esta etapa se añaden los diluyentes molidos, del tipo del talco, cuyo objetivo es contribuir a engrosar y adsorber el exceso de humedad, para dar una masa.

se a cabo adicionando alternativamente porando éstos en forma de suspensión

el jarabe; a continuación se procede al secado. Cualquiera que sea el procedimiento utilizado, estas operaciones se repiten sucesivamente hasta que se consiga la forma deseada. La cobertura suele incluir unas 30 capas, lo que hace que la operación pueda durar varios días y el aumento de peso que se obtiene es de, aproximadamente, un 25% sobre el inicial.

- **Alisado.** Una vez dotados de forma, los comprimidos presentarán una superficie bastante rugosa. En esta fase se consigue suavizar y alisar dicha superficie, mediante la adición en 5 a 10 aplicaciones sucesivas de jarabe diluido. Los comprimidos deben secarse con aire después de cada aplicación.
- **Coloreado de la cubierta.** La mayoría de los comprimidos recubiertos con azúcar (grageas) son coloreados. Los procedimientos más modernos de grageado utilizan pigmentos insolubles en agua, como lacas de aluminio u óxidos de hierro, por su fácil aplicación y rapidez en la consecución del color, reduciendo el tiempo de esta etapa, con respecto a los colorantes solubles en agua. Se aplican en suspensión con las últimas capas de jarabe, tres o cuatro, hasta conseguir el color adecuado.
- **Abrillantado o pulido.** La fase de pulido tiene como objetivo conseguir una buena apariencia; se realiza en una paila lustradora cuyas paredes están cubiertas de fieltro y se adiciona una solución en solventes orgánicos de ceras, habitualmente la de abeja y carnauba, en pequeñas proporciones o en forma de copos o virutas que se dejan girar durante cierto tiempo junto con las grageas. El pulimentado puede sustituirse por la aplicación de un barniz, por ejemplo de goma laca.

El grageado de comprimidos se realiza, tradicionalmente, en los denominados bombos de gragear o pailas, que son recipientes en forma de elipsoide de revolución capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos. El modelo más simple (figura 2.56) lleva incorporado un sistema de inyección de aire para el secado, controlado termostáticamente, y un sistema de extracción de polvo y aire cargado de humedad. Su tamaño puede oscilar entre 0,5 a 1,5 m de diámetro.

Al girar, por la fuerza centrífuga y por la fricción, los comprimidos ruedan y ascienden en el sentido del giro, hasta cierta altura, para luego caer por gravedad en cascada. Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones de recubrimiento, removiendo la masa manual o automáticamente, por medio de paletas incorporadas, para asegurar una distribución uniforme.

Los equipos modernos incorporan algunos dispositivos de control automático, que permiten programar variaciones en el volumen, tiempo de rodamiento y tiempo de secado, de modo que se adaptan con más facilidad a los requerimientos de las normas GMP que los equipos manuales. Además, superan la poca capacidad de secado que tienen las pailas tradicionales, al llevarse a cabo la desecación en todo el lecho de comprimidos y no sólo en la superficie, y acortan significativamente el tiempo necesario para ejecutar todas las etapas del grageado, tiempo que puede ser de tres a cuatro días en los sistemas tradicionales frente a las seis u ocho horas de los equipos automatizados.

31

ada de aire

Salida de aire

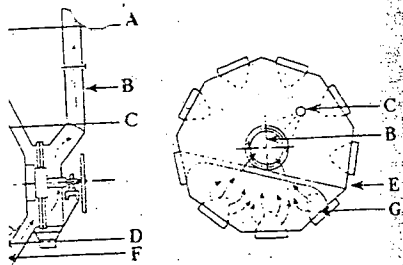
Paleta

de comprimidos

ommo de gragear convencional.

lad de secado, rápidos y con cierto gra
a (Manesty), Hi-Coater (Freund Com
. Esquemas de estos equipos aparecen

3



coater y 3) Driacoater. A: entrada de aire. B: paleta de recubrimiento. C: platos perforados. E: paleta de recubrimiento. F: platos perforados.

en la deposición, habitualmente por
o que rodea el núcleo del comprimido
rgán o bien dispersado en agua y
a in dables ventajas frente al grage
z más utilizado. Entre sus diferencias

- Mantiene la forma del núcleo original y ésta no necesita ser redondeada.
- El incremento, debido al material de recubrimiento, es de 2-3%, frente al 30-100% de las grageas.
- Requiere un menor número de etapas, habitualmente una, y en consecuencia disminuye el tiempo de procesado.
- Ofrece mayores posibilidades de automatización y de adaptación a los requisitos de las normas GMP.
- Incrementa las posibilidades de modificar los perfiles de liberación de fármacos mediante la utilización de polímeros especiales.

En este método, la formulación del líquido de recubrimiento incluye agente filmógeno, solventes, plastificantes y colorantes.

Los agentes filmógenos de naturaleza polimérica constituyen el componente esencial del recubrimiento. Los más utilizados son derivados de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa y la etilcelulosa. Se aplican disueltos o dispersos en gran variedad de solventes, incluida el agua, y tienen la ventaja de formar películas finas, lisas y mecánicamente resistentes. Muchos de ellos han sido ampliamente utilizados desde hace años en la industria alimentaria, por lo que cumplen todos los requisitos exigidos por las agencias reguladoras. Otros polímeros empleados son los derivados polimetacrilatos (Eudragits T), goma laca (*shellac*), acetofalato de celulosa, en combinación con polietilenglicoles de alto peso molecular o polivinilpirrolidona, con el fin de modificar sus propiedades de disolución.

Desde la introducción, en los años 50, del recubrimiento pelicular, los polímeros siempre fueron disueltos en solventes orgánicos, normalmente etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno, metanol, etc.; pero el uso de grandes cantidades de estos solventes supone algunos serios inconvenientes, como el riesgo de explosión, toxicidad e incluso problemas ambientales, lo que exige la adopción de rigurosas medidas de protección que resultan extremadamente caras.

Por ello, la industria farmacéutica está favoreciendo el empleo de materiales de recubrimiento dispersos en agua. Uno de los problemas asociados al uso del agua es su lenta evaporación comparada con las soluciones peliculares disueltas en solventes orgánicos volátiles. Una dispersión coloidal acuosa de recubrimiento, disponible comercialmente es el Aquacoat R® (FMC Corporation), la cual contiene un 30% de pseudolátex de etilcelulosa, además del Eudragit E 30D® (30% disperso). Este tipo de dispersiones tiene la ventaja de su alto contenido en sólidos y su relativamente baja viscosidad, lo cual permite utilizar una pequeña proporción de agua. De esta forma, se reduce el tiempo de evaporación del agua y la probabilidad de su interferencia con los otros componentes de la formulación. Con el fin de modificar algunas propiedades físicas de la película, particularmente la elasticidad, se añaden plastificantes, los más utilizados de los cuales son los polietilenglicoles, el propilenglicol, el glicerol y sus ésteres, y los ésteres de ftalatos. Si se emplean suspensiones acuosas, deben usarse sólo plastificantes hidromiscibles.

Hay algunos problemas inherentes al uso de dispersiones acuosas: la aparición de fragmentos de la película, pequeños (*picking*) o grandes (*peeling*), formando

escamas en la superficie del comprimido; la rugosidad de la superficie del comprimido debido a fallos en la atomización de las gotas para conseguir la coalescencia (efecto de piel de naranja), una distribución no homogénea del colorante (moteado) y el llenado de la ranura o el logotipo que lleva el comprimido por el material pelicular y la desfiguración del núcleo del comprimido cuando se somete, durante tiempos prolongados, a la dispersión de recubrimiento (erosión del comprimido). No obstante, la causa de cada uno de estos problemas se puede determinar y resolver mediante cambios apropiados en la formulación, equipamiento, técnica o proceso.

Otros componentes que pueden añadirse a la formulación de la película son los surfactantes, para incrementar la extensibilidad de la película durante la aplicación (por ejemplo los derivados del polioxietilensorbitano), opacificantes como el óxido de titanio, edulcorantes y aromatizantes como la sacarina, la vainillina y colorantes que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar la identificación.

Una formulación acuosa de recubrimiento pelicular típica suele contener los siguientes componentes:

- *Polímero formador de la película* (7-18%). Ejemplos: polímeros de éter de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la metilcelulosa.
- *Plastificante* (0,5-2,0%). Ejemplos: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y dibutil subacetato.
- *Colorante y opacificante* (2,5-8%). Ejemplos: lacas FD&C o D&C o pigmentos de óxido de hierro.
- *Vehículo* (agua hasta completar el 100%).

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de las formas recubiertas respecto a los núcleos iniciales de partida, y depende de la función que se desee dar a la película de recubrimiento (gastroresistencia, liberación controlada, estética, etc.).

Una innovación reciente es el recubrimiento de comprimidos en forma de cápsula con gelatina, lo que facilita su deglución. Estos reciben el nombre de CAPS R®. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cápsula, frente a la cápsula tradicional, es que, para una misma cantidad de producto, el comprimido es aproximadamente un tercio más pequeño que la cápsula.

El recubrimiento pelicular puede realizarse con los mismos equipos utilizados en el grageado, pero introduciendo algunas modificaciones en la técnica del proceso que, además, facilitan su automatización. Las modificaciones incluyen la incorporación de un equipo de atomización y una mayor atención al proceso de secado por aire mediante sistemas que garantizan una distribución y extracción homogéneas en todo el lecho. El equipo más utilizado en este tipo de recubrimiento es el Accela Cota (figura 2.57a).

La técnica de lecho fluido recibe el nombre de *fluid bed coating* (recubrimiento por lecho fluido). Los núcleos reciben simultáneamente el recubrimiento (figura 2.58). Es un proceso rápido, la película obtenida es muy fina. Puede utilizarse para los grabados. La instalación de una gran masa de corrientes de energía; ello explica el hecho de que, aún si se emplea este método, aún siga empleándose más, somete a los comprimidos a un incremento de la friabilidad y a una elevada dureza y resistencia.

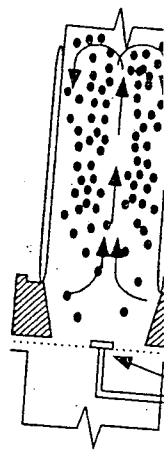


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de recubrimiento por lecho fluido.

C) Recubrimiento por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión se basa en la compactación previa para el grageado y la compactación, mediante máquinas, de la película alrededor de un núcleo comprimido. La figura 2.59 presenta algunos detalles de esta técnica.

Este procedimiento no es muy utilizado para el recubrimiento de comprimidos sensibles al agua. Además, permite separar componentes.

rugosidad de la superficie del comprimido para conseguir la coalescencia de las gotas de colorante (moléculas de colorante) que lleva el comprimido por el material de recubrimiento cuando se somete, durante el proceso de recubrimiento (erosión del comprimido), a problemas que se pueden determinar y resolver mediante la atomización, equipamiento, técnica o procedimiento.

Se refiere a la formulación de la película sobre la superficie de la película durante la aplicación (por ejemplo, polietilenglicol, opacificantes como la sacarina, la vainillina, etc.), la presencia de los comprimidos y facilitar su manipulación.

El recubrimiento pelicular típica suele contener los siguientes componentes:

7-18%). Ejemplos: polímeros de éter de celulosa, la hidroxipropilcelulosa, la metilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la glicerina, el propilenglicol, el polietilenglicol, etc.

Ejemplos: lacas FD&C o D&C o pigmentos orgánicos (100%).

100%).

El control de la aplicación se controla por el aumento de la resistencia de los núcleos iniciales de partida, y depende de la película de recubrimiento (gastroresistente).

El recubrimiento de comprimidos en forma de cápsula. Estos reciben el nombre de GEL. El comprimido con apariencia de cápsula, tiene la misma cantidad de producto, el contenido es más pequeño que la cápsula.

Se utilizan los mismos equipos utilizados en las modificaciones en la técnica del procedimiento. Las modificaciones incluyen la incorporación de una mayor atención al proceso de secado, la distribución y extracción homogénea, utilizado en este tipo de recubrimiento es el método de lecho fluido.

La técnica de lecho fluido se emplea también, con frecuencia, en el recubrimiento pelicular. Los núcleos comprimidos se suspenden en una corriente de aire, recibiendo simultáneamente por atomización la solución de recubrimiento (figura 2.58). Es un proceso rápido, de aproximadamente una hora de duración, y la película obtenida es muy fina. Puede aplicarse a comprimidos de cualquier forma, incluyendo los grabados. La instalación y el equipamiento son costosos y la fluidificación de una gran masa de comprimidos con aire caliente requiere un gran aporte de energía; ello explica el hecho de que, a pesar de las indudables ventajas de este método, aún siga empleándose el recubrimiento en pailas. Este tratamiento, además, somete a los comprimidos a considerables fuerzas mecánicas, lo que provoca un incremento de la friabilidad de los núcleos, por lo que es esencial que presenten una elevada dureza y resistencia a la abrasión.

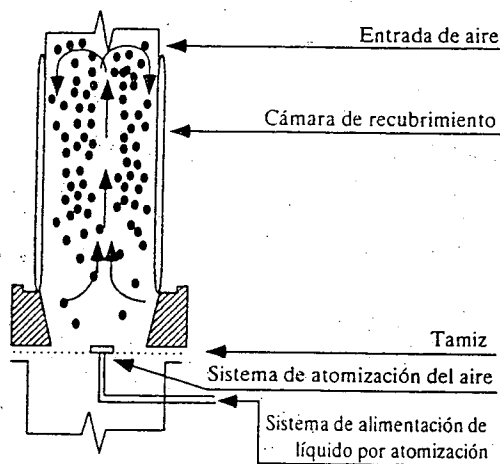


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de recubrimiento pelicular de comprimidos en lecho fluido.

C) Recubrimiento por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión difiere radicalmente de la descrita previamente para el grageado y el recubrimiento pelicular y consiste en la compactación, mediante máquinas de comprimir especiales, de material granular alrededor de un núcleo comprimido. El producto final es un comprimido dentro de otro. La figura 2.59 presenta algunos formatos de comprimidos recubiertos por esta técnica.

Este procedimiento no es muy utilizado pero tiene indudables ventajas en el recubrimiento de comprimidos sensibles al agua, a los solventes orgánicos o al calor. Además, permite separar componentes incompatibles de la formulación o bien for-

mular un mismo componente de formas distintas que presenten diferentes características de liberación (liberación en distintos tramos del tracto gastrointestinal o a diferentes velocidades).

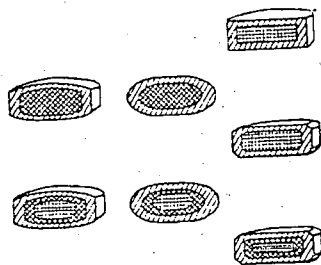


FIGURA 2.59. Formatos de comprimidos recubiertos por compresión.

Las máquinas de recubrimiento por compresión constan de dos unidades de carga para transferir a la matriz los núcleos y el material de recubrimiento. Deben incluir un dispositivo especial que permita centrar el núcleo para asegurar un recubrimiento uniforme. La figura 2.60 presenta un esquema del funcionamiento de una máquina que realiza la compresión del núcleo y su posterior recubrimiento mediante una segunda compresión. Utilizando equipos apropiados es posible aplicar dos capas de recubrimiento sobre el núcleo (por ejemplo Manesti Bicota). Este procedimiento cuya puesta a punto es delicada, ya que se requiere una adecuada adherencia entre el núcleo y el material de la cubierta y que el espesor del recubrimiento sea suficiente en todas las direcciones.

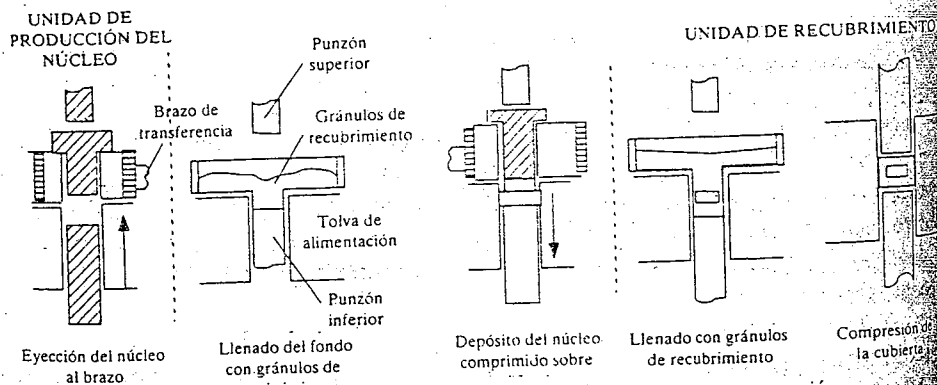


FIGURA 2.60. Esquema del proceso de recubrimiento por compresión.

D) Recubrimiento gastrorresis.

El recubrimiento gastrorresis es una de las técnicas de recubrimiento indicadas en aquellos casos en que:

- Proteger fármacos inestables (por ejemplo las enzimas).
- Proteger el estómago del fármaco (por ejemplo el naproxeno, el diclofenaco).
- Liberar preferentemente la acción local (por ejemplo los anestésicos locales).
- Facilitar la absorción de fármacos de acción prolongada.

Los materiales de recubrimiento deben ser resistentes a su paso por el estómago, donde el pH gástrico, que oscila entre 1,5 y 3,5, es considerablemente diferente de las situaciones en el intestino (0,5-5 h, con un tiempo medio de 1,5 h). Como materiales de recubrimiento se utilizan sustancias de naturaleza ácida que, en función de su solubilidad, se disocian (poco solubles) o se disocian (muy solubles) que se disuelve o se hace permeable. Entre los utilizados se pueden citar el acetato de polivinilo, los copolímeros del ácido metacrílico, el hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Para conseguir el perfil de disolución, en función del tiempo, se utilizan en distintas proporciones.

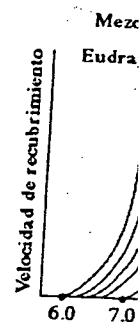


FIGURA 2.61. Perfil de disolución de diferentes formulaciones.

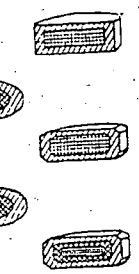
136

ntas que presenten diferentes carac
is tramos del tracto gastrointestinal

D) Recubrimiento gastrorresistente

El recubrimiento gastrorresistente o entérico, que puede ser realizado por cual
quiera de las técnicas de recubrimiento descritas anteriormente, está especialmente
indicado en aquellos casos en que se requiere:

- Proteger fármacos inestables en medio ácido de la acción de los fluidos gástricos (por ejemplo las enzimas y ciertos antibióticos).
- Proteger el estómago del efecto irritante de ciertos fármacos (por ejemplo el naproxeno, el diclofenac).
- Liberar preferentemente los fármacos en el intestino para conseguir una acción local (por ejemplo los antihelmínticos y los antisépticos).
- Facilitar la absorción de fármacos absorbidos preferentemente en el intestino delgado.



os recubiertos por compresión.

mpresión constan de dos unidades de
y el material de recubrimiento. Deben
entrar el núcleo para asegurar un recu
ta un esquema del funcionamiento de
el núcleo y su posterior recubrimiento
ndo e los apropiados es posible apli
cleo (por ejemplo Manesti Bicota). E
licada, ya que se requiere una adecuad
e la cubierta y que el espesor del recu
iones.

Los materiales de recubrimiento entérico deben garantizar la integridad de la
cubierta a su paso por el estómago, manteniéndose impermeables e insolubles al
pH gástrico, que oscila entre 1,5 y 4, y durante el tiempo de tránsito, que varía con
siderablemente de unas situaciones a otras, en especial con la presencia de ali
mentos (0,5-5 h, con un tiempo medio de aproximadamente 3 h).

Como materiales de recubrimiento se emplean, habitualmente, polímeros de
naturaleza ácida que, en función de su pK y del pH del medio, se mantendrán no
disociados (poco solubles) o se disociarán (solubles). El polímero ideal es aquel
que se disuelve o se hace permeable a un pH próximo o superior a 5. Entre los más
utilizados se pueden citar el acetoftalato de celulosa, el acetoftalato de polivinilo,
los copolímeros del ácido metacrílico (Eudragits®), la goma laca, el ftalato de hidro
xipropilmetilcelulosa, etc. Para conseguir un perfil de liberación adecuado se sue
le recurrir a la mezcla de diferentes agentes filmógenos. La figura 2.61 recoge el
perfil de disolución, en función del pH, de los Eudragits L y S y de mezclas de los
mismos en distintas proporciones.

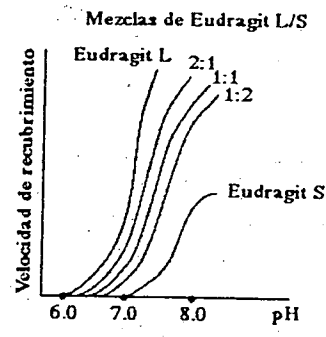
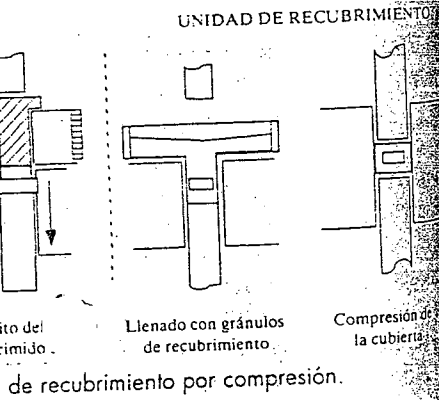


FIGURA 2.61. Perfil de disolución de diferentes mezclas de Eudragits L y S, en función del pH.

Las pastillas duras son mofosas o cristalinas, por lo que se mantienen en humedad que oscila entre 50% y 80%. Tienen una superficie suave, un gusto agradable y se disuelven o erosionan en unos 5 o 10 minutos. Las pastillas duras requieren una elevada temperatura para la formulación de la mezcla.

Las *pastillas blandas* están hechas de azúcar, goma acacia o material formado por una base de gelatina. Presentan una apariencia transparente y saborizantes. Dependiendo de la forma en la boca o masticada.

Las *pastillas masticables* tie
masticables, introducidos en el
nido en agentes saborizantes y,
tuye una forma adecuada para
fármacos con sabor desagradab
gastrointestinal.

La *preparación de las pastillas* se realiza calentando los componentes a una temperatura de fusión; a continuación, la masa se condicionarán su forma y tamaño mediante un pistón uniforme que posteriormente se obtiene por compresión de los compuestos en punzones grandes y planos y elevados para dar a las pastillas una mayor dureza que la

Bibliografía

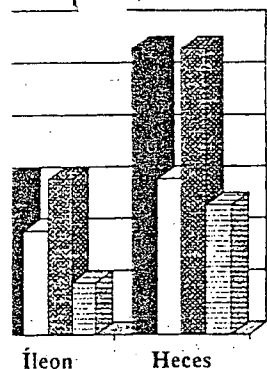
Ansel, H. C.; Popovich, N. G. y Allos. *delivery systems*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1980.

King, R. E. y Schwart, J. B.: "Forma
tón. *Farmacia*. Vol 2. Medica Par
Lachman, L.; Lieberman, H. A. y Ka
pharmacy. Lea & Febiger. Philad

ica son, hoy en día, objeto central de la investigación. Los resultados de sus posibles aplicaciones, entre

to de patologías localizadas a nivel colónico y enfermedades intestinales. La vectorización que se administra, con lo que disminuye la aparición de efectos secundarios, es una vía oral que presentan la gran mayoría de las formas farmacéuticas. La liberación en buena medida por la degradación en el intestino por parte de los enzimas es considerablemente inferior en el colon, las enzimas procedentes de la flora microbiana

idades sujetas a ritmos circadianos, como la artritis, un recrudecimiento durante la noche o en las primeras horas de la mañana (artritis), por lo que se podría obtener el retraso necesario para que llegasen aquellos momentos en que los síntomas



tentes en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal.

uiere que el principio activo alcance el colon, se debe minimizar la pérdida de principio activo por la acción enzimática propia del íleon y del colon, ya compactadas en el colon distal.

por ello, y de una manera general, los objetivos de una forma de dosificación oral destinada a una absorción colónica se dirigen a:

- Proteger el principio activo a lo largo de tránsito gastrointestinal hasta su llegada al colon.
- Uniformizar el tiempo de permanencia a nivel colónico.
- Asegurar el reconocimiento del sistema por parte de la mucosa colónica.
- Asegurar una zona de liberación específica, que puede estar determinada por las propias características fisiológicas de la zona.

Las formas farmacéuticas de liberación colónica coinciden en la utilización de señales específicas que permiten el reconocimiento, por parte del sistema, de su llegada al colon, como son el cambio de pH que experimenta el contenido intestinal al alcanzar el colon, el tiempo de tránsito intestinal parámetro relativamente constante que permite programar de manera precisa la llegada al colon o bien la presencia de enzimas procedentes de la flora bacteriana colónica (figura 8.26).

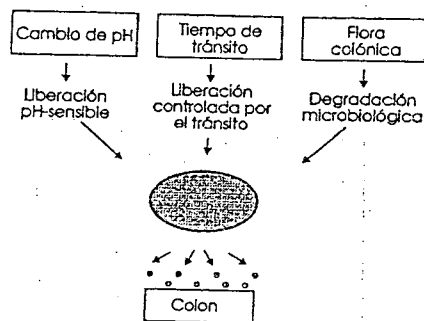


FIGURA 8.26. Principales estrategias seguidas en el diseño de sistemas de liberación colónica.

Los sistemas basados en las dos primeras alternativas utilizan polímeros pH-sensibles, por lo que su comentario se realizará bajo la denominación de *sistemas entéricos*, mientras que en lo que respecta a la tercera alternativa se engloba en las *matrices biodegradables*.

A) Sistemas entéricos

Uno de los métodos para proteger al principio activo de su posible degradación a nivel gastrointestinal o conseguir una acción localizada en el colon es la utilización de polímeros de solubilidad dependiente del pH.

Para este fin se han propuesto polímeros de distinta naturaleza, fundamentalmente derivados celulósicos y acrílicos. Entre ellos, los copolímeros de los ácidos metacrílico y metilmetacrílico (Eudragits) destacan como los más frecuentemente utilizados. Dependiendo de su composición, estos polímeros son insolubles a valores de pH inferiores a 6 (Eudragit L) o 7 (Eudragit S), pero se disuelven rápidamente tras la desprotonización de los grupos carboxílicos a valores superiores de pH. La utilización de esta alternativa tecnológica trata de explotar el supuesto incremento del pH que se detecta al ir avanzando en el tracto intestinal, y que alcanzaría su valor máximo a nivel del colon. Hoy en día se sabe, sin embargo, que tras un valor de $7,5 \pm 0,4$ en el íleon terminal, el pH cae hasta $6,4 \pm 0,6$ al pasar al ciego por lo que, incluso utilizando recubrimientos de Eudragit S, no se asegura una liberación específica en el colon, sino que ésta comenzaría ya en las últimas porciones del intestino delgado (figura 8.27).

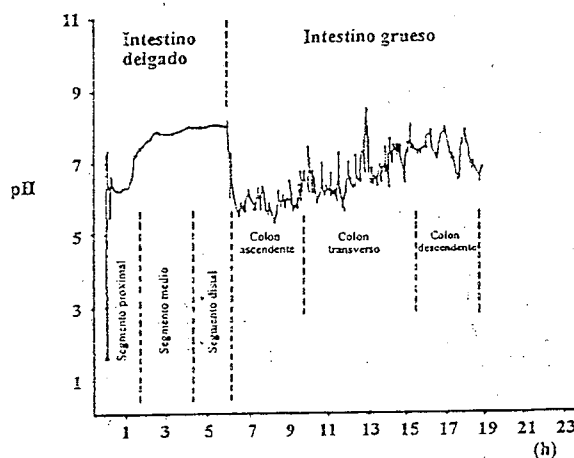


FIGURA 8.27. Variación del pH en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal.

La mayor parte de los sistemas entéricos de liberación colónica descritos hasta el momento son cápsulas o comprimidos recubiertos fundamentalmente con Eudragit S o L, acetofato de celulosa o microsferas elaboradas con estos polímeros o a partir de mezclas con otras variedades poliméricas. A pesar de la limitación que supondría la falta de especificidad de estos sistemas, existen varias formulaciones comercializadas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que liberan ácido 5 aminosalicílico (5-ASA) a nivel colónico. Tanto el 5-ASA como algunos corticoides utilizados para el mismo fin, así como péptidos y proteínas, han sido y son objeto de un gran número de investigaciones relacionadas con estos sistemas.

Otros sistemas han sido propuestos para el intestino delgado para la liberación entérica que se inicia al comenzar la estancia en el intestino delgado, constituidos por polímeros rodeados por dos capas: la otra formada por propilmetilcelulosa de latencia. Bajo el nombre de sincap®, que está constituido por un polímero soluble que se disuelve al pasar al intestino delgado, permite que comience la liberación determinada, se describe el principio activo (figura 8.28). Las minibombas son otro de los sistemas de liberación que definen el comienzo de la liberación.

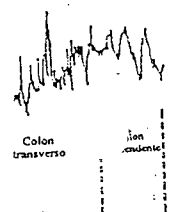
B) Matrices biodegradables

Otra de las maneras de liberación a nivel de colon consiste en utilizar una abundante flora bacteriana que degrada selectivamente polisacáridos, tales como almidón, glicógeno, pectinas, entre otros, formando distintos macromoléculas específicas. Los polímeros de estos grupos de electrolitos se degradan en el tracto gastrointestinal y sólo los polímeros que no se degradan en el tracto gastrointestinal, cuya degradación tiene lugar en el colon, se han evaluado como sistemas de liberación colónica. Así, los comprimidos recubiertos (sincap) se han evaluado como sistemas de liberación colónica. El sulfato de condroitina se ha utilizado también como sustrato de este polímero en comprimidos, lo que se procede a su reticulación, por lo que no podrá ser degradado. Además de los polímeros sintéticos degradables.

131

s de distinta naturaleza, fundamentalmente entre ellos, los copolímeros de los ácidos (s) destacan como los más frecuentes. En su administración, estos polímeros son insolubles en agua (Eudragit S), pero se disuelven rápidamente en medios carboxílicos a valores superiores a 7. La farmacología trata de explotar el supuesto de que en el tracto intestinal, y que al menos en día se sabe, sin embargo, que tras el paso al pH cae hasta $6,4 \pm 0,6$ al pasar al intestino delgado de Eudragit S, no se asegura una liberación que comenzaría ya en las últimas por-

stino grueso



11 13 15 17 19 21 23
(h)

entes regiones del tracto gastrointestinal.

cos de liberación colónica descritos hasta ahora, los recubiertos fundamentalmente con polímeros y microsferas elaboradas con estos polímeros. A pesar de la limitación de estos sistemas, existen varias formas de administración de la enfermedad inflamatoria intestinal (5-ASA) a nivel colónico. Tanto el uso de este fármaco para el mismo fin, así como péptidos y un número de investigaciones relaciona-

Otros sistemas se basan en la utilización del tiempo de tránsito en el intestino delgado para reconocer la llegada al colon. En este caso se recurre a un polímero entérico que se disuelve una vez que la formulación alcanza el intestino, lugar en el que comienza un período de latencia que se hace coincidir con el tiempo de permanencia en el intestino delgado (3 ± 1 horas). Algunos de estos dispositivos están constituidos por un núcleo (*pellets* o comprimidos) que incluye el principio activo rodeado por dos cubiertas, una externa de carácter entérico (soluble a pH > 7) y la otra formada por un polímero hidrofílico hinchable (por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa), cuyas características condicionarán la duración del período de latencia. Bajo esta idea se ha desarrollado la cápsula entérica denominada *Perisyncap*®, que está constituida por un cuerpo hidroinsoluble y una primera tapa hidroinsoluble que se disuelve en el estómago, mientras que permanece una segunda tapa insoluble que se solubiliza cuando la cápsula alcanza el intestino delgado. Ello permite que comience a hidratarse un tapón de hidrogel, que, al cabo de un tiempo determinado, se desprende del cuerpo de la cápsula y permite la liberación del principio activo (figura 8.28).

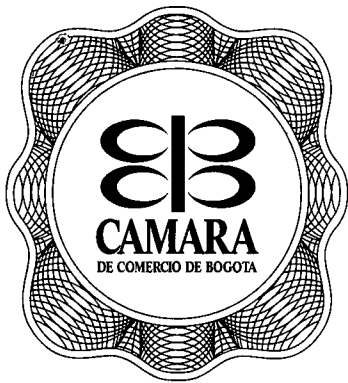
Las minibombas osmóticas recubiertas con polímeros entéricos constituyen otro de los sistemas encuadrables dentro de esta alternativa; en este caso son las características de permeabilidad y el espesor de la membrana semipermeable las que definen el comienzo de la liberación.

B) Matrices biodegradables

Otra de las maneras de conseguir un mecanismo de liberación realmente específico a nivel de colon consiste en utilizar los mecanismos de degradación típicos de la abundante flora bacteriana existente a este nivel, y en los que intervienen fundamentalmente polisacaridasas, azorreductasas y glucosidasas. Con este fin, además de investigar distintas macromoléculas naturales, se ha recurrido también a la síntesis de polímeros específicos. Los polisacáridos naturales constituyen, dentro de esta alternativa, uno de los grupos de elección, ya que muchos de ellos atraviesan intactos el tracto gastrointestinal y sólo los enzimas bacterianos existentes en el colon son capaces de degradarlos. Las pectinas constituyen un ejemplo de estos polímeros de origen vegetal cuya degradación tiene lugar por enzimas pectinolíticas presentes en las bacterias colónicas. Así, los comprimidos matriz del pectinato cálcico (sal insoluble de la pectina) se han evaluado como posibles sistemas específicos de liberación colónica.

El sulfato de chondroitina es un mucopolisacárido soluble que puede ser utilizado también como sustrato de las bacterias existentes en el colon. La utilización de este polímero en comprimidos matriciales de liberación colónica sólo es posible si se procede a su reticulación, ya que la macromolécula original es muy hidrofóbica, por lo que no podría proteger al principio activo.

Además de los polímeros naturales, se ha desarrollado un elevado número de polímeros sintéticos degradables a nivel colónico. En muchos de ellos predominan



01



* 8 7 0 8 9 3 8 1 *

140

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 1

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S.A.

SIGLA : TQ S.A.

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : CL. 23 NRO. 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: CL. 23 NRO. 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA MERCANTIL NRO. 7049-4 FECHA MATRICULA : 01 DE JULIO DE 1957
AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2670 DEL 12 DE JUNIO DE 1957 NOTARIA SEGUNDA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO DE 1957 BAJO EL NRO. 16627
DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA COMPANIAS TECNOQUIMICAS
LIMITADA

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE DE 1970 NOTARIA SEGUNDA DE
CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DE 1971 BAJO EL NRO.
42260 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD LIMITADA EN SOCIEDAD
EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA
COMANDITA POR ACCIONES (SIC) .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21 DE ABRIL DE 1972 NOTARIA SEGUNDA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DE 1972 BAJO EL NRO. 794 DEL
LIBRO IX , LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA
COMANDITA POR ACCIONES (SIC) . POR EL DE TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C.
A. .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 3255 DEL 30 DE AGOSTO DE 1983 NOTARIA DECIMA DE CALI ,
INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 31 DE AGOSTO DE 1983 BAJO EL NRO. 62343
DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES
EN SOCIEDAD ANÓNIMA BAJO EL NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 5664 DEL 12 DE DICIEMBRE DE 2005 NOTARIA TERCERA DE

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 2

CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 19 DE DICIEMBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 14102 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA FUSION POR ABSORCION ENTRE (ABSORBENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (ABSORBIDA (S)) DISTRIBUIDORA FARMACEUTICA CALOX COLOMBIANA S.A. - EN LIQUIDACION-, ORGANIZACION FARMACEUTICA AMERICANA S.A. OFA - EN LIQUIDACION- .

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1675 DEL 08 DE MAYO DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 16 DE MAYO DE 2008 BAJO EL NRO. 5362 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S A . POR EL DE TECNOQUIMICAS S.A. . SIGLA: TQ S.A.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4551 DEL 23 DE OCTUBRE DE 2008 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE NOVIEMBRE DE 2008 BAJO EL NRO. 12416 DEL LIBRO IX ,SE APROBO LA ESCISION PARCIAL DEL PATRIMONIO SOCIAL ENTRE (ESCINDENTE) TECNOQUIMICAS S.A. Y (BENEFICIARIA(S)) INVERSIONES TQTS S. A. .

CERTIFICA:

REFORMAS

DOCUMENTO	FECHA.DOC	ORIGEN	FECHA.INS	NRO.
INS LIBRO				
E.P. 4075 16922	05/09/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	27/09/1957	
E.P. 5718 17242	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	30/12/1957	
E.P. 5507 17529	31/12/1957	NOTARIA PRIMERA DE CALI	13/03/1958	
E.P. 3124 18365	16/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 3325 18366	29/07/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	17/10/1958	
E.P. 5726 19258	17/12/1958	NOTARIA PRIMERA DE CALI	12/05/1959	
E.P. 2374 19368	12/05/1959	NOTARIA PRIMERA DE CALI	03/06/1959	
E.P. 2793	20/06/1961	NOTARIA PRIMERA DE CALI	07/07/1961	

*** CONTINUA ***



CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 3

22616

E.P. 2794 20/06/1961 NOTARIA PRIMERA DE CALI 07/07/1961

22617

E.P. 6365 30/12/1961 NOTARIA PRIMERA DE CALI 23/01/1962

23489

E.P. 1383 21/03/1962 NOTARIA PRIMERA DE CALI 28/03/1962

23850

E.P. 3396 28/05/1963 NOTARIA PRIMERA DE CALI 11/06/1963

26016

E.P. 8853 30/12/1963 NOTARIA PRIMERA DE CALI 23/01/1964

27107

E.P. 5718 . 28/11/1957 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 10/02/1964

27181

E.P. 2743 29/04/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 06/05/1964

27681

E.P. 2744 29/04/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 06/05/1964

27682

E.P. 7057 21/10/1964 NOTARIA PRIMERA DE CALI 22/10/1964

28591

E.P. 1693 26/04/1965 NOTARIA PRIMERA DE CALI 28/04/1965

29569

E.P. 1799 10/05/1966 NOTARIA PRIMERA DE CALI 11/05/1966

31623

E.P. 2498 18/11/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 25/11/1966

32757

E.P. 2792 27/12/1966 NOTARIA CUARTA DE CALI 05/01/1967

33009

E.P. 2209 25/09/1967 NOTARIA CUARTA DE CALI 04/10/1967

34591

E.P. 6933 20/12/1967 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 28/12/1967

35082

E.P. 6363 14/11/1968 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 26/11/1968

37141

E.P. 7711 31/12/1968 NOTARIA SEGUNDA DE CALI 04/02/1969

37615

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 4

E.P. 5597 39341	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969
E.P. 5211 41379	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970
E.P. 6576 44154	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971
E.P. 7286 44367	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971
E.P. 8042 44716	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971
E.P. 6209 5505 IX	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973
E.P. 8741 7636 IX	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974
E.P. 9270 11772 IX	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975
E.P. 9504 12441 IX	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975
E.P. 7566 15581 IX	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976
E.P. 2671 41529 IX	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980
E.P. 779 54655 IX	10/03/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	03/08/1982
E.P. 4324 61172 IX	10/11/1982	NOTARIA DECIMA DE CALI	30/06/1983
E.P. 1269 83730 IX	18/03/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	01/04/1986
E.P. 5089 87933 IX	24/09/1986	NOTARIA DECIMA DE CALI	29/09/1986
E.P. 7064 2552 IX	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987
E.P. 7065 2553 IX	04/11/1987	NOTARIA DECIMA DE CALI	19/11/1987
E.P. 5929	14/07/1989	NOTARIA DECIMA DE CALI	26/07/1989

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 6

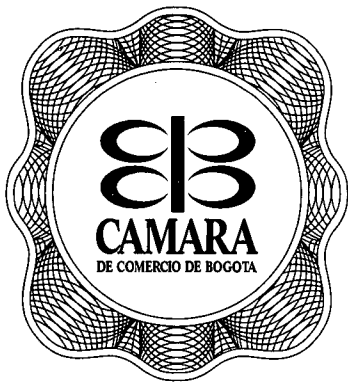
ACTIVIDAD O NEGOCIO PROPIO DE SU OBJETO LA FABRICACION, DISTRIBUCION Y COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS.D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

ÓRGANOS DE DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN. PARA LOS FINES DE SU DIRECCIÓN, ADMINISTRACIÓN Y REPRESENTACIÓN, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ÓRGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS. LA DIRECCIÓN DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS DOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. LAS VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS SON ORGANOS ESPECIALES CREADOS POR LA ASAMBLEA EN BENEFICIO DE LA COMPAÑIA Y EL NOMBRAMIENTO DE

*** CONTINUA ***



01



* B 7 0 8 9 3 8 4 *

143

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 7

QUIENES SEAN DESIGNADOS, SU NUMERO, FACULTADES Y ATRIBUCIONES QUE EJERCERAN SE CONFIEREN EN SU REGLAMENTACION Y EJECUCION, COMO NORMA ESPECIAL, A LA JUNTA DIRECTIVA QUE LAS DETERMINARÁ DE CONFORMIDAD ESTOS ESTATUTOS, A LA ORGANIZACIÓN ADMINISTRATIVA QUE POR ORIENTACIÓN SE LE QUIERE DAR A LA SOCIEDAD Y POR LA LEY.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSIÓN DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACIÓN, LA ENAJENACIÓN O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCIÓN O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACIÓN MODIFICACIÓN DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICIÓN DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECCIÓN A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERÉS DE LA SOCIEDAD.

LA JUNTA DIRECTIVA SE COMPONE DE SIETE (7) MIEMBROS PRINCIPALES O DIRECTORES, ELEGIDOS POR LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS PARA PERÍODOS DE DOS AÑOS, SIN PERJUICIO DE QUE PUEDAN SER REMOVIDOS LIBREMENTE POR LA ASAMBLEA O REELEGIDOS INDEFINIDAMENTE.

SIMULTÁNEAMENTE CON LA ELECCIÓN DE LOS PRINCIPALES LA ASAMBLEA ELEGIRÁ SIETE (7) SUPLENTE PERSONALES LOS CUALES REEMPLAZARÁN A LOS RESPECTIVOS PRINCIPALES EN SUS FALTAS ABSOLUTAS, ACCIDENTALES O TEMPORALES.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA ADMINISTRAR LA SOCIEDAD Y POR CONSIGUIENTE, TENDRÁ ATRIBUCIONES SUFICIENTES PARA ORDENAR QUE SE EJECUTE O CELEBRE CUALQUIER ACTO O CONTRATO COMPRENDIDO DENTRO DEL OBJETO SOCIAL Y PARA ADOPTAR LAS DETERMINACIONES NECESARIAS EN ORDEN A QUE LA SOCIEDAD CUMPLA SUS FINES Y DE MANERA ESPECIAL, TENDRÁ LAS SIGUIENTES FUNCIONES ENTRE OTRAS:

C) NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE AL PRESIDENTE EJECUTIVO, A LOS VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS Y A LOS VICEPRESIDENTES ADMINISTRATIVOS.

E) DISPONER EL ESTABLECIMIENTO O LA CLAUSURA DE SUCURSALES O AGENCIAS, DENTRO O FUERA DEL DOMICILIO SOCIAL.

F) FIJAR LAS POLÍTICAS DE LA SOCIEDAD EN LOS DIFERENTES ORDENES DE SU ACTIVIDAD, ESPECIALMENTE EN MATERIA FINANCIERA, ECONÓMICA Y LABORAL; APROBAR PLANES DE INVERSIÓN Y DE PRODUCCIÓN; DECIDIR SOBRE NUEVAS LINEAS DE PRODUCCIÓN Y VENTA, ESTABLECER NORMAS GENERALES EN MATERIA DE PRECIOS Y DE VENTAS DE LOS PRODUCTOS ELABORADOS POR LA SOCIEDAD O DE LOS MATERIALES Y DEMÁS ELEMENTOS EN QUE ELLA NEGOCIE Y DICTAR NORMAS Y REGLAMENTOS PARA LA ORGANIZACIÓN Y EL

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 8

FUNCIONAMIENTO DE TODAS LAS DEPENDENCIAS DE LA SOCIEDAD.

G) DETERMINAR LA APLICACIÓN QUE DEBA DARSE A LAS UTILIDADES QUE, CON EL CARÁCTER DE RESERVAS DE INVERSIÓN, HAYAN SIDO APROPIADAS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS.

H) AUTORIZAR PREVIAMENTE LAS OPERACIONES QUE TENGAN POR OBJETO:

1) ADQUIRIR, HIPOTECAR Y EN CUALQUIER OTRA FORMA GRAVAR O LIMITAR EL DOMINIO DE BIENES RAÍCES, CUALQUIERA QUE SEA SU CUANTÍA.

2) CONSTITUIR PRENDA SOBRE BIENES SOCIALES O DARLOS EN ANTICRESIS PARA ACTOS O CONTRATOS CUYA CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA CORRIENTE.

3) AUTORIZAR INVERSIONES EN BIENES DE CAPITAL O EFECTUAR REPARACIONES O MEJORAS DE LOS MISMOS, CUANDO UNAS U OTRAS IMPLIQUEN, EN CADA CASO, COSTOS O DESEMBOLSOS EN CUANTÍA IGUAL O SUPERIOR A CIEN MIL DÓLARES DE USA (\$US100.000.00).

4) AUTORIZAR LOS CONTRATOS DE MUTUO QUE PUEDAN CELEBRAR LA SOCIEDAD, LOS REPRESENTANTES LEGALES CUANDO SU CUANTÍA SEA SUPERIOR A \$100.000.000.00 MONEDA LEGAL COLOMBIANA O A TRESCIENTOS MIL DÓLARES DE USA (\$US300.000.00).

PARAGRAFO: NO OBSTANTE LO ANTERIOR, LOS REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN CELEBRAR ILIMITADAMENTE, SIN NECESIDAD DE APROBACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, CONTRATOS RELACIONADOS CON LICENCIAS, AGENCIA COMERCIAL, SUMINISTRO, ADQUISICIÓN, VENTA O DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS FABRICADOS O DISTRIBUIDOS POR LA COMPAÑÍA; LA ADQUISICIÓN DE MATERIAS PRIMAS O MATERIALES Y EL DESCUENTO DE TÍTULOS- VALORES O DE CRÉDITOS ORIGINADOS DE LAS OPERACIONES SOCIALES; CREAR LOS EMPLEOS, FIJAR SUS ASIGNACIONES O LA FORMA DE RETRIBUCIÓN, NOMBRAR Y REMOVER LIBREMENTE A LOS EMPLEADOS.

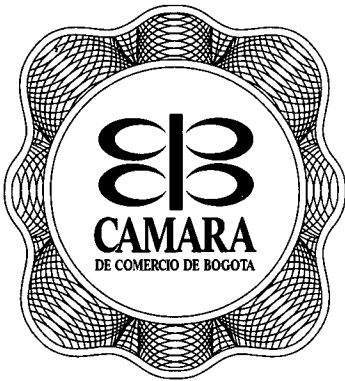
(5) CELEBRAR CUALQUIER ACUERDO, ARREGLO O TRANSACCIÓN CON CUALQUIER PERSONA NATURAL O JURÍDICA RELACIONADA CON LA COMPAÑÍA, INCLUYENDO A CUALQUIER ACCIONISTA, MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, EMPLEADO, FUNCIONARIO, AFILIADO, O A CUALQUIER COMPAÑÍA CONTROLADA POR CUALQUIERA DE LOS ACCIONISTAS MAYORITARIOS DE LA COMPAÑÍA; SIEMPRE Y CUANDO TALES CONTRATOS O ACUERDOS:

(i) INVOLUCREN PAGOS DE LA COMPAÑÍA SUPERIORES A UN MONTO EQUIVALENTE A SETENTA Y CINCO MIL DÓLARES DE USA (US\$75.000.00).

(ii) TENGAN UN PLAZO SUPERIOR A UN AÑO.

(iii) NO HAYAN SIDO NEGOCIADOS EN IGUALDAD DE CONDICIONES QUE TRANSACCIONES CON PERSONAS NO RELACIONADAS, O NO SE CONSIDEREN DENTRO DEL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS.

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 8 5 *

144

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 9

PARÁGRAFO I.- PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5) SE CONSIDERA "PERSONA RELACIONADA" A CUALQUIER PERSONA: (i) QUE ES AFILIADA DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(ii) QUE ACTÚA COMO MIEMBRO DE JUNTA DIRECTIVA, ADMINISTRADOR, SOCIO, ALBACEA, O FIDUCIARIO DE LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA.

(iii) EN LA CUAL LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA POSEE UN INTERÉS MATERIAL.

(iv) QUE TIENE UN INTERÉS MATERIAL EN LA OTRA PERSONA ESPECIFICADA. EN RELACIÓN CON UN INDIVIDUO, EL TÉRMINO "PARTE RELACIONADA" INCLUYE A UN INDIVIDUO QUE SEA MIEMBRO DE LA FAMILIA DEL INDIVIDUO EN CUESTIÓN HASTA EL CUARTO GRADO DE CONSANGUINIDAD, Y CUALQUIER PERSONA QUE ES UNA PARTE RELACIONADA DE DICHO MIEMBRO DE FAMILIA.

PARA ESTOS EFECTOS, "INTERÉS MATERIAL" SIGNIFICA PROPIEDAD, DIRECTA O INDIRECTA, DE ACCIONES CON DERECHO A VOTO QUE REPRESENTEN POR LOS MENOS EL 10% DEL CAPITAL O DE LOS DERECHOS DE VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN.

PARÁGRAFO II. IGUALMENTE, PARA EFECTOS DEL NUMERAL (5), EN RELACIÓN CON CUALQUIER PERSONA SE CONSIDERA "AFILIADA" A CUALQUIERA OTRA PERSONA QUE:

(i) DIRECTA O INDIRECTAMENTE LA CONTROLE.

(ii) QUE SEA CONTROLADA POR DICHA PERSONA O QUE SE ENCUENTRAN COMÚNMENTE CONTROLADAS POR OTRA PERSONA. PARA ESTOS EFECTOS, "CONTROL" CONSISTE EN LA FACULTAD DE DIRIGIR O DE HACER DIRIGIR, DIRECTA O INDIRECTAMENTE, LA ADMINISTRACIÓN Y LAS POLÍTICAS DE ESA PERSONA, BIEN SEA A TRAVÉS DE LA PROPIEDAD DE LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO, O A TRAVÉS DE UN CONTRATO U OTRA FORMA, EN EL ENTENDIDO QUE LA PROPIEDAD DIRECTA O INDIRECTA DEL 25% O MÁS DEL LAS ACCIONES CON DERECHO A VOTO DE LA PERSONA EN CUESTIÓN SE CONSIDERA COMO EVENTO CONSTITUTIVO DE CONTROL SOBRE DICHA PERSONA.

(6) APROBAR O MODIFICAR O MODIFICAR EL PLAN ANUAL DE NEGOCIOS O EL PRESUPUESTO ANUAL DE LA COMPAÑIA.

(7) REALIZAR ADQUISICIONES O INVERSIONES EN UNA O MAS CORPORACIONES, SOCIEDADES, ASOCIACIONES O CUALQUIER OTRA ORGANIZACIÓN O PERSONA JURÍDICA SIMILAR, POR UNA SUMA O SUMAS QUE, CONJUNTAMENTE, SUPEREN UN MONTO EQUIVALENTE A DOS MILLONES QUINIENTOS MIL DÓLARES (US\$2.500.000.00) DURANTE UN AÑO FISCAL.

L) AUTORIZAR AL REPRESENTANTE LEGAL PARA QUE SOLICITE, LLEGADO EL CASO, QUE SE ADMITA A LA COMPAÑIA A LA CELEBRACIÓN DE CONCORDATO PREVENTIVO CON SUS ACREEDORES.

M) SERVIR DE ÓRGANO CONSULTIVO Y ASESOR DE LOS REPRESENTANTES DE LA COMPAÑIA.

LA ADMINISTRACIÓN INMEDIATA DE LA COMPAÑIA, SU REPRESENTACIÓN LEGAL Y LA

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 10

GESTIÓN DE LOS NEGOCIOS SOCIALES ESTARÁN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE DOS (2) VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS, DESIGNADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA PARA PERIODOS DE UN AÑO, REELEGIBLES INDEFINIDAMENTE Y REMOVIBLES LIBREMENTE POR ELLA EN CUALQUIER TIEMPO, QUIENES COMO REPRESENTANTES LEGALES PODRÁN ACTUAR CONJUNTA O SEPARADAMENTE. TODOS LOS EMPLEADOS DE LA COMPAÑÍA CON EXCEPCIÓN DE LOS DESIGNADOS POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS Y LOS DEPENDIENTES DEL REVISOR FISCAL, SI LOS HUBIERE, ESTARÁN SOMETIDOS EN EL DESEMPEÑO DE SUS CARGOS A LOS REPRESENTANTES LEGALES.

LOS REPRESENTANTES LEGALES SON MANDATARIOS CON REPRESENTACIÓN INVESTIDOS DE FUNCIONES EJECUTIVAS Y ADMINISTRATIVAS Y COMO TALES TIENEN A SU CARGO LA REPRESENTACIÓN LEGAL DE LA COMPAÑÍA, LA GESTIÓN COMERCIAL Y FINANCIERA, LA RESPONSABILIDAD DE LA ACCIÓN ADMINISTRATIVA, LA COORDINACIÓN Y LA SUPERVISIÓN GENERAL DE LA EMPRESA, LAS CUALES CUMPLIRÁN CON ARREGLO A LAS NORMAS DE LOS ESTATUTOS Y A LAS DISPOSICIONES LEGALES Y CON SUJECCIÓN A LAS ORDENES E INSTRUCCIONES DE LA JUNTA DIRECTIVA.

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPAÑÍA EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CARÁCTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACIÓN DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSAS ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPAÑÍA TENGA INTERÉS E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CRÉDITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARÁGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACIÓN Y SIN REQUERIR AUTORIZACIÓN PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN, PRESENTAR

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 8 6 *

145

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 11

PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA
ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL
ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOMÍA MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL,
DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 393 DEL 20 DE ENERO DE 1993

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 26 DE ENERO DE 1993 No. 62203 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO (S):

PRESIDENTE EJECUTIVO

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO

EMILIO SARDI APARICIO

C.C.14434582

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 70 DEL 22 DE ENERO DE 2009

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 13 DE MARZO DE 2009 No. 2979 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO (S)

JUNTA DIRECTIVA

PRINCIPALES

PRIMER RENGLON

FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA

C.C.14445880

SEGUNDO RENGLON

JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

C.C.14949561

TERCER RENGLON

MAURICIO BARBERI BLUM

C.C.16749545

CUARTO RENGLON

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 12

SANTIAGO BARBERI GONZALEZ
C.C.94384742
QUINTO RENGLON
FRANCISCO PIEDRAHITA PLATA
C.C.14934246
SEXTO RENGLON
ISAAC YANOVICH FARBAIARZ
C.C.8243355
SEPTIMO RENGLON
DIEGO HUMBERTO QUIJANO REISSNER
C.C.16615708
SUPLENTES
PRIMER RENGLON
EMILIO SARDI APARICIO
C.C.14434582
SEGUNDO RENGLON
JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL
C.C.19494493
TERCER RENGLON
ANA MARIA ALVAREZ ROBLEDO
C.C.31170896
CUARTO RENGLON
MARIA TERESA CAÑON DE GUZMAN
C.C.31238104
QUINTO RENGLON
ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE
C.C.16741040
SEXTO RENGLON
ALONSO BOTERO PARDO
C.C.16830282
SEPTIMO RENGLON
MARTHA LUZ GONZALEZ TORRES
C.C.31854671

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARZO DE 2003

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 14

OTRA DECLARACION QUE POR LEY LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA A PRESENTAR.

B) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A., COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO DE INDUSTRIA Y COMERCIO Y EL COMPLEMENTARIO DE AVISOS Y TABLEROS EN LOS MUNICIPIOS EN QUE LA SOCIEDAD ESTE OBLIGADA AL PAGO DE LOS CITADOS IMPUESTOS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE LOS MENCIONADOS TRIBUTOS. C) PARA PRESENTAR Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE OBLIGUEN A TECNOQUIMICAS S.A. COMO DECLARANTE DEL IMPUESTO PREDIAL Y COMPLEMENTARIOS EN LOS MUNICIPIOS DONDE TENGA BIENES INMUEBLES, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DEL CITADO IMPUESTO. D) PARA DAR RESPUESTA A LOS REQUERIMIENTOS ORDINARIOS Y A LAS SOLICITUDES DE INFORMACION EN RELACION CON LOS IMPUESTOS ADMINISTRADOS POR LA DIRECCION DE IMPUESTOS Y ADUANAS NACIONALES Y POR LAS DEPENDENCIAS MUNICIPALES QUE ADMINISTREN LOS IMPUESTOS DE CARACTER TERRITORIAL. E) Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO LA SOCIEDAD QUEDE SIN REPRESENTACION EN LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 307 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 298 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A JORGE ROBERTO OBANDO RODRIGUEZ, MAYOR DE EDAD, VECINO DE ESTA CIUDAD, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 14.960.183 DE CALI, PARA QUE EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD, CUYA PERSONERIA OSTENTA: 1o.) PROMUEVA O DESISTA DE ACCIONES ANTE CORPORACIONES, ENTIDADES O FUNCIONARIOS DEL ORDEN JUDICIAL O GUBERNATIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES O ACTOS SIMPLES, DILIGENCIAS O GESTIONES EN QUE TECNOQUIMICAS S.A. TENGA INTERES COMO ACTOR, DEMANDANDO O TERCERO INTERVINIENTE EN RELACION CON LOS ASUNTOS DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, EN QUE LA EMPRESA SEA PARTE ACTIVA O PASIVA, CON CAPACIDAD PARA NOTIFICARSE Y CONTESTAR Y HACERSE PARTE DE ELLOS EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. 2o.) SUSCRIBA Y DE POR TERMINADO LOS CONTRATOS DE TRABAJO DEL PERSONAL VINCULADO A LA EMPRESA. 3o.) CONSTITUYA APODERADOS EN DESARROLLO DE ESTA REPRESENTACION LABORAL, REVOQUE Y SUSTITUYA DICHOS PODERES CUANDO LO ESTIME PROCEDENTE. 4o.) TRANSIGA, CONCILIE, DESISTA Y COMPROMETA A

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 8 8 *

149

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 15

LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 16

EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 6224 DEL 15 DE DICIEMBRE DE 2004 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 17 DE ENERO DE 2005 BAJO EL NRO. 3 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL CONCEDE PODER ESPECIAL PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DIEGO PEREZ MENDOZA MAYOR DE EDAD, VECINO DE BOGOTA, IDENTIFICADO CON CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.820.530 DE CALI, COMO SU REPRESENTANTE CON PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE, PARA REALIZAR TODOS LOS TRAMITES RELACIONADOS CON EL PROCEDIMIENTO DE OTORGAMIENTO DE LICENCIA DE VENTA DE LOS PRODUCTOS AGRICOLAS DE LA SOCIEDAD, CON FACULTAD PARA FIRMAR TODO TIPO DE DOCUMENTOS, SOLICITUDES, REQUERIMIENTOS, MEMORIALES RESPUESTAS, ACLARACIONES BIEN SEA ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO ICA, MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE, MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O ANTE LAS AUTORIDADES GUBERNAMENTALES COMPETENTES EN LO RELACIONADO CON LOS TRAMITES QUE PERMITAN LA COMERCIALIZACION DE ESE TIPO DE PRODUCTOS. LA FACULTAD TAMBIEN COMPRENDERA LA DE NOTIFICARSE, RESPONDER E INTERPONER RECURSOS DE TODO TIPO DE ACTO ADMINISTRATIVO. EL APODERADO SUSCRIBIRA TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES MENCIONADAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMA LA PERSONERIA A NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., SIEMPRE QUE LO ESTIME CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER. EL APODERADO SE CEÑIRA RIGUROSAMENTE A LOS TERMINOS EXPRESADOS EN ESTE MANDATO QUE SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO Y CUALQUIER MODIFICACION O REVOCATORIA SE HARA EXPRESAMENTE POR ESCRITURA PUBLICA.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4265 DEL 16 DE SEPTIEMBRE DE 2005 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE OCTUBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 168 DEL LIBRO V EL SEÑOR JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ MAYOR DE EDAD,

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 18

CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES, ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES.RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I) SOLICITUD DE AUTORIZACIONES PARA PROMOCIONES, RIFAS Y JUEGOS ANTE ETESA O ANTE LAS AUTORIDADES COMPETENTES DEL ORDEN LOCAL, DISTRITAL O DEPARTAMENTAL; Y EN GENERAL CUALQUIERA OTRA PETICION ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVA, ASI COMO PARA NOTIFICARSE DE CUALQUIER PROVIDENCIA Y RENUNCIAR A TERMINOS. EN TODOS LOS ASUNTOS ARRIBA DETERMINADOS LA APODERADA QUEDA FACULTADA PARA SUSTITUIR TOTAL O PARCIALMENTE ESTE MANDATO, TRANSIGIR, CONCILIAR EXTRAJUDICIAL O JUDICIALMENTE, ADMITIR LOS HECHOS DEL PROCESO PERO NO PARA CONFESAR, DESISTIR, CANCELAR, RECIBIR, RENUNCIAR Y RATIFICAR LOS ACTOS DE AGENTES OFICIOSOS.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 22 DE MAYO DE 2008 DE CALI ,INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 04 DE JUNIO DE 2008 BAJO EL NRO. 90 DEL LIBRO V Y MODIFICADO POR DOCUMENTO PRIVADO DE FECHA 18 DE JULIO DE 2008, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 08 DE AGOSTO DE 2008 BAJO EL NRO. 151 DEL LIBRO V, SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

1. ANA MARÍA ÁLVAREZ R., CON C.C. 31.170.896 DE CALI Y JORGE ENRIQUE GIRALDO, CON C.C. 16.784.794 DE CALI, OBRARAN COMO APODERADOS ESPECIALES PARA EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

- A. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO, SUS MODIFICACIONES Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE A TECNOQUÍMICAS S.A.
- B. SUSCRIBIR CONTRATOS DE APRENDIZAJE Y PASANTIAS ASI COMO SUS MODIFICACIONES Y ADICIONES.

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 9 0 *

19/01

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 19

C. SUSCRIBIR ACUERDOS CON LOS EMPLEADOS DE LA SOCIEDAD.

D. COMPARECER DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER PARA ATENDER RECLAMACIONES Y PROCESOS DE ORDEN LABORAL BIEN SEA DE CARÁCTER ADMINISTRATIVO O JUDICIAL ANTE LAS OFICINAS REGIONALES DE TRABAJO, MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL Y ANTE CUALQUIER OTRA AUTORIDAD O ENTIDAD ANTE LA QUE SE INICIE Y TRAMITE PROCEDIMIENTOS DE CARÁCTER LABORAL O RELACIONADOS CON TEMAS DE LA SEGURIDAD SOCIAL.

E. FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS Y ATENDER TODOS LOS TRÁMITES ANTE LAS CAJAS DE COMPENSACIÓN FAMILIAR, EMPRESAS PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD (EPS), FONDOS DE PENSIONES Y CESANTÍAS, ADMINISTRADORA DE RIESGOS PROFESIONALES (ARP), INSTITUTO DE LOS SEGUROS SOCIALES (ISS). ESTA FACULTAD TAMBIÉN COMPRENDE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

F. ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN, DECLARACIONES DE PARTE Y RENDICIÓN DE TESTIMONIOS DENTRO DE LOS PROCESOS DE LA JURISDICCIÓN LABORAL Y TRÁMITES ADMINISTRATIVOS, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO.

G. RESPONDER LAS DEMANDAS DE TUTELA DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE APODERADO ESPECIAL.

H. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TODO TIPO CON ENTIDADES EDUCATIVAS DE TODO ORDEN, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

I. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS Y ESCRITURAS DE DONACIÓN QUE SEAN AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA, SIN LIMITACIÓN ALGUNA.

J. SUSCRIBIR TODOS LOS CONTRATOS DE CONSTRUCCIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS, REPARACIONES Y ADECUACIONES QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LA PLANTA Y SEDE ADMINISTRATIVA DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN CALI, HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES, DARLOS POR TERMINADO POR CUALQUIER CAUSA, PRESENTAR RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS, EXIGIR EL PAGO DE MULTAS E INDEMNIZACIONES DE CUALQUIER TIPO QUE ESTÉN PACTADAS EN LOS RESPECTIVOS CONTRATOS Y EL CUMPLIMIENTO DE ELLOS.

K. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE Y ORGANISMOS DE CONTROL AMBIENTAL DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL Y MUNICIPAL O DISTRITAL: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUIMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 20

L. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE PRENDA SOBRE VEHICULOS DE PROPIEDAD DE TERCEROS PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORGUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA SU FORMALIZACIÓN ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y/O MOVILIDAD DE LOS RESPECTIVOS MUNICIPIOS. ESTE PODER TAMBIEN COMPRENDE LA CANCELACION DE LAS PRENDAS Y LA FIRMA DE TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA TAL FIN.

M. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS ANTE CUALQUIER AUTORIDAD.

PARÁGRAFO I. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL, GUBERNATIVO, TRIBUNALES DE ARBITRAMIENTO Y RECLAMOS ANTE LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS.

PARÁGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERÁN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACIÓN.

2. JORGE ENRIQUE ARIZA BERNAL, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.494.493 DE BOGOTÁ, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES:

A. ANTE EL MINISTERIO DEL MEDIO AMBIENTE: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

B. ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE VIGILANCIA: FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, OTORGAR PODERES, RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS, FIRMAR LAS ACTAS CORRESPONDIENTES Y NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LA ENTIDAD, ASÍ COMO DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR O RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

C. ANTE EL FONDO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES Y DIRECCIÓN NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES FORMULAR SOLICITUDES, SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE REQUIERAN PRESENTAR, RENDIR DECLARACIONES, NOTIFICARSE DIRECTAMENTE O POR MEDIO DE APODERADO, EN TODOS LOS TRÁMITES QUE LA SOCIEDAD TECNOQUÍMICAS S.A. REQUIERA ADELANTAR ANTE LAS CITADAS ENTIDADES, SUSCRIBIR LAS ACTAS DE VISITA, Y DESIGNAR APODERADOS PARA NOTIFICARSE DE ACTOS ADMINISTRATIVOS, INICIAR O

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 9 1 *

150

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 21

RESPONDER PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

D. EN TODO LO RELACIONADO CON LOS TRÁMITES DE IMPORTACIONES Y EXPORTACIONES, SEGÚN SE INDICA:

I. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS ADMINISTRACIONES DE ADUANAS DE LA DIRECCIÓN DE IMPUESTOS Y ADUANAS - DIAN - ASÍ COMO RENDIR DECLARACIONES, ATENDER VISITAS E INSPECCIONES Y FIRMAS LAS CORRESPONDIENTES ACTAS ATENDER DIRECTAMENTE, CUANDO ELLO SEA REQUERIDO Y EN GENERAL OBRAR COMO APODERADO ESPECIAL ANTE LAS AUTORIDADES ADUANERAS EN TODAS LAS OPERACIONES RELACIONADAS CON EL COMERCIO EXTERIOR.

II. OTORGAR PODERES Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS SOCIEDADES PORTUARIAS DE BUENAVENTURA, CARTAGENA Y BARRANQUILLA, ASÍ COMO RESPONDER Y ATENDER LOS TRÁMITES DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE APODERADOS.

III- OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES, OTORGAR GARANTÍAS Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN ANTE LAS NAVIERAS Y EMPRESAS ADMINISTRADORAS DE CONTENEDORES PARA EL MANEJO Y RETIRO DE ELLOS.

IV. OTORGAR PODERES ESPECIALES Y GENERALES A LAS SOCIEDADES DE INTERMEDIACIÓN ADUANERA - SIA- Y SUSCRIBIR TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SE PRESENTEN Y TRAMITEN DE ACUERDA CON LA NORMATIVIDAD LEGAL SOBRE LA MATERIA.

V. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE ANTINARCÓTICOS QUE SE PRESENTAN ANTE LA POLICÍA AEROPORTUARIA BIEN DIRECTAMENTE O AUTORIZANDO A LOS JEFES DE BODEGA DE YUMBO Y JAMUNDÍ PARA ESE TRÁMITE DOCUMENTOS DENTRO DE LOS TRÁMITES DE EXPORTACIONES O REEMBARQUES DE MERCANCÍAS, Y EN GENERAL ATENDER TODAS LAS DILIGENCIAS DIRECTAMENTE U OTORGAR PODER AUN TERCERO.

D. SUSCRIBIR CONTRATOS DE CONSTRUCCIÓN Y DE OBRA QUE SE REALICEN Y PRESTEN EN LAS PLANTAS DE TECNOQUÍMICAS S.A. LOCALIZADAS EN JAMUNDÍ, YUMBO Y VILLA RICA (DEPARTAMENTO DEL CAUCA EN EL CONJUNTO INDUSTRIAL PARQUESUR) HASTA POR LA SUMA EQUIVALENTE A TRESCIENTOS (300) SALARIOS MÍNIMOS LEGALES MENSUALES.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA QUE TENGA QUE VER CON LA ADQUISICIÓN DE EQUIPO Y MAQUINARIA, REPARACIÓN, ADECUACIÓN, INSTALACIÓN, SERVICIOS TÉCNICOS Y DE ASESORÍA.

E. SUSCRIBIR CONTRATOS DE FABRICACIÓN CON TERCEROS BIEN SEA QUE TECNOQUÍMICAS OBRE COMO FABRICANTE O COMO PROPIETARIO.

PARAGRAFO. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 22

HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

3. MARÍA TERESA CAÑÓN DE GUZMAN, IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 31.238.104 DE CALI, CARLOS ARTURO PEÑA NIETO IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 19.483.439 DE BOGOTÁ Y ÁNGELA MARÍA CORREA CARDONA IDENTIFICADA CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 66.835.555 DE CALI, LA PRIMERA COMO PRINCIPAL, EL SEGUNDO COMO PRIMER SUPLENTE Y LA TERCERA COMO SEGUNDA SUPLENTE, PARA QUE REPRESENTEN A TECNOQUÍMICAS S.A. EN:

A. EN TODOS LOS ASUNTOS CAMBIARIOS, CON FACULTAD PARA FIRMAR DECLARACIONES DE CAMBIOS SEA POR CRÉDITOS EN MONEDA EXTRANJERA, POR MOVIMIENTOS DE LA CUENTAS CORRIENTES DE COMPENSACIÓN, IMPORTACIONES DE BIENES Y SERVICIOS, TRANSFERENCIAS Y OTROS CONCEPTOS, REGISTRO DE PRÉSTAMOS EN MONEDA EXTRANJERA OTORGADOS A LA EMPRESA EN SU CONDICIÓN DE RESIDENTE Y TODOS AQUELLOS DOCUMENTOS, DECLARACIONES O RESPUESTAS A REQUERIMIENTOS QUE DEBAN HACERSE ANTE EL BANCO DE LA REPÚBLICA U OTRAS ENTIDADES GUBERNAMENTALES RESPECTO DE OPERACIONES EN EL MERCADO CAMBIARIO.

LOS APODERADOS SUSCRIBIRÁN TODOS LOS DOCUMENTOS Y REALIZAR TODOS LOS ACTOS QUE OBLIGUEN A LA SOCIEDAD ANTE LAS AUTORIDADES CAMBIARIAS, PUDIENDO IGUALMENTE NOTIFICARSE DE TODAS LAS ACTUACIONES, ACTOS ADMINISTRATIVOS, DILIGENCIAS O GESTIONES RELACIONADAS O QUE SE DERIVEN DE DICHA ACTIVIDAD Y EN GENERAL, PARA QUE ASUMAN LA PERSONERÍA A NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS S.A., BIEN SEA DIRECTAMENTE O A TRAVÉS DE APODERADO, SIEMPRE QUE LO ESTIMEN CONVENIENTE, DE MANERA QUE EN NINGÚN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACIÓN EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y CUMPLIMIENTO DE OBLIGACIONES DE CARÁCTER CAMBIARIO Y EN LOS ASUNTOS CONCERNIENTES PARA LAS MATERIAS DE QUE TRATA ESTE PODER.

B. EN RELACIÓN CON SECTOR FINANCIERO:

I. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE CRÉDITO Y LEASING CON LOS BANCOS, ENTIDADES FINANCIERAS, COMPAÑÍAS DE FINANCIAMIENTO COMERCIAL, DE ACUERDO CON LOS CUPOS FIJADOS POR LA JUNTA DIRECTIVA, ASÍ COMO LOS PAGARÉS, LOS CONTRATOS DE GARANTÍA PRENDARIA E HIPOTECARIA, LA CONFIRMACIÓN DE FORWARDS Y TODOS LOS DEMÁS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA LA CULMINACIÓN Y FORMALIZACIÓN DE ESTOS TRÁMITES.

ESTAS FACULTADES IGUALMENTE APLICAN PARA TODOS LOS CRÉDITOS QUE OTORQUE EL BANCO DE COMERCIO EXTERIOR DE COLOMBIA - BANCOLDEX.

II. SUSCRIBIR LOS FORMATOS Y CONTRATOS DE APERTURAS DE CUENTAS CORRIENTES,

*** CONTINUA ***



151

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 23

AHORROS, SERVICIOS DE BANCA VIRTUAL, LOS FORMATOS DE PROVEEDORES PARA PAGOS POR TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA Y LOS FORMULADOS ÚNICOS DE CONOCIMIENTO DE PERSONA JURÍDICA QUE EXIGE EL SECTOR FINANCIERO.

III. SUSCRIBIR LAS LETRAS DE COBRANZA Y LAS CARTAS DE CRÉDITO.

C. SOLICITAR TIDIS Y FIRMAR TODOS LOS DOCUMENTOS RELACIONADOS CON ESTE TRÁMITE.

D. EN RELACIÓN CON LA COMPAÑÍAS ASEGURADORAS:

I. SUSCRIBIR DOCUMENTOS DE RECLAMACIÓN Y OTORGAR PODERES PARA QUE COMPAREZCAN A LAS AUDIENCIAS DE RECLAMACIONES, ASÍ COMO LOS DOCUMENTOS DE TRANSACCIÓN. ESTAS FACULTADES SE OTORGAN SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA.

II. SUSCRIBIR LAS CARTAS DE NO RECLAMACIÓN A LAS COMPAÑÍAS ASEGURADORAS POR OCURRENCIA DE SINIESTROS Y LAS RESPECTIVAS CONSTANCIAS.

III. SUSCRIBIR LOS DOCUMENTOS REQUERIDOS POR EL SISTEMA DE INFORMACIÓN PARA LA PREVENCIÓN DE LAVADO DE ACTIVOS (SIPLA).

E. FORMULAR PETICIONES RELACIONADAS CON LAS FACULTADES OTORGADAS.

PARÁGRAFO 1. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O GUBERNATIVO.

PARÁGRAFO II. LOS APODERADOS EJERCERÁN SUS FUNCIONES DE MANERA INDIVIDUAL Y SIN ORDEN DE PRELACIÓN.

4. ADRIANA JIMÉNEZ MERA, IDENTIFICADA CON LA C.C. 31.174.077 DE PALMIRA, PARA EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES FUNCIONES:

A. OTORGAR PODER Y CONSTITUIR MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACIÓN DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTÍA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN, CON AUTORIZACIÓN PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON LAS DEUDAS A FAVOR DE TECNOQUÍMICAS S. A.

B. SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE ARRENDAMIENTO DE INMUEBLES, SU MODIFICACIÓN Y O TERMINACIÓN, INVENTARIOS Y ANEXOS PERTINENTES, BIEN SEA QUE LA SOCIEDAD OBRE COMO ARRENDADOR O ARRENDATARIO, SIN LIMITACIÓN DE CUANTÍA. ESTA FUNCIÓN LA PODRÁ EJERCER DIRECTAMENTE O MEDIANTE LA DESIGNACIÓN DE APODERADOS.

C. SUSCRIBIR LOS FORMATOS DE AUTORIZACIÓN DE CREACIÓN DE CLIENTES Y

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 24

PROVEEDORES DE LA EMPRESA.

D. EN RELACIÓN CON LOS VEHÍCULOS DE TODO TIPO QUE FIGUREN A NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS, TIENE LA FACULTAD DE SUSCRIBIR LOS FORMULARIOS OFICIALES PARA TODO TIPO DE TRAMITE, ENTRE ELLOS EL TRASPASO, QUE SE REQUIERA REALIZAR, ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y ANTE LAS AUTORIDADES DE TRANSITO Y TRANSPORTE DE CUALQUIER ORDEN, ASÍ COMO FIRMAR TODO TIPO DE CONTRATOS RELACIONADOS CON LOS VEHÍCULOS.

PARÁGRAFO. EN LA ATENCIÓN DE TODOS LOS ASUNTOS MENCIONADOS TENDRÁ LA FACULTAD DE DESIGNAR APODERADOS PARA INICIAR, RESPONDER REQUERIMIENTOS O DEMANDAS, O HACERSE PARTE EN PROCESOS DE CARÁCTER JUDICIAL O ADMINISTRATIVO DE CUALQUIER ORDEN.

ESTOS PODERES ESTARÁN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS
EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 10 DE JULIO DE 2008 DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 29 DE JULIO DE 2008 BAJO EL NRO. 141 DEL LIBRO V , SE CONCEDE PODER ESPECIAL, AMPLIO Y SUFICIENTE A LOS SIGUIENTES FUNCIONARIOS DE LA EMPRESA:

- GERMAN ALBERTO SUAREZ HINCAPIE, C.C. 16.722.521 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CENTRO PACIFICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI.

- MARIA VICTORIA VARGAS PORRAS, C.C. 39.638.185 DE BOGOTA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.

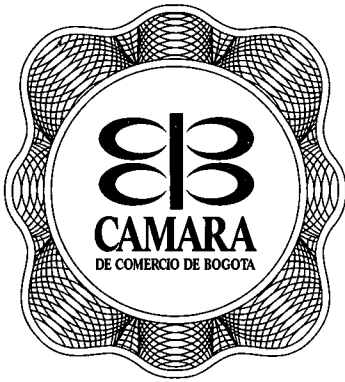
- ESPERANZA GRANADOS JAIMES, C.C. 63.392.189 DE MALAGA (SANTANDER), SUBGERENTE ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL CUNDINAMARCA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BOGOTA D.C.

- DIEGO FERNANDO MUÑOZ QUINTERO, C.C. 94.282.452 DE CALI, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ANTIOQUIA DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN MEDELLIN.

- CARLOS ORLANDO MUTIS PICON, C.C. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA.

- DANIEL AMEZQUITA LIZARAZO, C.C. 8.681.962 DE BARRANQUILLA, SUBGERENTE FINANCIERO Y ADMINISTRATIVO DE LA REGIONAL ATLANTICO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 9 3 *

152

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 25

EN BARRANQUILLA.

LOS MENCIONADOS FUNCIONARIOS EJERCERAN, EN SUS RESPECTIVAS REGIONALES, LAS SIGUIENTES FACULTADES:

1.PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A., Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON SUS RESPECTIVOS DISTRITOS DE VENTAS SE NOTIFIQUEN Y PROMUEVAN ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES, DISTRITALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE.

PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

2.PARA QUE OTORGUEN PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION E INTERROGATORIOS DE PARTE, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVOS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO, CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR.

3.PARA QUE OTORGUE PODERES Y CONSTITUYAN MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LOS INTERROGATORIOS DE PARTE, A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS, ENTRE ELLAS LAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES, JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO.

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 26

4.PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO Y EXPEDIR CERTIFICACIONES LABORALES.

5.PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A., EN NINGUN CASO, QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES Y A ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DILIGENCIAS DE INTERROGATORIOS DE PARTE.

6.SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE PRENDA SOBRE VEHICULOS DE PROPIEDAD DE TERCEROS PARA RESPALDAR LOS PRESTAMOS QUE LA EMPRESA OTORGUE Y TODO LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA SU FORMALIZACION ANTE LAS SECRETARIAS DE TRANSITO Y/O MOVILIDAD DE LOS RESPECTIVOS MUNICIPIOS. ESTE PODER TAMBIEN COMPRENDE LA CANCELACION DE LAS PRENDAS Y LA FIRMA DE TODOS LOS DOCUMENTOS QUE SEAN REQUERIDOS PARA TAL FIN.

7.PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO ADQUIERA Y ENAJENE TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. ESTOS PODERES ESTARAN VIGENTES HASTA TANTO SEAN REVOCADOS O MODIFICADOS EXPRESAMENTE POR DOCUMENTO PRIVADO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 1853 DEL 07 DE MAYO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 15 DE MAYO DE 2009 BAJO EL NRO. 64 DEL LIBRO V SE CONCEDIO PODER ESPECIAL AMPLIO Y SUFICIENTE A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO.16 741 040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No.58 401 DEL C.S DE LA J. , Y/O A BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO, IDENTIFICADA. CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO 1.130.672.089 DE CALI Y PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADA No. 168 064 DEL C. S. DE LA J. PARA QUE, CONJUNTAMENTE O POR SEPARADO, REPRESENTEN A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS ASUNTOS QUE DEBAN TRAMITARSE ANTE: A) EL INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA, O LAS OFICINAS O AUTORIDADES NACIONALES QUE CORRESPONDAN, INCLUIDO, PERO SIN LIMITARSE A TODO LO RELACIONADO CON EL TRÁMITE DE OBTENCIÓN, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y CERTIFICACIÓN DE REGISTROS SANITARIOS, RESPUESTAS DE AUTOS, CAMBIOS DE NOMBRE Y MARCAS DE PRODUCTOS, REFORMULACIONES Y ADICIONES EN LA LÍNEA DE PRODUCTOS,

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 28

REQUERIMIENTOS, HACER ACLARACIONES, PRESENTAR RECURSOS, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES, E) INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO Y MINISTERIO DE MEDIO AMBIENTE, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA SOLICITUD DE - LICENCIAS, AUTORIZACIONES PARA IMPORTAR OBTENCIÓN DE REGISTROS, SOLICITUD DE CONTESTAR REQUERIMIENTOS, SUMINISTRAR INFORMACIÓN REQUERIDA, SOLICITAR CONCEPTOS Y EN GENERAL CUALQUIER TRÁMITE Y SOLICITUD QUE SEA NECESARIO ADELANTAR ANTE ÉSTA ENTIDAD O LA QUE HAGA SUS VECES F) MINISTERIO DE PROTECCIÓN SOCIAL, SECRETARÍAS DE SALUD E INSTITUTO NACIONAL DE SALUD, INCLUIDO PERO SIN LIMITARSE A LA PRESENTACIÓN DE CUALQUIER SOLICITUD DE APERTURA DE INVESTIGACIÓN, SOLICITUD CONCEPTO, RESPONDER REQUERIMIENTOS POR QUEJAS O INVESTIGACIONES Y DEMÁS SOLICITUDES Y TRÁMITES QUE DEBAN ADELANTARSE ANTE ÉSTAS ENTIDADES O LAS QUE HAGAN SUS VECES. G) CUALQUIER ENTIDAD DEL ORDEN NACIONAL, LOCAL O MUNICIPAL, QUE HAGA REQUERIMIENTOS O SOLICITE ACLARACIONES A LA COMPAÑÍA EN EL CURSO DE CUALQUIER TIPO DE TRÁMITE ADMINISTRATIVO, PARA LO CUAL LOS APODERADOS QUEDAN DEBIDAMENTE FACULTADOS PARA CONTESTAR Y ACLARAR Y SOLICITAR TODO CUANTO SEA DEBIDO PARA EFECTOS DE TODO LO ANTERIOR, FACULTO A LOS APODERADOS AQUÍ NOMBRADOS, PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES, PETICIONES, RECLAMOS CON ATRIBUCIONES PARA DESISTIR Y CONCILIAR, OTORGAR PODERES, SUSTITUIRLOS. ASÍ MISMO, LOS APODERADOS ESTÁN AUTORIZADOS PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS, PUDIENDO ATENDER ASÍ MISMO LAS NOTIFICACIONES QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE SE GENEREN DE LOS ACTOS, ACTUACIONES, DILIGENCIAS O GESTIONES QUE TENGAN RELACIÓN DE CAUSALIDAD POR LOS SUSODICHOS TRÁMITES. LA ACEPTACION DE LA GESTION POR PARTE DE ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE Y BEATRIZ EUGENIA TORRES HURTADO SE ENTENDERÁ PRESTADA CON EL DOCUMENTO EN QUE SOLICITEN CADA TRAMITE ANTE LA ENTIDAD RESPECTIVA. ESTE MANDATO SE OTORGA POR TÉRMINO INDEFINIDO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2687 DEL 26 DE JUNIO DE 2009 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 06 DE JULIO DE 2009 BAJO EL NRO. 103 DEL LIBRO V SE OTORGO PODER GENERAL, AMPLIO Y SUFICIENTE PARA ATENDER LOS ASUNTOS

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 9 5 *

154

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 29

DESCRITOS A LAS SIGUIENTES
PERSONAS:

PRIMERO: A ANTONIO JAIRO ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NO 16.741.040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 58.401 DEL C.S DE LA J., Y/O A ANÁ MARÍA ALVAREZ ROBLEDO., CON C.C. 31.170.896 DE CALI, PARA QUE DE MANERA CONJUNTA O SEPARADA EJERZAN LAS SIGUIENTES FACULTADE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A.:

1. REPRESENTAR A LA SOCIEDAD, SIN LIMITACIÓN ALGUNA EN TODAS LAS LICITACIONES PÚBLICAS, PRIVADAS O DE CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACIÓN EN QUE ESTÉ INTERESADA PARTICIPAR TECNOQUÍMICAS S.A. ESTA FACULTAD COMPRENDE LA DE PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES, FIRMAR TODOS LOS ANEXOS QUE SEAN REQUERIDOS DENTRO DEL RESPECTIVO PROCESO LICITATORIO (TALES COMO CARTA DE PRESENTACIÓN, FORMATOS DE KÁRDEX, PROPUESTAS ECONÓMICAS, FORMATOS TÉCNICOS, ETC) Y DEMÁS DOCUMENTOS QUE REQUIERAN LA FIRMA DEL REPRESENTANTE LEGAL.

2. FORMULAR Y SUSCRIBIR LAS OBSERVACIONES QUE SE HAGAN A LOS PLIEGOS DE LAS LICITACIONES Y PARTICIPAR EN TODOS LOS TRÁMITES QUE ANTECEDAN A LA APERTURA DE LAS LICITACIONES, ASÍ COMO LA DE INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES EN LA VÍA GUBERNATIVA E INICIAR LAS ACCIONES QUE SEAN PROCEDENTES ANTE LA JURISDICCIÓN CONTENCIOSA ADMINISTRATIVA CON FACULTADES PARA DESIGNAR APODERADOS PARA LA ATENCIÓN DE ELLOS.

3. CONTRATAR Y FIRMAR TODAS LAS PÓLIZAS QUE SE REQUIERAN PARA CONCURRIR A LAS LICITACIONES Y PARA FIRMAR Y FORMALIZAR LOS CONTRATOS QUE SEAN ADJUDICADOS A LA SOCIEDAD.

4. SUSCRIBIR LAS MODIFICACIONES, CORRECCIONES Y ACLARACIONES DE LOS CONTRATOS ASÍ COMO LAS ACTAS DE LIQUIDACIÓN DE ELLOS.

5. INSCRIBIR A LA SOCIEDAD Y RENOVAR SU REGISTRO UNICO DE PROponentes -RUP- O DE LA FIGURA QUE LA SUSTITUYA O MODIFIQUE.

LOS APODERADOS EJERCERÁN ESTAS ATRIBUCIONES DE MANERA INDEPENDIENTE SIN QUE SE REQUIERA LA FIRMA CONJUNTA PARA LA ATENCIÓN DE LOS ASUNTOS ENCOMENDADOS.

SEGUNDO: A ANTONIO JAIRO RAMÍREZ ECHAVE, IDENTIFICADO CON LA CÉDULA DE CIUDADANÍA NO. 16.741.040 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 58.401 DEL C.S DE LA J., Y/O RODRIGO VELÁSQUEZ LÓPEZ, CON CÉDULA NO. 16.589.361 DE CALI Y PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO NO. 27037 DEL CONSEJO SUPERIOR DE LA JUDICATURA, PARA QUE DE MANERA CONJUNTA O SEPARADA EJERZAN LAS SIGUIENTES FACULTADES EN NOMBRE DE TECNOQUÍMICAS SA.:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 30

1. NOTIFICARSE, CONTESTAR DEMANDAS O REQUERIMIENTOS, CONCILIAR, DESISTIR, ALLANARSE EN CUALQUIER PROCESO JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O GUBERNATIVO, SIN IMPORTAR LA CUANTIA NI LA NATURALEZA DE LA ACCIÓN, QUE SE LE FORMULE A TECNOQUÍMICAS, BIEN SEA POR PERSONA NATURAL, JURÍDICA, EMPRESA INDUSTRIAL Y COMERCIAL DEL ESTADO, ESTABLECIMIENTOS PÚBLICOS Y/O ENTIDADES GUBERNATIVAS DE CUALQUIER ORDEN, EN LA QUE LA EMPRESA TENGA INTERÉS COMO ACTOR, DEMANDADO, TERCERO INTERVINIENTE O LLAMADO EN GARANTÍA Y/O EN CUALQUIER MODALIDAD PROCESAL EN QUE SEA VINCULADA.

2. ASISTIR A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACIÓN EN LA QUE SEA CONVOCADA LA EMPRESA COMO PARTE DEMANDANTE O DEMANDADA, CON PLENAS FACULTADES PARA CONCILIAR, DESISTIR, ALLANARSE Y COMPROMETER.

3. REPRESENTAR A LA SOCIEDAD PARA ATENDER LAS DILIGENCIAS DE DECLARACIÓN DE PARTE EN CUALQUIER PROCESO JUDICIAL O TRÁMITE GUBERNATIVO AL QUE SEAN CONVOCADO EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA SOCIEDAD.

4. INICIAR TODA CLASE DE PROCESOS Y TRÁMITES ANTE LA AUTORIDADES JUDICIALES O GUBERNATIVAS EN LA QUE LA SOCIEDAD TENGA INTERÉS.

PARAGRAFO: PARA EL EJERCICIO DE LAS FACULTADES PREVISTAS EN LOS NUMERALES 1 Y 4 PODRÁN OTORGAR PODER A TERCEROS PARA LA ATENCIÓN DE LOS ASUNTOS MENCIONADOS.

TERCERO. LA ACEPTACIÓN DE LA GESTIÓN POR PARTE DE ANTONIO JAIRO RAMÍREZ ECHAVE, ANA MARÍA ALVAREZ Y RODRIGO VELÁSQUEZ LÓPEZ SE ENTENDERÁ PRESTADA CON EL EJERCICIO DE LAS FACULTADES CONFERIDAS Y/O LA SUSCRIPCIÓN DE LOS DOCUMENTOS.

ESTE MANDATO SE OTORGA POR TERMINO INDEFINIDO.

COMPARECEN ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE CON DOMICILIO Y RESIDENCIA EN LA CIUDAD DE CALI, IDENTIFICADO CON LA C.C. NO. 16.741.040 DE CALI, ANA MARÍA ALVAREZ ROBLEDO CON C.C. 31.170.896 DE CALI Y RODRIGO VELASQUEZ LOPEZ, CON C. C. 16.589.361 DE CALI, Y MANIFIESTAN QUE ACEPTAN EL PODER GENERAL QUE SE LES CONFIERE POR ÉSTE INSTRUMENTO.

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000

NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL SUSCRITO: \$21,792,754,000

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 9 6 *

155

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 31

VALOR NOMINAL: \$500

CAPITAL PAGADO: \$21,792,754,000

NUMERO DE ACCIONES: 43,585,508

VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 12 DE MARZO DE 2009

INSCRIPCION: 18 DE MARZO DE 2009 BAJO EL NRO. 3193 DEL LIBRO IX

CONSTA LA SITUACION DE CONTROL

SOCIEDAD CONTROLANTE

DENOMINACION: INVERSIONES TQ S.A.

NIT. 900.220.408-1

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INVERSIONES TQ S.A. CORRESPONDEN A LA INVERSION EN SOCIEDADES MERCANTILES DE CUALQUIER NATURALEZA O ESPECIE, BIEN SEA NACIONALES O EXTRANJERAS QUE TENGAN COMO OBJETO SOCIAL LA FABRICACION, ENVASADO, DISTRIBUCION Y COMERCIALIZACION EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS; MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR; PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS; ALIMENTOS NATURALES O PROCESADOS; PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR Y SERVICIOS EN GENERAL.

SOCIEDAD CONTROLADA

DENOMINACION: TECNOQUIMICAS S.A.

NIT. 890.300.466-5

DOMICILIO: CALI

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA FABRICACION, EL ENVASADO, LA IMPORTACION, LA EXPORTACION, LA VENTA Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

SUBORDINACION. INVERSIONES TQ S.A. TIENE SUSCRITAS Y PAGADAS ACCIONES EN TECNOQUIMICAS S.A. EN PORCENTAJE EQUIVALENTE AL 94.90% DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE DICHA SOCIEDAD, LO QUE CONFIGURA SITUACION DE SUBORDINACION EN LA QUE LA PRIMERA ES LA MATRIZ Y LA SEGUNDA LA FILIAL.

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 32

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 14 DE SEPTIEMBRE 2009

INSCRIPCIÓN: 18 DE SEPTIEMBRE DE 2009 NRO.10818 DEL LIBRO IX

CONSTA EL GRUPO EMPRESARIAL:

MATRIZ: TECNOQUÍMICAS S.A.

NIT: 890300466-5

DOMICILIO: SANTIAGO DE CALI.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: DEDICADA A LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: LA FABRICACIÓN, EL ENVASADO, LA IMPORTACIÓN, LA EXPORTACIÓN, LA VENTA Y DISTRIBUCIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y QUÍMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PERFUMERÍA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS Y PRODUCTO DE CONSUMO POPULAR DE CUALQUIER NATURALEZA.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A.

NIT: 805003416-4

DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS; Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.-ADHINTER S.A. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN, SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26,27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: INDUGRAFICAS S A S

NIT: 890304375-1

DOMICILIO: CALI, VALLE DEL CAUCA.

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRÁFICAS, LA DISTRIBUCIÓN DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO EN EL INTERNACIONAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD INDUGRAFICAS S A S Y EXISTE ENTRE ELLAS

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 34

SUBORDINADA: LABORATORIOS TERAMED S.A DE C.V.

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA PRODUCCIÓN Y COMERCIALIZACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD LABORATORIOS TERAMED S.A DE C.V. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: DISTRIBUIDORA PRINCIPAL S.A DE C.V.

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD DISTRIBUIDORA PRINCIPAL S.A DE C.V Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: GALEMI S.A. DE C.V

DOMICILIO: SAN SALVADOR

NACIONALIDAD: SALVADOREÑA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD GALEMI S.A DE C.V. Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

SUBORDINADA: DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A.

DOMICILIO: GUATEMALA

NACIONALIDAD: GUATEMALTECA

ACTIVIDAD: LA CUAL DESARROLLA ACTIVIDADES QUE CORRESPONDEN A LA COMERCIALIZACIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS PARA CONSUMO HUMANO

*** CONTINUA ***



01



* 8 7 0 8 9 3 9 8 *

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 35

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUÍMICAS POSEE MAS DEL CINCUENTA POR CIENTO (50%) DEL CAPITAL DE LA SOCIEDAD DROGUERÍA FARMACÉUTICA MONTREAL S.A Y EXISTE ENTRE ELLAS UNIDAD DE PROPÓSITO Y DIRECCIÓN , SEGÚN LO PREVISTO EN LOS ARTÍCULOS 26, 27, Y 28 DE LA LEY 222 DE 1995

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.606730-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A JAMUNDI
UBICADO EN: --CARRETERA JAMUNDI KM. 23 DE JAMUNDI
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.606736-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS S A YUMBO
UBICADO EN: --CL. 15 NRO. 30 98 AUTOPISTA CALI-YUMBO KILOMETRO 4 DE YUMBO
FECHA MATRICULA : 14 DE ABRIL DE 2003
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.754339-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK FEMME
UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI
FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008
RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO

*** CONTINUA ***

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

FECHA: 2009/11/11

HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 36

EL NRO.754340-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO

EL NRO.754341-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK VISION

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO

EL NRO.754342-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: LABORATORIOS MK CARDIO

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 7 34 DE CALI

FECHA MATRICULA : 19 DE DICIEMBRE DE 2008

RENOVO : POR EL AÑO 2009

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO

EL NRO.761356-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: ALMACEN VENTA A EMPLEADOS

UBICADO EN: CL. 23 NRO. 6 65 DE CALI

FECHA MATRICULA : 30 DE MARZO DE 2009

CERTIFICA:

QUE LA SOCIEDAD EFECTUO LA RENOVACION DE SU MATRICULA MERCANTIL EL 30 DE MARZO DE 2009 .

CERTIFICA:

QUE NO FIGURAN OTRAS INSCRIPCIONES QUE MODIFIQUEN TOTAL O PARCIALMENTE EL PRESENTE CERTIFICADO.

LOS ACTOS Y DOCUMENTOS REGISTRADOS QUEDAN EN FIRME CINCO (5) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE SU INSCRIPCION, SIEMPRE Y CUANDO DENTRO DE DICHO TERMINO NO SEAN OBJETO DE RECURSOS EN LA VIA GUBERNATIVA.

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1.995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES.

DADO EN CALI A LOS 11 DIAS DEL MES DE NOVIEMBRE DEL AÑO 2009 HORA: 02:12:26



01



* 8 7 0 8 9 3 9 9 *

158

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

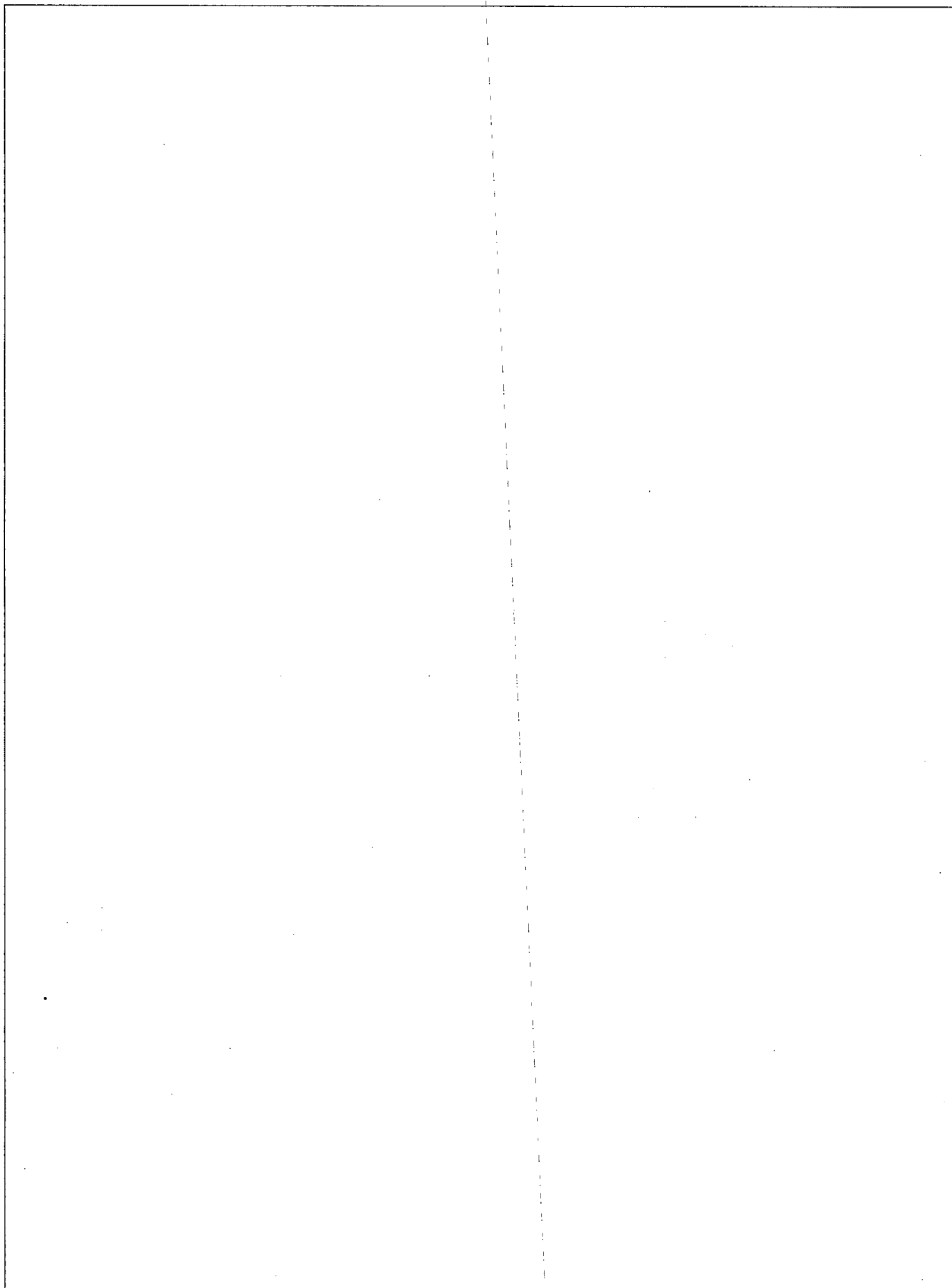
FECHA: 2009/11/11

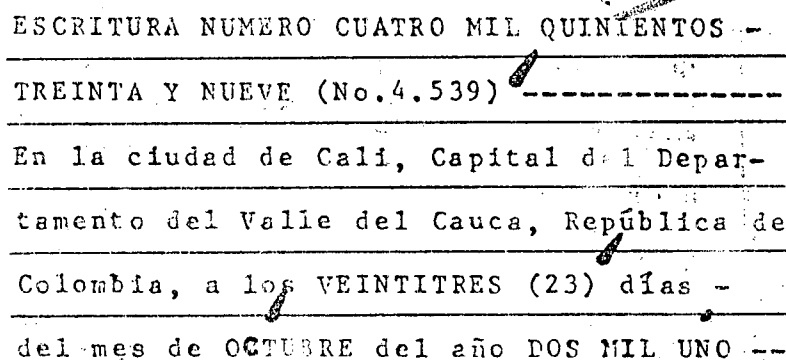
HORA: 14:12:34

OPERACION: 02C031111175

PAGINA: 37

[Faint, illegible signature or stamp]





T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida mediante escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado expedido por la Cámara de Comercio de Cali

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 o Isaquén, abogado en ejercicio, portador de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de esta propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que se nos represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no su función, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo, judicial, todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, conservación y oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales, al registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos u otros de diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaria 3ª de Cali

que en todos los asuntos arriba determinados, , tanto en los términos señalados por los artículos 42 y complementarios de la Decisión 486 de la Comunidad Andina como del artículo 70 del C.P.C pueda sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos y ceder a título gratuito y/o oneroso, licenciar, inscribir contratos de cesión y de licencia, inscripción de prendas, levantamiento de prendas, inscribir derechos de retención y en general todos los asuntos que se deban tramitar ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

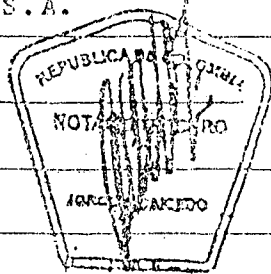
Leído el presente instrumento al otorgante, lo aprobó y en constancia firma conmigo el Notario de todo lo cual doy fe.

Se agregan comprobantes. Derechos \$30.000.00 Decreto 1681 de Septiembre 16 de 1996. Reformado mediante Resolución No.5839 de Diciembre 27 del año 2.000 y Decreto 1326 de Julio 06 del año 2.001. Se corrió en la hoja número AA 3286877. ENMENDADO "OCTUBRE" VALE.

Juan m Barberi

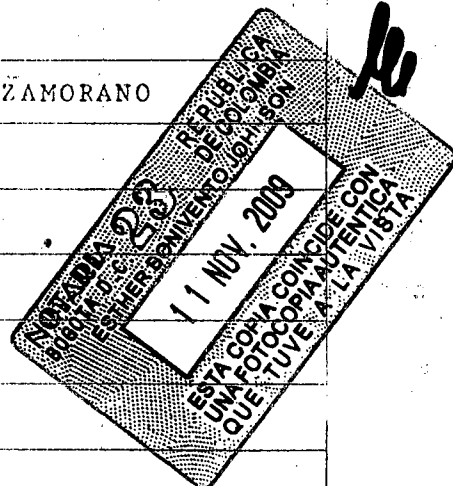
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA

En rep. de TECNOQUIMICAS S.A.



El Notario Tercero de Cali

Dr. JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO





Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

5/60

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No.08-116443

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION**
FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **603** DE
FECHA **30 DE ABRIL DE 2009** EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY
EXPIRA EL **31 DE JULIO DEL 2009**

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI ☐ ☐

NO ☒ ☐